

Memoria Anual 2013

ÍNDICE

1. ORGANIZACIÓN	3
Carta del Director Científico	4
Listado de Grupos CIBERER 2013	6
Estructura Organizativa	9
Presupuesto 2013	10
2. PROGRAMAS CIENTÍFICOS	13
Medicina Genética	15
Medicina Metabólica Hereditaria	16
Medicina Mitocondrial	17
Medicina Pediátrica y del Desarrollo	18
Patología Neurosensorial	19
Medicina Endocrina	20
Cáncer Hereditario y Síndromes Relacionados	21
3. PROGRAMAS HORIZONTALES	23
Programa de Recursos Humanos	24
Programa de Formación	26
Programa de Proyectos de Investigación: Acciones Intramurales (ACCI) y Proyectos Externos	31
Programa de Traslación	35
Programa de Transferencia	43
4. PLATAFORMAS TRASVERSALES DE APOYO A LA INVESTIGACIÓN E INFRAESTRUCTURAS COMUNES	47
Orphanet	48
CIBERER Biobank	51
SEFALer	54
BIER	57
PROTEOmAb	60
5. ACTIVIDAD CIENTÍFICA ESPECÍFICA DEL CIBERER	61
Acciones de movilidad	(Ver prog. de Formación)
Acciones formativas	(Ver prog. de Formación)
Acciones divulgativas	62
Eventos y otras actividades	65
Patentes y resultados de transferencia	(Ver prog. de Transferencia)
Relación de publicaciones	67
6. GRUPOS DE INVESTIGACIÓN	69



1 Organización



Carta del Director Científico

En 2013 el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER) ha continuado la senda que viene recorriendo durante los últimos años, de forma que afianza su posicionamiento como referente nacional de investigación en Enfermedades Raras (ER), gracias sin duda a la colaboración de los distintos centros y grupos de investigación que componen CIBERER y de todos los investigadores que trabajan y colaboran dentro del mismo. CIBERER tiene ahora la obligación de dar respuesta a las necesidades que plantea ser un centro de excelencia de estas características y los retos que se avecinan en el ámbito de las ER durante los próximos años.

CIBERER ha puesto en marcha en 2013 las directrices científicas necesarias para alinearse tanto a nivel nacional con el Plan Estatal de Investigación Científica, Técnica y de Innovación 2013-2016, así como en el plano europeo con el nuevo programa Horizonte 2020 de I+D+i de la Comisión Europea, en el cual el tratamiento, diagnóstico y conocimiento de las enfermedades raras continúa siendo una prioridad. El abordaje de estos problemas está orientado internacionalmente a través de los objetivos del "International Rare Disease Research Consortium" (IRDiRC) y que son dos fundamentalmente: desarrollar 200 nuevas terapias para enfermedades raras en 2020 y poder diagnosticar la gran mayoría de ellas. En este contexto nacional e internacional, y como respuesta a estas necesidades planteadas, el CIBERER desarrolla sus actividades, mostrando un compromiso total con las políticas nacionales e internacionales en el ámbito de las Enfermedades Raras.

2013 ha supuesto el mejor año del CIBERER por lo que a producción científica se refiere. Durante este año se ha incrementado en un 16% el número de trabajos citables respecto al año 2012, pasando de 9,61 a 10,45 por grupo. Según datos disponibles en abril de 2014, se publicaron 673 trabajos del CIBERER. Si esta cifra, que sólo incluye documentos citables, se combina con los meeting abstracts incluidos en WoS se llegaría a 786 publicaciones, 100 más que el año anterior.

En relación al Programa CIBERER "Genes de Enfermedades Raras No Diagnosticadas", gran proyecto para la aplicación de la secuenciación de exomas a múltiples ER, como resultado global y pendientes del resultado de validación de muchos genes candidatos, podemos destacar la identificación de mutaciones en 26 genes no asociados previamente a la patología estudiada y la identificación de nuevas mutaciones en 22 genes ya conocidos y que estaban asociados a esa enfermedad. Fruto de este trabajo se obtuvieron los primeros resultados publicados en revistas internacionales especialmente durante el año 2013. Desde el comienzo del programa los grupos CIBERER han publicado 10 artículos originales en revistas internacionales, y otros 6 están actualmente bajo revisión de los editores para su aceptación. Además hay otros 3 estudios que están finalizados y cuyo manuscrito está en preparación. Este programa ha sido el fundamento para implementar en 2014 el Ciberer Exome Server y el proyecto SPANEX de base de datos sobre exomas e información genómica de la población española.

Durante este año, CIBERER ha potenciado además diversas iniciativas de carácter traslacional entre las que destacan la vinculación de grupos clínicos. Esta acción permitirá a los grupos CIBERER colaborar con grupos de una gran trayectoria clínica sobre ER, acelerando la traslación definitiva de las investigaciones que llevan a cabo al SNS. Así, en 2013, se vincularon desde el Programa de Medicina Pediátrica y del Desarrollo cuatro grupos clínicos, con un amplio bagaje en investigación clínica, que complementan la carencia parcial de dismorfólogos y genetistas clínicos en el ámbito del CIBERER. Siguiendo un proceso similar, a finales de 2013 se iniciaron los trámites para vincular grupos clínicos desde el Programa de Medicina Metabólica Hereditaria, cuya firma de convenios se materializará a lo largo de 2014.

CIBERER, como centro de referencia español y europeo en la investigación científica de las bases biológicas y patológicas de las ER, ha destacado también en 2013 por su participación en iniciativas de carácter internacional, tales como ORPHANET, el Comité de Expertos de ER en la UE (EUCERD) y la EUCERD Joint Action, el proyecto europeo EUROPLAN, el International Rare Diseases Research Consortium IRDiRC, , así como la participación destacada proyectos financiados por la Comisión Europea para el desarrollo de redes europeas sobre enfermedades metabólicas, E-IMD y E-HOD.

2013 fue declarado oficialmente como "Año Español de las Enfermedades Raras" por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Esta iniciativa busca acercar a los ciudadanos al conocimiento de estas patologías y despertar el interés de investigadores, profesionales e industria, y está focalizada desde una perspectiva, sanitaria, científica y social. CIBERER participó activamente mediante la organización de de acciones bajo ese lema, tales como la organización de dos Simposios Internacionales junto con la Fundación Ramón Areces (sobre Enfermedades Mitocondriales y sobre Discapacidad Intelectual), la organización del 4ª edición del "DNA Day CIBERER Workshop" o la 5ª Jornada CIBERER "Investigar es Avanzar".

La Memoria Científica que aquí presentamos constituye el resumen de la aportación anual del CIBERER al avance de la investigación biomédica y la traslación en ER, que representa el objetivo principal de nuestros esfuerzos. No puedo despedirme sin manifestar antes mi gratitud por el apoyo ofrecido por los grupos que componen el CIBERER y al equipo de gestores científicos, sin los cuales no habría sido posible la consecución de todos estos logros, ni el mantenimiento de nuestra institución en una posición de vanguardia en el panorama científico. Desde aquí quiero expresar nuestro compromiso de continuar una investigación de calidad para el beneficio de las personas afectadas por enfermedades raras y sus familias.

Prof. Francesc Palau
Director Científico del CIBERER



Listado de Grupos CIBERER 2013

Unidad CIBERER	Jefe de Grupo	Centro – Institución	CC.AA
U701	Dr. Ramón Martí Seves	Unitat de Patologia Mitocondrial i Neuromuscular, Hospital Universitari Vall d'Hebron-Institut de Recerca, Institut Català de la Salut, Barcelona.	Cataluña
U702	Dr. Guillermo Antiñolo	Unidad de Gestión Clínica de Genética, Reproducción y Medicina Fetal, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud, Sevilla.	Andalucía
U703	Dr. Rafael Artuch	Laboratorio de Enfermedades Metabólicas, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.	Cataluña
U704	Dra. Carmen Ayuso	Servicio de Genética, ISS-Fundación Jiménez Díaz, Madrid.	Madrid
U705	Dr. Eduardo Tizzano Ferrari	Servicio de Genética, Instituto de Investigación Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.	Cataluña
U706	Dr. Javier Benítez	Programa de Genética del Cáncer Humano, Fundación Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid.	Madrid
U707	Dr. Carmelo Bernabéu	Patología vascular y receptores endoteliales, Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC, Madrid.	Madrid
U708	Dr. Juan Bernal	Hormonas tiroideas y cerebro, Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols", CSIC, Madrid.	Madrid
U709	Dra. Paola Bovolenta	Morfogénesis y Diferenciación del Sistema Nervioso de Vertebrados, Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" (CBMSO). CSIC-UAM., Universidad Autónoma de Madrid, Madrid.	Madrid
U710	Dr. Juan Antonio Bueren	División de Terapias Innovadoras en el Sistema hematopoyético, Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT), Madrid.	Madrid
U711	Dr. Ángel Carracedo	Grupo de Medicina Xenómica, Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela, A Coruña.	Galicia
U712	Dr. Antonio Carrascosa	Servicio de Pediatría, Hospital Universitari Vall d'Hebron-Institut de Recerca, Institut Català de la Salut, Barcelona	Cataluña
U713	Dr. José M. Cuezva	La mitocondria y su disfunción en patología, Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" (CBMSO), Universidad Autónoma de Madrid, Madrid.	Madrid
U714	Dra. Marcela del Río Nechaevsky	Unidad de Medicina Regenerativa (CIEMAT) y Departamento de Bioingeniería (UC3M), Unidad Mixta de Investigación CIEMAT y Universidad Carlos III de Madrid, CIEMAT-UC3M, Madrid.	Madrid
U715	Dr. Joaquín Dopazo	Departamento de Bioinformática y Genómica, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Fundación Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia.	Com. Valenciana
U716	Dra. Cristina Fillat	Laboratori de Teràpia Gènica, Institut de Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Corporació Sanitària Clínic, Barcelona.	Cataluña
U717	Dr. Rafael Garesse	Departamento de Bioquímica, Laboratorio B19, Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols" CSIC-UAM, Facultad de Medicina UAM, Madrid.	Madrid

Unidad CIBERER	Jefe de Grupo	Centro – Institución	CC.AA
U718	Dra. Roser González Duarte	Genètica Molecular Humana, Departament de genètica. Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona, Barcelona.	Cataluña
U719	Dr. Eduard Gratacòs	Grupo de Investigación en Medicina Fetal y Perinatal. Servicio de Medicina Materno Fetal, Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Corporació Sanitària Clínic, Barcelona.	Cataluña
U720	Dr. Daniel Grinberg	Departamento de Genética, Genética Molecular Humana, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona, Barcelona.	Cataluña
U721	Dr. Erwin Knecht	Laboratorio de Degradación Intracelular de Proteínas y Enfermedades Raras, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Fundación Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia.	Comunidad Valenciana
U722	Dr. Francesc Cardellach	Patología Mitocondrial, Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Corporació Sanitària Clínic, Barcelona.	Cataluña
U723	Dr. Miguel Á. Martín Casanueva	Laboratorio de Enfermedades Mitocondriales y Neuromusculares, Hospital Universitario 12 de Octubre, Servicio Madrileño de Salud, Madrid.	Madrid
U724	Dra. Ma Luisa Martínez-Frías	Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas - CIAC, Centro mixto ISCIII - ASEREMAC, Madrid.	Madrid
U725A	Dr. Luis Castaño	Grupo de investigación en Endocrinología y Diabetes, Hospital de Cruces, Fundación Vasca de Innovación de Investigaciones Sanitarias, Vizcaya.	País Vasco
U726	Dra. Montserrat Milà	Grupo de Investigación en Genética de Enfermedades Raras (GICER), Hospital Clínic GICER (Servicio de Bioquímica y Genética Molecular), Corporació Sanitària Clínic, Barcelona.	Cataluña
U727	Dr. Julio Montoya	Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular, Facultad de Veterinaria, Universidad de Zaragoza, Zaragoza.	Aragón
U728	Dr. Miguel A. Moreno Pelayo	Servicio de Genética, Hospital Ramón y Cajal, Servicio Madrileño de Salud, Madrid.	Madrid
U729	Dr. Plácido Navas	Centro Andaluz de Biología del Desarrollo, Universidad Pablo de Olavide-CSIC, Sevilla.	Andalucía
U730	Dra. Virginia Nunes	Centro de Genética Médica y Molecular CGMM, CGMM-IDIBELL Hospital Duran y Reynals, Fundació IDIBELL, Barcelona	Cataluña
U731	Dr. Manuel Palacín	Institut de Recerca Biomèdica, Fundació Privada Institut de Recerca Biomèdica, Barcelona.	Cataluña
U732	Dr. Francesc Palau	Programa de Enfermedades Raras y Genéticas, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Fundación Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia.	Comunidad Valenciana
U733	Dr. Federico Pallardó	Departamento de Fisiología, Facultat de Medicina, Universitat de València, Valencia.	Comunidad Valenciana
U734	Dra. Consuelo González Manchón	Fisiopatología de trastornos hemostáticos; Bases celulares y moleculares de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC, Madrid.	Madrid
U735	Dr. Luis Pérez Jurado	Unidad de Genética, Facultad de Ciencias Experimentales y de la Salud, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona.	Cataluña
U737	Dra. Antonia Ribes	Enfermedades Metabólicas Hereditarias, Institut de Bioquímica Clínica y Genética Molecular, Corporació Sanitària Clínic, Barcelona.	Cataluña
U738	Dr. Santiago Rodríguez de Córdoba	Patología Molecular y Genética del Complemento, Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC, Madrid.	Madrid
U739	Dr. Vicente Rubio	Enzimopatología estructural, Instituto de Biomedicina de Valencia, CSIC, Valencia.	Comunidad Valenciana
U740	Dr. Eduardo Salido	Departamento de Anatomía Patológica, Patología Molecular, Hospital Universitario de Canarias, Fundación Canaria Rafael Clavijo, Tenerife.	Islas Canarias

Unidad CIBERER	Jefe de Grupo	Centro – Institución	CC.AA
U741	Dra. Francisca Sánchez Jiménez	Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga, Málaga.	Andalucía
U742	Dr. Pascual Sanz	Unidad de Señalización por Nutrientes, Instituto de Biomedicina de Valencia, CSIC, Valencia.	Comunidad Valenciana
U743	Dra. Jorgina Satrustegui	Departamento de Biología Molecular, Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" (CBMSO), CSIC-UAM Universidad Autónoma de Madrid, Madrid.	Madrid
U744	Dr. José Serratosa	Laboratorio de Neurología, IIS-Fundación Jiménez Díaz, Madrid.	Madrid
U745	Dr. Jordi Surrallés	Departamento de Genética y Microbiología, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona.	Cataluña
U746	Dra. Belén Pérez González	Centro de Investigación y Diagnóstico Enfermedades Metabólicas Hereditarias, Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa"(CBMSO), Universidad Autónoma de Madrid, Madrid.	Madrid
U747	Dra. Susan Webb	Enfermedades de la hipófisis. Departamento Medicina, Servicio de Endocrinología, Instituto de Investigación Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona.	Cataluña
U748	Dr. Javier Díaz Nido	Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" (CBMSO), Universidad Autónoma de Madrid, Madrid.	Madrid
U749	Dr. José Fernández Piqueras	Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" (CBMSO), Universidad Autónoma de Madrid, Madrid.	Madrid
U750	Dr. Raúl Estévez Povedano	Departamento de Ciencias Fisiológicas II, Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona, Barcelona.	Cataluña
U751	Dr. Cecilio Giménez Martín	Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" (CBMSO), Universidad Autónoma de Madrid, Madrid.	Madrid
U752	Dra. Pilar Giraldo	Grupo de estudio de enfermedad de Gaucher y neoplasias hematológicas. Servicio Hematología, Hospital Universitario "Miguel Servet", Instituto Aragónés de Ciencias de la Salud, Zaragoza.	Aragón
U753	Dr. Pablo D. Lapunzina Badía	INGEMM-Instituto de Genética Médica y Molecular , Hospital Universitario "La Paz", Servicio Madrileño de Salud, Madrid.	Madrid
U754	Dra. Margarita López Trascasa	Diagnóstico y caracterización de alteraciones del sistema del complemento, Unidad de Inmunología y Unidad de Investigación. Hospital Universitario "La Paz", Servicio Madrileño de Salud, Madrid.	Madrid
U755	Dr. José María Millán Salvador	Unidad de Genética, Hospital Universitario La Fe, IIS-Hospital La Fe, Valencia.	Comunidad Valenciana
U756	Dr. Lluís Montoliu José	Modelos animales por manipulación genética, Centro Nacional de Biotecnología (CNB), CSIC, Madrid.	Madrid
U757	Dra. Rosario Perona	Laboratorio de terapias de enfermedades con defectos en telomerasa, Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols", CSIC, Madrid.	Madrid
U758	Dr. Manuel Posada de la Paz	Instituto de Investigación en Enfermedades Raras (IIER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.	Madrid
U759	Dra. Aurora Pujol Onofre	Laboratorio de enfermedades neurometabólicas, Institut d' Investigació Biomèdica de Bellvitge IDIBELL-Hospital Duran i Reynals, IDIBELL, Barcelona.	Cataluña
U760	Dr. Victor Luis Ruiz Pérez	Grupo de Genética Humana y Patología Molecular, Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols", CSIC, Madrid.	Madrid
U761	Dra. Isabel Varela Nieto	Grupo de Neurobiología de la Audición, Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols", CSIC-UAM, Madrid.	Madrid

Estructura Organizacional

El CIBERER está formado por 60 Grupos de Investigación, pertenecientes a instituciones de naturaleza diversa: Hospitales Universitarios, Universidades, Organismos Públicos de Investigación, como el propio Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y el Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT), y Centros de Investigación de las Comunidades Autónomas. Cada uno de estos grupos constituye una Unidad CIBERER.

El CIBERER integra un amplio equipo humano de más de 700 personas, constituido por una amplia plantilla propia de investigadores CIBERER, siendo el resto de miembros de los grupos personal adscrito al CIBERER. Este amplio equipo está formado por investigadores biomédicos, básicos y clínicos, técnicos de investigación y personal de gestión.

El CIBERER, como consorcio público que es, está regido por un Consejo Rector y una Comisión Permanente (órganos de gobierno y dirección) en el que participan las 29 Instituciones que participan en el mismo. La estructura de organización está compuesta por la Dirección Científica a cargo del Dr. Francesc Palau que junto a un Comité de Dirección coordina la actividad de los 7 programas de Investigación (PdI) en los que se distribuyen los grupos CIBERER. La Oficina de Gestión CIBERER, ofrece el soporte administrativo necesario para el funcionamiento de la Institución.

Estructura de Organización

Comité de Dirección		
Director Científico		Dr. Francesc Palau
Sub Director Científico		Dr. José María Millán
Coordinadores de Programas de Investigación		
Programas Temáticos Médicos	Medicina Genética	Dr. Guillermo Antiñolo
	Medicina Metabólica Hereditaria	Dra. Antonia Ribes
	Medicina Mitocondrial	Dr. Miguel A. Martín
	Medicina Pediátrica y del Desarrollo	Dr. Pablo Lapunzina
	Patología Neurosensorial	Dra. Carmen Ayuso
	Medicina Endocrina	Dra. Susan Webb
	Cáncer Hereditario y Síndromes Relacionados	Dr. Jordi Surrallés
Programa de Formación		Dr. Luis Pérez Jurado

Presupuesto 2013

A ejecutar con fondos del ISCIII y remanente ejercicios anteriores

Ingresos	Presupuesto 2013
Remanente por subvención nominativa ej. anterior	1.810.385,19
Subvencion nominativa del ejercicio	4.930.610,00
Ingresos financieros	10.000,00
Remanente ejercicios anteriores	489.815,12
TOTAL FONDOS	7.240.810,31
RESERVA PRESUPUESTARIA CONVOCATORIA 2013 E-RARE	500.000,00
TOTAL FONDOS DISPONIBLES	6.740.810,31

Ingresos	Presupuesto 2013
Programas de investigación: programas temáticos en E.R.	4.708.865,31
Pi1- Medicina Genetica	1.059.553,05
Pi2- Medicina Metabolica Hereditaria	956.830,87
Pi3- Medicina Mitocondrial	628.782,25
Pi4- Medicina Pediatrica y del Desarrollo	713.425,81
Pi5- Patologia Neurosensorial	570.972,37
Pi6- Medicina Endocrina	128.006,50
Pi7- Cancer Hereditario y Sindromes Relacionados	651.294,46
Plataformas instrum. transversales en ER	672.601,14
PI TER I- Servicios y productos de salud para las ER	30.000,00
PI TER II- Plataformas de apoyo a la invest. en ER	330.842,70
PI TER III- Formacion en e.R.	311.758,44
Herramientas de apoyo a la investigacion	1.022.230,67
HAI I.- Gestion de proyectos y programas	158.376,60
HAI II.- Plan de comunicacion	167.500,00
HAI III.- Internacionalizacion	15.000,00
HAI IV.- Alianzas estrategicas	120.000,00
HAI V.- Oficina de gestion	323.854,07
HAI VI.- Gastos organos rectores y asesores	47.500,00
HAI VII.- Gastos generales y de estructura	190.000,00
TOTAL PRESUPUESTO GASTOS E INVERSIONES	6.403.697,12

**A ejecutar
con fondos
públicos
y privados**

Ingresos	Presupuesto 2013
Otros ingresos publicos	1.087.356,46
Ingresos privados	419.189,62
TOTAL FONDOS QUE FINANCIAN ESTAS ACCIONES	1.506.546,08

Ingresos	Presupuesto 2013
Plataformas intrum. transversales en ER	177.791,86
PITER I- Servicios y productos de salud para las ER	97.180,83
PITER II- Plataformas de apoyo a la invest. en ER	61.711,03
PITER III- Formacion en e.R.	18.900,00
Herramientas de apoyo a la investigacion	330.159,61
HAI II.- Plan de comunicación	3.462,61
HAI IV.- Alianzas estrategicas	326.697,00
Otros proyectos de investigación:	998.594,61
Pi1- Medicina Genetica	343.160,81
Pi2- Medicina Metabolica Hereditaria	63.145,38
Pi3- Medicina Mitocondrial	199.055,89
Pi4- Medicina Pediatrica y del Desarrollo	48.700,00
Pi5- Patologia Neurosensorial	102.567,00
Pi6- Medicina Endocrina	57.000,00
Pi7- Cancer Hereditario y Sindromes Relacionados	184.965,53
TOTAL PRESUPUESTO GASTOS E INVERSIONES	1.506.546,08

A laboratory scene featuring a microscope on the left and a rack of test tubes on the right. The entire image is overlaid with a semi-transparent green filter. A white circular graphic element, consisting of three concentric lines, is positioned on the right side of the image, framing the text.

2

Programas
Científicos

La estructura básica de CIBERER se constituye en Programas de Investigación (PdI), que permiten la agrupación de las unidades CIBERER según sus áreas de interés científico. La organización en PdI permite optimizar la orientación de los recursos, fortalecer los grupos de investigación, fomentar la colaboración científica, técnica y clínica, para así mejorar los resultados científicos y, obtener un mayor grado de cumplimiento de los objetivos estratégicos planteados.

La estructuración de los programas en CIBERER es compleja, en gran medida debido a la propia idiosincrasia del campo de las ERs, ámbito de la medicina y de la salud pública que abarca más de 7.000 entidades nosológicas con un componente de transversalidad en el conjunto de los sistemas orgánicos humanos. Para poder resolver de una manera científica, lógica y operativa esta complejidad, se optó por una aproximación en la que los PdIs se apoyan en instrumentos de investigación biomédica, concretamente en los Proyectos Intramurales Biomédicos en ER (PIBER) y en las Plataformas Instrumentales Transversales de apoyo a las ER (PITER).

Los PdI tienen como objetivo organizar los grupos sobre la base de las grandes áreas médicas en las que éstos realizan sus investigaciones. Conceptualmente se consideran 7 programas teniendo en cuenta el aspecto fundamental biológico e histórico que caracteriza a cada una de las ER, bien aisladamente, bien como grupo nosológico de enfermedades:

- **Programa de Medicina Genética**
- **Programa de Medicina Metabólica Hereditaria**
- **Programa de Medicina Mitocondrial**
- **Programa de Medicina Pediátrica y del Desarrollo**
- **Programa de Patología Neurosensorial**
- **Programa de Medicina Endocrina**
- **Programa de Cáncer Hereditario y Síndromes Relacionados**

Los grupos de investigación se incorporan a los diferentes PdI en función de las enfermedades en las que desarrollan su labor científica y los aspectos que sobre ellas investigan. Los grupos se integran en un programa mediante su participación en Líneas de Investigación definidas sobre la base del propio programa y de la enfermedad o grupo de enfermedades sobre las que realizan la investigación más relevante de su grupo en el ámbito de las ER. En concreto, la participación por parte de los grupos de investigación en los PdI se basa en los siguientes criterios:

- Nivel científico elevado en la(s) enfermedad(es) en cuestión.
- Capacidad demostrada de interacción e investigación cooperativa entre los grupos. En la línea de investigación deberán participar obligatoriamente todos los grupos del CIBERER que trabajen en el ámbito de la misma.
- Interés manifiesto en desarrollar acciones de traslación, incluidos ensayos clínicos, y acciones de transferencia.
- Promoción de acciones de internacionalización, con presencia en foros científicos y clínicos internacionales.

El funcionamiento de los PdI se implementa mediante acciones instrumentales de carácter científico, técnico, traslacional y formativo a través de herramientas de apoyo a la investigación. El modelo de PdI supone una oportunidad para reconducir las investigaciones desarrolladas por los grupos de investigación y la cooperación entre los mismos, una mayor capacidad de adaptabilidad a las necesidades de la investigación traslacional y el desarrollo de un modelo de investigación sobre ERs más dinámico.

A continuación se presentan las características generales de los 7 Programas de Investigación, es decir, descripción de cada programa, objetivos, enfermedades raras estudiadas y grupos que constituyen cada uno de los programas.



Medicina Genética

Programa de Medicina Genética: compuesto por 14 grupos de investigación de diferentes ámbitos, desde la genética clínica, genética molecular, biología molecular y fundamental y bioinformática.

Enfermedades Raras estudiadas

- Enfermedad de Lafora y otras epilepsias genéticas raras.
- Enfermedades neuromusculares: distrofias musculares, atrofia muscular espinal, neuropatía de Charcot-Marie-Tooth, ataxia de Friedreich.
- Enfermedades vasculares y del sistema inmune: trastornos que afectan al endotelio vascular produciendo patologías tales como la HHT y los defectos del complemento.

Objetivos

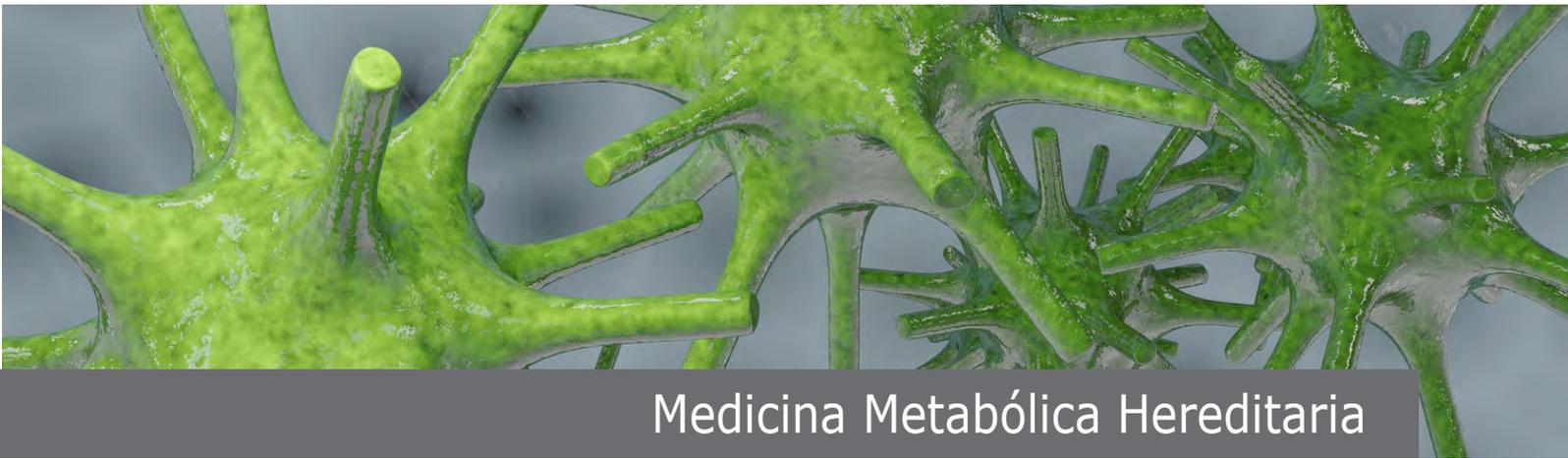
Incorporar enfermedades mendelianas o complejas en las que se afecta un órgano o sistema del cuerpo humano, empleando como criterio fundamental para su incorporación en el programa el factor hereditario.

Los objetivos específicos son 1) liderar el desarrollo de innovaciones en plataformas genómicas, 2) promover la investigación traslacional en las enfermedades neuromusculares, 3) dar apoyo a la investigación pre-clínica sobre epilepsias raras y enfermedades relacionadas, entre ellas la enfermedad de Lafora, y 4) potenciar el estudio fisiopatológico para su aplicación terapéutica y diagnóstica en patologías raras vasculares y mediadas por el complemento.

Grupos que constituyen el PdI

Coordinador Científico: Dr. Guillermo Antiñolo, U702.

- Dr. Eduardo Tizzano Ferrari, U705.
- Dr. Carmelo Bernabéu, U707.
- Dr. Ángel Carracedo, U711.
- Dr. Joaquín Dopazo, U715.
- Dr. Erwin Knecht, U721.
- Dr. Francesc Palau Martínez, U732.
- Dra. Consuelo González Manchón, U734.
- Dr. Santiago Rodríguez de Córdoba, U738.
- Dr. Pascual Sanz, U742.
- Dr. José Serratosa, U744.
- Dr. Javier Díaz Nido, U748.
- Dr. Cecilio Giménez Martín, U751.
- Dra. Margarita López Trascasa, U754.
- Dr. Juan Luque, Gestor Científico del PdI.



Medicina Metabólica Hereditaria

Programa de Medicina Metabólica Hereditaria: compuesto por 12 grupos de investigación de diferentes ámbitos, desde la genética clínica, genética molecular y fisiología molecular y celular.

Enfermedades Raras estudiadas

Objetivos

- Enfermedades metabólicas hereditarias: enfermedades lisosomales, acidurias orgánicas, defectos de glicosilación, enfermedades peroxisomales.

Estudio de ER cuyo aspecto fundamental es la alteración de la homeostasis causada por mutaciones en genes relacionados con el metabolismo intermediario.

Concretamente se pretende definir la causa genética y la fisiopatología de estas patologías que afectan a la síntesis, metabolismo, transporte y almacenamiento de biomoléculas. En general son enfermedades graves, con afectación multiorgánica, y en muchos casos la expectativa y calidad de vida de los pacientes está reducida.

A partir de la definición y conocimiento profundo de estos fenotipos clínicos, además de evaluar la respuesta clínica a los tratamientos disponibles en la actualidad, se está trabajando en terapias innovadoras, como es el uso de chaperonas para facilitar la funcionalidad enzimática.

Grupos que constituyen el PdI

Coordinadora Científica: Dra. Antonia Ribes, U737.

- Dr. Rafael Artuch, U703.
- Dr. Daniel Grinberg, U720.
- Dra. Virginia Nunes, U730.
- Dr. Manuel Palacín, U731.
- Dr. Vicente Rubio Zamora, U739.
- Dr. Eduardo Salido, U740.
- Dra. Francisca Sánchez Jiménez, U741.
- Dra. Belén Pérez González, U746.
- Dr. Raúl Estévez Povedano, U750.
- Dra. Pilar Giraldo Castellano, U752.
- Dra. Aurora Pujol Onofre, U759.
- Mónica Bescós, Gestora Científica del PdI.

Medicina Mitocondrial

Programa de Medicina Mitocondrial: compuesto por 8 grupos de investigación de diferentes ámbitos, especializados en el estudio de los aspectos fisiológicos y funcionales de la mitocondria en distintos tejidos.

Enfermedades Raras estudiadas

- Encefalomiopatías heredadas y esporádicas del ADN mitocondrial (mtDNA) (englobaría entidades como KSS, MELAS, MERRF, LHON, NARP/MILS, miocardiopatías, sordera y diabetes mitocondriales, etc.).
- Síndromes de mantenimiento del mtDNA: síndromes de depleción y síndromes con deleciones múltiples del mtDNA tales como MNGIE, PEO, SANDO, S. Alpers, etc.
- Enfermedades del sistema de OXPHOS asociadas a genes nucleares y de ensamblaje (alteraciones de subunidades OXPHOS y factores de ensamblaje, patologías que afectan a la transcripción y traducción mitocondrial, síndromes asociados a déficit de coenzima Q).

Objetivos

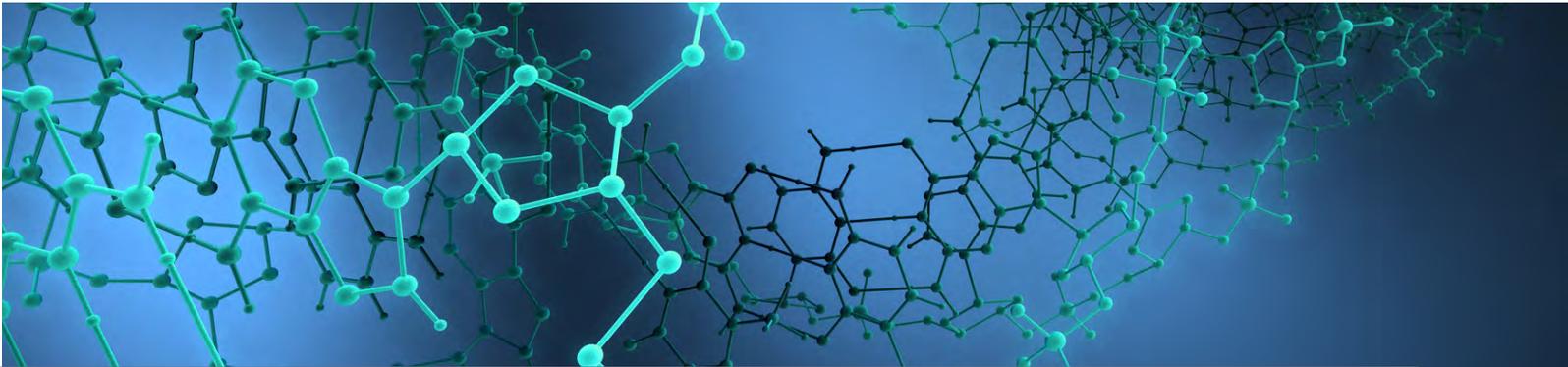
Abordar las enfermedades que tienen como diana fisiopatológica la mitocondria y afectan al balance bioenergético del individuo. La razón de crearlo independiente del programa de medicina metabólica se basa en el hecho de que, como tales, involucran un número importante de grupos con un historial de trabajo en red compacto que se desea potenciar desde el CIBERER.

Los objetivos específicos planteados son 1) el estudio de la comunicación genoma-mitocondria, 2) el estudio de la fisiopatología y mecanismos de enfermedad en modelos celulares e iPSC, y 3) la investigación terapéutica desde el desarrollo de modelos de animales a la preclínica, biomarcadores, especialmente en patologías neuromusculares.

Grupos que constituyen el PdI

Coordinador Científico: Dr. Miguel Ángel Martín Casanueva, U723.

- Dr. Ramón Martí Seves, U701.
- Dr. José M. Cuezva, U713.
- Dr. Rafael Garesse, U717.
- Dr. Francesc Cardellach, U722.
- Dr. Julio Montoya, U727.
- Dr. Plácido Navas, U729.
- Dra. Jorgina Satrústegui, U743.
- Mónica Bescós, Gestora Científica del PdI.



Medicina Pediátrica y del Desarrollo

Programa de Medicina Pediátrica y del Desarrollo: reúne a 8 grupos de investigación de diferentes ámbitos, desde la genética clínica, genética molecular, biología molecular, biología celular, epidemiología y medicina fetal.

- Defectos congénitos.
- Trastornos genómicos (síndromes por reordenamientos genómicos).
- Trastornos del desarrollo asociados a retraso mental/discapacidad intelectual.

Enfermedades Raras estudiadas

Objetivos

Abordar los trastornos condicionados por un desarrollo embrionario anómalo, indistintamente de la causa, que conllevan una malformación congénita o un trastorno del desarrollo cognitivo, de especial relevancia en la infancia y durante la época de crecimiento y desarrollo del individuo.

Los objetivos específicos son: 1) fomentar el desarrollo de herramientas de diagnóstico genómico para las enfermedades de interés del PdI, 2) liderar la investigación del CIBERER en terapias innovadoras, con especial énfasis en la terapias génica y fetal, 3) potenciar la investigación clínica gracias a la colaboración estrecha con hospitales de referencia nacionales, y 4) desarrollar herramientas para la investigación epidemiológica en enfermedades raras.

Grupos que constituyen el PdI

Coordinador Científico: Dr. Pablo Lapunzina, U753.

- Dra. Cristina Fillat, U716.
- Dr. Eduard Gratacòs, U719.
- Dra. M^a Luisa Martínez-Frías, U724.
- Dra. Montserrat Milà, U726.
- Dr. Luis Pérez Jurado, U735.
- Dr. Manuel Posada, U758.
- Dr. Víctor Luis Ruiz Pérez, U760.
- Dr. Juan Luque, Gestor Científico del PdI.



Patología Neurosensorial

Programa de Patología Neurosensorial: compuesto por 7 grupos de investigación de diferentes ámbitos, desde la genética clínica y molecular, epidemiología, biología molecular y celular y modelos animales, encaminados a la traslación mediante la implementación de nuevos algoritmos diagnósticos y orientación terapéutica.

Enfermedades Raras estudiadas

- Distrofias retinianas.
- Malformaciones oculares aisladas y sindrómicas.
- Albinismo.
- Hipoacusias hereditarias y congénitas.

Objetivos

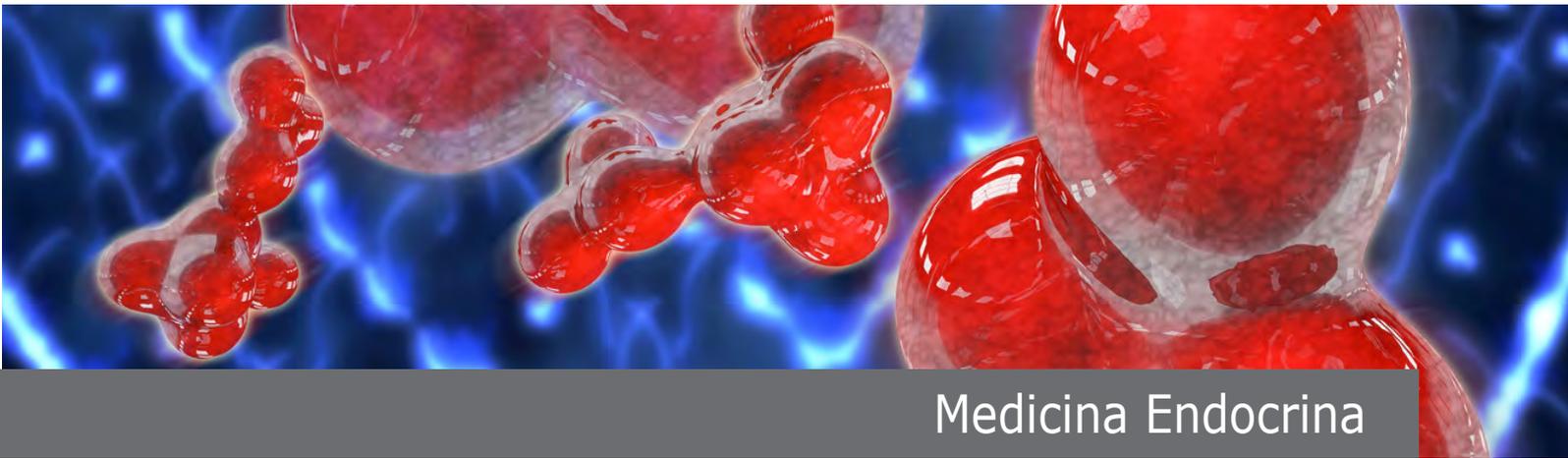
Abordar enfermedades raras que tienen una afectación sobre los órganos sensoriales, y de forma particular, sobre la visión y/o audición.

El punto fuerte del PdI y uno de sus objetivos principales es el desarrollo de modelos celulares y animales de ER, orientados sobre todo para el próximo periodo al liderazgo de la investigación preclínica de las ER neurosensoriales. Por otra parte, el PdI desarrolla herramientas diagnósticas genómicas.

Grupos que constituyen el PdI

Coordinadora Científica: Dra. Carmen Ayuso, U704

- Dra. Paola Bovolenta, U709.
- Dra. Roser González Duarte, U718.
- Dr. Miguel Ángel Moreno, U728.
- Dr. José María Millán, U755.
- Dr. Lluís Montoliu José, U756.
- Dra. Isabel Varela Nieto, U761.
- Beatriz Gómez, Gestora Científica del PdI.



Medicina Endocrina

Programa de Medicina Endocrina: reúne a 4 grupos de investigación del área de endocrinología y pediatría, que engloban desde la atención clínica básica, pasando por el estudio de las bases moleculares de la enfermedad hasta la aplicación de soluciones terapéuticas.

Enfermedades que afectan a las hormonas hipofisarias y sus tejidos diana, tales como:

- Hormona de crecimiento (GH): Acromegalia.
- Hormonas esteroideas: síndrome de Cushing, déficit familiar de glucocorticoides, déficit de andrógenos y anomalías de la diferenciación sexual.
- Hormonas tiroideas: Hipotiroidismo congénito, síndrome de Allan-Herndon.

Estudiar los trastornos originados por disfunción hormonal relacionados con la hipófisis y sus órganos diana.

Los grupos de enfermedades que destacan son:

- Con implicación de la hormona de crecimiento (GH): Acromegalia y déficit de GH.
- Con implicación de las hormonas esteroideas: síndrome de Cushing, déficit familiar de glucocorticoides, déficit de andrógenos y anomalías de la diferenciación sexual.
- Con implicación de las hormonas tiroideas: Hipotiroidismo congénito y Resistencias a hormonas tiroideas incluyendo el síndrome de Allan-Herndon-Dudley.

Coordinadora Científico: Dra. Susan Webb, U747.

- Dr. Juan Bernal, U708.
- Dr. Antonio Carrascosa, U712.
- Dr. Luis Castaño González, U725A.
- Dr. Andrés Medrano, Gestor Científico del PdI.

Enfermedades Raras estudiadas

Objetivos

Grupos que constituyen el PdI

Cáncer Hereditario y Síndromes Relacionados

Programa de Cáncer Hereditario y Síndromes Relacionados: compuesto por 7 grupos de investigación de diferentes ámbitos, desde la genética clínica y molecular, medicina regenerativa, terapias avanzadas/innovadoras, biología molecular y biología celular.

- Anemia de Fanconi y trastornos relacionados con la inestabilidad genética.
- Cáncer hereditario y tumores pediátricos.

Enfermedades Raras estudiadas

Objetivos

Estudiar los mecanismos fisiopatológicos y las bases genéticas del cáncer hereditario así como otros síndromes relacionados, en los cuales la inestabilidad genética es un componente fundamental en la aparición o progresión de la enfermedad.

Los objetivos específicos de este programa están centrados alrededor de la investigación cromosómica específicamente en la Anemia de Fanconi, la investigación de tumores raros especialmente endocrinos y la investigación en terapias avanzadas (en colaboración con otros PdI). Entre los logros más destacados están los ensayos clínicos internacionales para terapia génica de la anemia de Fanconi o el desarrollo de tejidos en cultivo para trasplante autólogo tras corrección génica para epidermolísis bullosa.

Grupos que constituyen el PdI

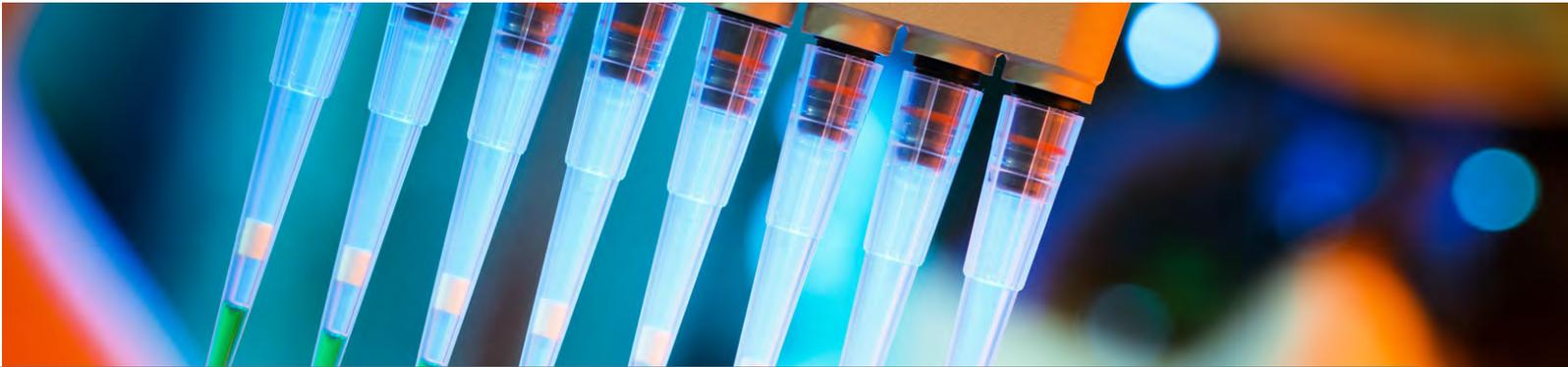
Coordinador Científico: Dr. Jordi Surrallés, U745.

- Dr. Javier Benítez, U706.
- Dr. Juan A. Bueren, U710.
- Dra. Marcela del Río, U714.
- Dr. Federico Pallardó, U733.
- Dr. José Fernández Piqueras, U749.
- Dra. Rosario Perona, U757.
- Dr. Andrés Medrano, Gestor Científico del PdI.

A photograph of a microcentrifuge rack containing several tubes, each containing a small amount of green liquid. The entire image is overlaid with a green tint. A large, faint white circle is centered on the right side of the image, framing the text.

3

Programas Horizontales



Programa de Recursos Humanos

Descripción

CIBERER diseña y ejecuta la estrategia para la puesta en marcha de una serie de acciones destinadas a capacitar y dotar a los diferentes grupos de investigación, de una masa crítica de personal científico y técnico. Estas acciones de contratación han integrado al nuevo personal de investigación en los grupos de las distintas instituciones que constituyen CIBERER. La política llevada a cabo por CIBERER desde su constitución ha tenido como resultado el reforzamiento de los grupos de investigación, compuestos por personal adscrito, que proviene de los mismos grupos que forman parte de las Instituciones Consorciadas, y por personal propio CIBERER. Con este refuerzo de la masa crítica, se han podido consolidar los avances en la investigación en ER.

Los recursos humanos de CIBERER se reasignan a los grupos atendiendo a la valoración de las necesidades y al cumplimiento de los objetivos y de las líneas estratégicas del Centro. Toda la información obtenida a través de los diferentes procesos de evaluación y seguimiento de la actividad de los grupos y de los contratados CIBERER facilita la asignación de los mismos al desarrollo de los nuevos PdI.

El talento humano es un componente fundamental para el desarrollo de la política de personal. La gestión de este talento es la clave principal para el éxito de CIBERER, por ello Recursos Humanos tiene como fundamento atender oportunamente los requerimientos de formación de sus trabajadores.

Objetivos

Para CIBERER, la clave del éxito se basa en el potencial investigador, la profesionalidad del personal y el compromiso con las ERs. Por este motivo, para el segundo periodo 2010-2013, los objetivos del Programa de Recursos Humanos están encaminados a reforzar la excelencia investigadora de la plantilla CIBERER y la elevada especialización en ER de los contratados. Para llevar a cabo dichos objetivos, CIBERER se propuso para 2013:

- Dar un valor añadido al personal CIBERER.
- Configurar un modelo de seguimiento de la actividad científica en ER del personal.
- Establecer políticas de empresa para el personal científico y técnico de CIBERER con el fin de:
 - desarrollar una cultura corporativa.
 - potenciar, desarrollar y acrecentar las habilidades de los contratados en el ámbito de las ER.

Recursos empleados

Recursos económicos: El programa de RR.HH. de CIBERER ha sido, históricamente, el que mayor cantidad de recursos económicos ha absorbido para su ejecución, involucrando a los 59 grupos de investigación del Consorcio con la única excepción del grupo asociado (U725A) que, por definición, no puede obtener financiación para la contratación de personal.

Los fondos asignados al programa se han destinado a financiar mayoritariamente los salarios del personal contratado. Estos fondos se encuentran distribuidos en las diferentes partidas de los Programas de Investigación, las Plataformas Instrumentales y la Oficina de Gestión; pero también se recogen en el programa otro tipo de gastos como los derivados de la prevención de riesgos laborales y de la vigilancia de la salud, los seguros directamente vinculados con el personal contratado (responsabilidad civil y accidentes), o el gasto corriente en la adquisición de material laboral para los contratados.

Recursos de personal: Contratados CIBERER, Becarios CIBERER.

Servicios: Oficina de Gestión – Departamento de RR.HH.

Resultados

La actividad investigadora CIBERER implica que cada uno de los contratados esté adscrito a uno de los Programas de investigación o de las plataformas del Centro. CIBERER aglutinó en 2013 a más de 700 investigadores entre personal adscrito, becarios y personal contratado con una edad media de 35 años, mostrando una clara apuesta por los jóvenes investigadores.

La diversidad es un valor añadido, ya que permite abordar con diferentes perspectivas los procesos a realizar. En este sentido, en 2013, el 88 % de los profesionales de CIBERER poseía una titulación superior, el 50% del total contaba con el grado de doctor, procedían de más de 10 nacionalidades diferentes y el 75 % de la plantilla estuvo conformada por mujeres.

La plantilla de investigadores y técnicos contratados por la entidad, ascendió a 157 trabajadores en todo el año 2013, siendo su distribución por categoría profesional la siguiente:

CATEGORÍA	Nº TRABAJADORES
DOCTORES > 3 AÑOS	58
DOCTORES < 3 AÑOS	19
LICENCIADOS	58
DIPLOMADOS	1
TÉCNICOS FP	17
TOTAL	153



Programa de Formación

Descripción

La Plataforma instrumental transversal (PITER) o programa de Formación en enfermedades raras es el instrumento mediante el cual CIBERER desarrolla sus acciones de fomento y apoyo a la formación de sus investigadores, además de dar soporte a las iniciativas que con este fin emprenden los grupos de investigación.

La oferta de formación estuvo configurada por:

- Ayudas Predoctorales CIBERER: herramienta específica para atraer a recién licenciados a los grupos CIBERER, permitiendo remunerar el trabajo de forma inmediata a la incorporación sin necesidad de esperar hasta que se resuelvan las convocatorias generales de ayudas predoctorales.
- Ayudas para la Movilidad: ayudas para que los investigadores CIBERER puedan disfrutar de estancias de formación de hasta tres meses en otros grupos de investigación, internos o externos.
- Cursos: ayudas para la celebración de cursos internos CIBERER y para financiar la asistencia, de miembros de los grupos CIBERER, a cursos de interés específico para el desarrollo de alguna de las líneas estratégicas del centro.

Objetivos

Los objetivos del Programa de Formación son:

- Favorecer la incorporación de personal investigador en formación a los grupos CIBERER.
- Organizar directamente o colaborar con la organización de cursos y actividades de formación.
- Fomentar el conocimiento mutuo y la colaboración entre los Grupos CIBERER.
- Colaborar en la difusión interna de la actividad investigadora de CIBERER.

Recursos empleados

Recursos de personal: Gestor de formación, dedicado a tiempo parcial a la organización y control de las actividades de formación CIBERER. Personal CIBERER del Programa de Ayudas Predoctorales.

Servicios: Oficina de Gestión – Departamento de Formación.

Resultados

Resultado de la actividad del Programa de Formación en 2013 se recogen las siguientes actuaciones:

Convocatoria de Ayudas Predoctorales:

La convocatoria de ayudas predoctorales 2013, tras la finalización del convenio con la Fundación Bancaja, fue asumida enteramente con fondos CIBERER. Esta convocatoria permitió incorporar a ocho jóvenes licenciados para el desarrollo de sus trabajos predoctorales. La intención para 2013 era la de estructurar la convocatoria en dos plazos y convocar el resto de ayudas hasta un total de 20 en una nueva convocatoria en junio de 2013, esto no fue finalmente posible por las limitaciones generales sobre la contratación e incorporación de personal a las administraciones públicas que afectaron a esta convocatoria.

A continuación se presentan los resultados de la Convocatoria 2013 de Ayudas Predoctorales, indicando el nombre de los becados, el centro de investigación consorciado en el que desarrolla su labor y el proyecto al que se incorporó.

Apellidos, Nombre	Grupo y Proyecto asociado
Sara Morón López	Grupo CIBERER 705. Investigación traslacional en la Atrofia Muscular Espinal: Modificadores del fenotipo, modelos de neurona motora a partir de iPSCs y patología del desarrollo neuromuscular.
Rocío Martínez Regueiro	Grupo CIBERER 711. SCA36: dinámica molecular, fenotipo y herramientas bioinformáticas.
Rosa D. Hernansáiz Ballesteros	Grupo 715 Nuevos genes y mecanismos en distrofias de retina. Aplicación de secuenciación de exoma completo y biología de sistemas, estudios funcionales en modelo animal y caracterización clínica.
Francisco Zurita Díaz	Grupo 717 Utilización de células madre pluripotentes inducidas (iPS) para el estudio y tratamiento de enfermedades mitocondriales.
María Baño Padín	Grupo 722 Implicación mitocondrial en el crecimiento intrauterino restringido y la remodelación cardiovascular asociada.
Sandra Jiménez Gancedo	Grupo 729 Caracterización fenotípica y molecular del síndrome de la deficiencia de coenzima Q.
Laura Amarilis Indriago Acha	Grupo 732 Disección de la fisiopatología mitocondrial de la neuropatía de Charcot-Marie-Tooth.
Fernando Corvillo Rodríguez	Grupo 754 Implicaciones del sistema del complemento en la patología humana.

La consideración del conjunto de datos de concesión de la convocatoria 2013 y los de seguimiento y cierre de la convocatoria 2012, permite afirmar que los objetivos han conseguido un elevado grado de cumplimiento:

- Porcentaje de renunciaciones antes de finalizar el año de disfrute, con continuidad en el grupo. Sólo hubo una renuncia antes del final del periodo de disfrute. Este dato continúa la tendencia marcada en 2010 y 2011, donde sólo hubo un 11% de renunciaciones, en contraste con años anteriores: 60% (9 de 15) en 2007 y 43% (10 de 23) en 2008. La explicación de este dato se asocia a factores externos, como el retraso en las fechas de resolución de las convocatorias de beca generales que cada vez es mayor.
- Número de concesiones convocatoria 2013: 8 concesiones. Dentro del rango establecido como óptimo (8 a 12).
- Nota media de los expedientes de la convocatoria 2013: 2,56. Tres décimas inferior a la de la convocatoria 2012 pero muy por encima del punto de corte de 2,2.

Ayudas a la movilidad

En 2013, las ayudas a la movilidad volvieron a abrirse a movilizaciones externas, nacionales e internacionales, abandonando la restricción de 2012 que limitó estas ayudas a movilizaciones intramurales. De este modo diversos investigadores pudieron beneficiarse de este programa para ampliar su formación y hacer avanzar los proyectos en los que estaban implicados.

- Nº de movilizaciones: 18 solicitudes, lo que representa una consolidación de la tendencia marcada en los años anteriores (2007=1 ; 2008=7 ; 2009=8 ; 2010=11 ; 2011=10 ; 2012=13 ; 2013=18).
Se concedieron 15 ayudas a la movilidad ya que 3 de las movilizaciones eran intra-provinciales, no susceptibles de ayuda económica.

Un instrumento estimativo de la eficiencia de las estancias es el feedback recibido en forma de cuestionario que se solicita a los beneficiarios que cumplimenten tras la realización de la estancia. En concreto, se les pidió valorar cinco cuestiones diferentes en una escala del 1 al 5, de peor a mejor valoración respectivamente. Los resultados promedio para los diferentes parámetros en 2013 se muestran a continuación:

- Interés general de la movilidad: 4,5
- Utilidad para mi trabajo de investigación actual: 4,5
- Aplicabilidad futura de los conocimientos adquiridos: 4,5
- Colaboración por parte del grupo receptor: 5
- Gestión de la ayuda para movilidad: 5

La siguiente tabla recoge las movilidades realizadas en 2013:

MOVILIDADES INTERPROVINCIALES		
Nombre	Grupo emisor	Grupo receptor
M ^a Isabel Álvarez	726	711
Ivon Cusco Martí	735	715
Marta de Castro	718	715
Inés García	723	732
Begoña Díez	710	VSSR University Medical School, Milán (Italia)
Florentina Sava	718	University of Oklahoma, Oklahoma City, (USA)
Almudena Pino	741	Technische Universität, Dresden (Alemania)
Beatriz Morte	708	715
Celia Medrano	746	Center of Human Genetics, Leuven (Bélgica)
Rocío Martínez	711	704
Lidia Carreño	701	723
Adelaida Celaya	761	733
Sara Pérez-Luz	748	732
Beatriz Morte	708	715
Bárbara Torrico	720	Universitetet I, Bergen (Noruega)
MOVILIDADES INTRAPROVINCIALES		
Nombre	Grupo emisor	Grupo receptor
Marta Seco	733	721
Jair Tenorio	760	753
Marta Seco	733	742

Ayudas para la asistencia y/o la organización de cursos

CIBERER organizó de forma directa y completa dos cursos de formación específicos:

- "Introducción al análisis de redes fenotípicas y funcionales en enfermedades raras". Universidad de Málaga. 13 y 14 de junio de 2013.
- "Fenotipado de Modelos Animales". Facultad de Veterinaria UCM. 9 al 13 de Diciembre de 2013.

Para estos dos cursos se convocaron ayudas para la asistencia dirigidas a los miembros de los grupos CIBERER. Concediéndose un total de 26 ayudas para cubrir el total de gastos por asistencia para los beneficiarios.

Además se resolvieron tres convocatorias adicionales de ayudas para la asistencia a cursos externos pero de especial interés para el desarrollo de las tareas de los investigadores propios. Ofreciéndose un total de ocho ayudas para asistir a las siguientes actividades:

- "15th International Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man". Hotel Velázquez, Madrid. 9 al 13 de junio de 2013.
- "Clinical practice guidelines on rare diseases". Instituto Superiore di Sanità, Roma, Italia. 8 al 12 de julio de 2013.
- Inner Ear Biology Workshop 2013. Universidad de Alcalá de Henares, Madrid. 10 al 13 de septiembre de 2013.

Organización de la Reunión Anual CIBERER

La VI Reunión Anual CIBERER tuvo lugar en el Euroforum del Escorial de Madrid durante los días 28 de febrero y 1 de marzo. Esta reunión plenaria acogió a 185 asistentes, la mayoría de ellos, investigadores de grupos CIBERER. La Reunión Anual constituye, para un centro en red como CIBERER, una oportunidad única para el encuentro de sus investigadores, el conocimiento de los últimos avances y el debate de nuevas acciones.

La reunión sirvió de foro de presentación y debate de los avances de las diferentes líneas de investigación de los grupos CIBERER. Reflejando las actuaciones de los siete programas de investigación CIBERER, además de las actividades de sus plataformas y programas de soporte a la actividad científica. En las ponencias se primó la participación de investigadores en formación, con un destacado papel de los contratados e investigadores adscritos junior también estuvieron presentes en la reunión.

El programa contó además con la presentación de las actuaciones de las diferentes plataformas CIBERER y la puesta en común de los objetivos y estrategia a corto y medio plazo.

Programa de Proyectos de Investigación: Acciones Intramurales (ACCI) y Proyectos Externos

Acciones Cooperativas y Complementarias Intramurales (ACCI)

Con el fin de fomentar el desarrollo de proyectos de investigación cooperativa sobre una Enfermedad Rara (ER) o grupo de ER relacionadas, se lanzó en 2012 una convocatoria de Acciones Cooperativas y Complementarias Intramurales. Se aprobaron 10 propuestas de gran calidad. En la siguiente tabla se muestran datos de todos los proyectos cofinanciados con fondos CIBERER y activos durante 2013.

Título	IP	Unidad del Coord.	Unidades Participantes
Bases fisiopatológicas de la Enfermedad de Lafora.	Dr. Sanz	U742	U709, U721, U733, U738, U744
Identificación de nuevos mecanismos fisiopatológicos en el Síndrome de Kindler.	Dra. del Río	U714	U726, U733
Estudio preclínico de terapia génica para el MNGIE mediante la transducción ex vivo del gen TYMP usando un vector lentiviral en un modelo de ratón con piel humanizada.	Dr. Martí	U701	U714, U722
Study of the putative role in breast cancer susceptibility of a new Fanconi Anemia gene. A massive genetics and functional analysis.	Dr. Benítez	U706	U749, U745 (sin presupuesto)
Utilización de células madre pluripotentes inducidas (iPS) para el estudio y tratamiento de enfermedades mitocondriales.	Dr. Garesse	U717	U729, U746
Nuevos genes y mecanismos en Distrofias de Retina. Aplicación de secuenciación de exoma completo y biología de sistemas, estudios funcionales en modelo animal y caracterización clínica.	Dra. Ayuso	U704	U702, U715, U755
Identificación de variantes genéticas modificadoras del fenotipo de la atrofia óptica de Leber y la sordera neurosensorial no sindrómica mitocondrial asociadas con mutaciones homoplasmicas del ADN mitocondrial.	Dr. Martín Casanueva	U723	U701, U727
Diagnóstico genético y posibles tratamientos del albinismo.	Dr. Montoliu	U756	U711
Hacia la identificación y caracterización de nuevos genes responsables de osteogénesis imperfecta.	Dr. Ruiz Pérez	U760	U753
Identificación de pacientes con mutaciones en genes implicados en la biosíntesis y transporte de cofactores del metabolismo energético mitocondrial.	Dra. Ribes	U737	U703, U746

Proyectos Externos

La investigación de excelencia requiere de recursos económicos, materiales y humanos de primer nivel para desarrollar sus actividades y cumplir con su misión. La captación de recursos competitivos y no competitivos es fundamental para poder desarrollar proyectos y acciones de gran alcance en ERs.

En 2013, la Oficina de Gestión de CIBERER y los grupos implicados en las diferentes acciones, continuaron realizando una gran actividad en este sentido. Las principales acciones 2013 pueden contabilizarse como:

Ayudas concedidas en 2013

La tabla siguiente refleja las subvenciones y ayudas que se concedieron en 2013 a proyectos o actuaciones CIBERER de carácter competitivo, bien por instituciones públicas o por instituciones privadas. Se detalla el tipo de proyecto, el nombre del investigador principal, el título o motivo de la actuación y la entidad que convoca la ayuda.

PROYECTOS CONCEDIDOS EN 2013 EN CONVOCATORIAS DE CONCURRENCIA COMPETITIVA			
Grupo	IP del proyecto / G. de trabajo	Título	Ag. Financiadora - Programa
Ámbito internacional			
CIBERER (U746, U720, U737, U703)	Dra. Couce	European Network and Registry for Homocystinurias and Methylation Defects (E-HOD).	DG SANCO-Project
CIBERER U750	Dr. Estévez	CLC chloride channels and Megalencephalic leukoencephalopathy: molecular mechanisms and therapeutics.	CIBERER-E-RARE 2
CIBERER U708	Dr. Bernal	THYRONERVE	CIBERER-E-RARE 2
Ámbito nacional, entidad convocante pública			
CIBERER U735	Dra. Cuscó	Estudio de las vías implicadas en los trastornos del espectro autista: Consecuencias funcionales de las variantes genéticas y epigenéticas.	ISCIII – FIS Proyectos de investigación en salud
CIBERER U701	Dr. Pinòs	Avances en la enfermedad de McArdle: Nuevas aproximaciones terapéuticas y desarrollo de un nuevo método diagnóstico no invasivo en pacientes.	ISCIII – FIS Proyectos de investigación en salud
Entidad convocante privada			
CIBERER U759	Dra. Pujol	Caracterización celular y molecular de la interrelación entre el estrés oxidativo y la inflamación en adrenoleucodistrofia: implicaciones terapéuticas.	Fundación Mehuer
CIBERER U708	Dra. Morte	Estudio preclínico de la efectividad del análogo de hormona tiroidea TRIAC, en el tratamiento del Síndrome de Allan-Herndon-Dudley.	Fundación Mehuer

Ayudas en vigor durante 2013

A lo largo de 2013 se trabajó con 21 proyectos o actuaciones, gestionados desde CIBERER, que recibían subvención o ayuda desde 2009. En la tabla se detalla el tipo de proyecto, el grupo y el nombre del investigador principal, el título o motivo de la actuación financiada y la entidad que convoca la ayuda, ordenados por año de concesión.

PROYECTOS CONCEDIDOS EN EN CONVOCATORIAS DE CONCURRENCIA COMPETITIVA ACTIVOS EN 2013				
Grupo	IP del proyecto / G. de trabajo	Título	Agencia Financiadora	Período
Ámbito internacional				
CIBERER	Dr. Palau	Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure (BBMRI) (CIBERER participa como miembro asociado).	7PM. CAPACITIES	2009-2013
CIBERER	Dr. Palau	RD PORTAL 3 ORPHANET.	DG SANCO – Joint Action	2010-2013
CIBERER	Dr. Palau	EUCERD JOINT ACTION.	DG SANCO – Joint Action	2012-2015
CIBERER	Dr. Palau	RD-Connect. An integrated platform connecting databases, registries, biobanks and clinical bioinformatics for rare disease research.	7PM. HEALTH	2012-2016
CIBERER (U746, U739, U737, U703)	Dra. Ugarte	E-IMD. European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases.	DG SANCO – Project	2011-2014
CIBERER	Miquel Calvet	CommHERE -Communication of European Health Research (CIBERER participa como tercera parte del ISCIII).	7PM. HEALTH	2011-2013
Ámbito nacional, entidad convocante pública				
CIBERER U732	Dra. Espinós	Contrato Miguel Servet Dra. Carmen Espinós (U732). Proyecto asociado: "Genetic and Disease Mechanisms in Inherited Neuropathies".	ISCIII – FIS Subprograma RRHH -Miguel Servet	2008-2014
CIBERER U732	Dra. Espinós	Investigación traslacional y mecanismos de enfermedad en neuropatías periféricas hereditarias.	ISCIII – FIS Proyectos de investigación en salud	2013-2015
CIBERER	Oficina Gestión	Contrato de Técnico de Transferencia: Andrés Medrano.	MICINN-Subprograma PTA	2010-2013
CIBERER	Oficina Gestión	Contrato de Técnico de Transferencia: M ^a Elena Mateo.	MICINN-Subprograma PTA	2010-2013
CIBERER U753	Dr. Martínez-González	Estudio genómico, epigenético y transcripcional de tumores en síndromes genéticos polimalformativos.	MICINN-Subprograma de Proyectos de Investigación Fundamental no orientada	2011-2014

**PROYECTOS CONCEDIDOS EN EN CONVOCATORIAS DE CONCURRENCIA COMPETITIVA
ACTIVOS EN 2013**

Grupo	IP del proyecto / G. de trabajo	Título	Agencia Financiadora	Período
CIBERER U722	Dra. Garrabou	Alteraciones mitocondriales en modelos celulares de la enfermedad de Parkinson (LRRK2 y Parkin): Potencial terapéutico de moduladores de la función mitocondrial.	ISCIII – FIS Proyectos de investigación en salud	2012-2014
CIBERER U732	Dra. González Cabo	Fisiopatología axonal de la Ataxia de Friedreich: Transporte y degeneración axonales.	ISCIII – FIS Proyectos de investigación en salud	2012-2014
CIBERER U732, U733, U713, U743, U755	Dr. Palau	Translational Research, Experimental Medicine And Therapeutics on Charcot-Marie-Tooth Disease.	ISCIII-IRDiRC	2012-2016
Entidad convocante privada				
CIBERER U732	Dr. Palau	Consorci de recerca integrativa de l'Atàxia de Friedreich: aproximació fisiopatològica i terapèutica (FAIR).	Fundació Marató TV3	2010-2014
CIBERER U742	Dr. Sanz	Epilèpsia progressiva mioclònica de Lafora: Bases fisiopatològiques de la malaltia i aproximacions terapèutiques.	Fundació Marató TV3	2010-2013
CIBERER U710	Dr. Bueren	Regenerative medicine for Fanconi anemia: generation of disease-free patient-specific iPSC cells, derived hematopoietic progenitors and platelets.	Fundació Marató TV3	2013-2015
CIBERER U732	Dra. González Cabo	Identificación de biomarcadores asociados con la Ataxia de Friedreich.	Ayudas a la investigación de la Fundación Alicia Koplowitz	2011-2013
CIBERER U735	Dra. Cuscó	Generación de células iPSC para estudio de enfermedades del neurodesarrollo: Autismo y Síndrome de Williams.	Fundación Ramón Areces	2012-2014
CIBERER U708	Dra. Morte	El síndrome de Allan-Herndon-Dudley: Mecanismos moleculares y aproximaciones terapéuticas en el modelo de la enfermedad.	Fundación Ramón Areces	2012-2014
CIBERER U708	Dra. Morte	Disección molecular de los defectos humanos del transporte intracelular de hormonas tiroideas.	SENDIMAD	2012-2013

Programa de Traslación

Descripción

El proceso del traslado de los conocimientos de las ciencias básicas a la búsqueda de las intervenciones terapéuticas o preventivas eficaces, exige una incesante interacción, un deliberado intercambio de recursos y conocimientos, cuya finalidad es conseguir que los descubrimientos de las ciencias básicas redunden en beneficio de los pacientes. El objetivo es aplicar con eficiencia el conocimiento de los procesos celulares, moleculares, fisiológicos, químicos o genéticos a la búsqueda de tratamientos eficaces o de técnicas de prevención o diagnóstico, con un enfoque que en inglés se resume en la expresión from bench to bed-side (del laboratorio a la cabecera del enfermo).

Un agente fundamental en el sistema de ciencia y tecnología del entorno CIBERER para la actividad de sus grupos es el Sistema Nacional de Salud (SNS) como conjunto coordinado de los servicios de salud de la Administración del Estado y de las Comunidades Autónomas.

El CIBERER tiene la responsabilidad de dirigir la investigación que se lleva a cabo en la organización hacia la práctica clínica, con el fin de que repercuta directa y eficazmente en la sociedad y en el Sistema Nacional de Salud.

En este sentido, las relaciones con el sector sanitario y en concreto con el Sistema Nacional de Salud (SNS) son la vía primordial para hacer efectivo el retorno social de la labor investigadora. Nuestros grupos de investigación, muchos de ellos integrados en el tejido hospitalario y asistencial, tienen como objetivo el desarrollo de conocimiento aplicable en forma de soluciones clínicas.

Objetivos

El objetivo general es fomentar la investigación traslacional de la máxima calidad, traduciendo los resultados de la investigación básica, clínica, epidemiológica, de servicios sanitarios y de salud pública al Sistema Nacional de Salud (SNS), al Sistema Español de Ciencia y Tecnología, al paciente y a la sociedad en general.

Recursos empleados

Recursos de personal: Gestor de traslación con el apoyo del equipo de Gestores de la Actividad Científica.

Tenemos grupos CIBERER implicados en los diferentes eslabones de la cadena de valor que va del desarrollo del conocimiento básico a su aplicación en la rutina clínica. Esa potencialidad de perfiles complementarios debe aprovecharse para favorecer la traslación mediante la colaboración en red.

Servicios: Oficina de Gestión.

Resultados

Colaboraciones existentes y establecimiento de nuevas colaboraciones con grupos clínicos vinculados (GCV) en el marco del SNS

Según establece el artículo 12, apartado k, de los Estatutos CIBERER, es función del Director Científico el presentar e informar a la Comisión Permanente, con carácter previo a su firma, las propuestas de los acuerdos y convenios de carácter científico y los Convenios de vinculación. Además, según el establece el artículo 28, de los estatutos del consorcio, el Consejo Rector, previo informe del Director Científico e informe favorable de la Comisión Permanente, podrá vincular a CIBERER a los grupos clínicos de los centros del SNS cuya asociación sea necesaria para el desarrollo de los programas CIBERER mediante convenios específicos.

Es por esto que CIBERER en el marco de sus Planes Estratégicos, abrió durante 2013 la posibilidad, de incluir nuevos Grupos Clínicos Vinculados, derivado del cambio de estatutos en 2010, abriendo así una puerta al desarrollo de investigación traslacional de mayor alcance.

Esto permitirá a los grupos CIBERER colaborar con grupos de una gran trayectoria clínica sobre ER, acelerando la traslación definitiva en el SNS, de las investigaciones que llevan a cabo los grupos CIBERER.

En definitiva, se trata de aunar esfuerzos dentro del marco de competencias que es propio de cada uno de ellos, centros sanitarios y grupos de investigación CIBERER, en desarrollar actividades de investigación cooperativa multidisciplinar y traslacional así como, promover la transferencia de resultados de investigación y desarrollo y atender a la formación científica especializada en Biomedicina y específicamente en el área de las enfermedades raras.

Estratégicamente se decidió comenzar este proceso por los Grupos Clínicos que venían colaborando con los grupos de investigación CIBERER, pertenecientes al Programa de Investigación de Medicina Pediátrica y del Desarrollo que coordina el Dr. Pablo Lapunzina.

Tras la selección y validación de los GCV propuestos según los criterios establecidos por parte del ISCIII durante el periodo 2011-2012, y conforme se puso de manifiesto durante la VI Reunión Anual de CIBERER en febrero de 2013, se propuso desde el Programa de Investigación de Medicina Pediátrica y del Desarrollo y para su aprobación por parte del Comité de Dirección del CIBER de Enfermedades Raras, la vinculación de cuatro Grupos Clínicos con un amplio bagaje clínico, que complementaría enormemente la carencia de dismorfólogos en el ámbito del CIBERER.

Los GCV son los siguientes:

- Dra. Isabel Tejada (Hospital Cruces, Bilbao).
- Dr. Jordi Rosell (Hospital Son Espases, Palma de Mallorca).
- Dr. Feliciano J. Ramos (Hospital Lozano Blesa, Zaragoza).
- Dra. Encarnación Guillén (Hospital Virgen de la Arrixaca).

Siguiendo un proceso similar, a finales de 2013 se iniciaron los trámites para vincular a grupos clínicos desde el Programa de Medicina Metabólica Hereditaria cuya firma de convenios se materializará a lo largo de 2014.

Además se continuará estableciendo vinculación de grupos clínicos con otros Programas de Investigación del CIBERER en la medida de lo posible.

Apoyo a la elaboración de Guías de Práctica Clínica, protocolos y material informativo para pacientes

Desde los diferentes grupos de investigación del CIBERER se trabaja en el desarrollo de productos con una clara utilidad clínica en materia de ER, tales como guías clínicas, protocolos de actuación y material informativo para pacientes.

El desarrollo de GPC (y protocolos) tiene como objetivos fundamentales: disminuir la variabilidad en la utilización de recursos, disminuir la incertidumbre de la práctica clínica y desarrollar de estándares de calidad asistencial.

El desarrollo de material informativo dirigido a los pacientes y sus familias tiene como objetivo el proveer información en ER para pacientes fiable, teniendo en consideración la evidencia científica más reciente, las recomendaciones de los expertos y las necesidades de los pacientes. Esta información debe ser consistente en contenido y calidad relevante para los pacientes y sobre todo adaptada al nivel de comprensión de los pacientes.

Cabe destacar en el ámbito de las Guías de práctica clínica la labor que viene desarrollando el **Grupo de Trabajo Sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos (GT-CSGP)** en el que participan varias unidades del CIBERER y que coordina el Dr. Víctor Martínez-González, contratado CIBERER. Tal y como el propio coordinador describe el objetivo de este grupo es ofrecer a los profesionales biosanitarios una información actualizada sobre los aspectos clínicos y moleculares de este tipo de síndromes y de sus neoplasias asociadas, de forma que sirva como referente en diagnóstico, prevención y seguimiento de pacientes y familiares, así como en términos de docencia e investigación. Para ello, el GT-CSGP se conforma para intentar satisfacer esta carencia, estableciendo diversas estrategias de abordaje desde una perspectiva amplia y multidisciplinar.

En 2013, CIBERER ha recopilado, a través de su base de datos accesible a los grupos de investigación desde la Intranet, las Guías Clínicas, Informes y Dictámenes de éstos. Algunos de estos documentos han sido publicados en la página web y en los boletines mensuales de CIBERER.

Además, CIBERER estuvo activamente implicado en la elaboración de distintas Guías Clínicas y material informativo para pacientes, tales como:

- Título: **“Insensibilidad Androgénica”**

Resumen: El Síndrome de Macrocefalia-Malformación Capilar (M-MC) es un desorden complejo del desarrollo que se caracteriza por macrocefalia, malformaciones capilares, sobrecrecimiento/asimetrías y alteraciones de neuroimagen. La guía incluye protocolos de diagnóstico y de seguimiento, información mínima necesaria sobre un paciente con Síndrome de M-MC, así como una hoja informativa para pacientes.

Autores: Dr. Víctor Martínez-González y Dr. Pablo Lapunzina (U753) - Grupo de Trabajo sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos. Coordinador del Grupo de Trabajo: Dr. Víctor Martínez-González (U753).

<http://gtcsgp.files.wordpress.com/2012/02/gt-csgp-m-mc.pdf>

- Título: **“Guía clínica para Aniridia, Tumor de Wilms y Síndrome de WAGR”**

Autores: Isabel Lorda-Sánchez, Eddy Rene González Flores y Carmen Ayuso (U704). Coordinador Grupo de trabajo: Dr. Víctor Martínez-González (U753).

<http://www.ciberer.es/documentos/guias/CSGP-WAGR.pdf>

- Título: **"Guía para pacientes y familiares de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1)"**

Resumen: Folleto Informativo dirigido a pacientes y familiares que explica de forma resumida en qué consiste la neoplasia endocrina múltiples tipo 1 (MEN 1), sintomatología y posibilidades terapéuticas.

Autores: Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. CIBERER. IPSEN.

http://www.seen.es/docs/publico/enfermedades/otras/FolletoMen1_2.pdf

- Título: **"Quiero saber qué es la HHT"**

Resumen: Folleto informativo para pacientes y familiares que explica en qué consiste la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT) o enfermedad de Rendu Osler Weber, manifestaciones clínicas, genética, diagnóstico, tratamiento, embarazo y HHT, pediatría y HHT y centros de experiencia en HHT.

Autores: Dres. Carmelo Bernabeu y M^a Luisa Botella (U707).

<http://www.ciberer.es/documentos/guias/Triptico%20Unidad%20HHT.pdf>

Las Guías Clínicas CIBERER se van incorporando regularmente a la Base de Datos de CIBERER (apartado "documentación" de la página web de CIBERER o directamente en http://www.ciberer.es/index.php?option=com_docman&task=catview&gid=41&Itemid=194), favoreciendo su difusión al resto de grupos CIBERER, a profesionales sanitarios y al público en general.

Apoyo para el desarrollo de soluciones terapéuticas: ensayos clínicos, terapias avanzadas y designación de fármacos huérfanos

CIBERER, en línea con sus objetivos estratégicos, facilita y fomenta la participación de sus grupos de investigación en ensayos nacionales e internacionales, encaminados al desarrollo y validación de terapias para las ER.

CIBERER comenzó en 2013 a potenciar más activamente proyectos de investigación en terapias avanzadas (terapia génica, terapia celular e ingeniería tisular), proyectos de investigación pre-clínica y la investigación en biología de células madre, especialmente células iPS, con objeto de posibilitar futuros desarrollos de terapia celular personalizada y medicina regenerativa. Tal y como se observa, tanto en las ACCI concedidas (terapia génica para MNGIE y terapia celular para enfermedades mitocondriales), como en otros proyectos CIBERER de financiación externa (Anemia de Fanconi y Autismo/síndrome de Williams). Así como mediante la organización de la Jornada de «Terapias Avanzadas para el tratamiento de Enfermedades Raras», el 25 de octubre en el Palacio Municipal de Congresos de Madrid.

Además, CIBERER actúa como asesor y dinamizador de cualquier iniciativa en relación con la designación de fármacos huérfanos que pueda partir desde sus grupos de investigación. Esta designación de fármaco huérfano es condición para poder optar a las ayudas del programa Horizonte 2020 para la puesta en marcha de ensayos clínicos en ER. CIBERER es sponsor del medicamento huérfano "Vector lentiviral conteniendo el gen de la anemia de Fanconi A (FANCA)" para el tratamiento de esta enfermedad, desarrollado y validado por el Dr. Juan Bueren, jefe de grupo de la U710 de CIEMAT.

Participación en la "EUCERD Joint Action: Working for Rare Diseases"

La EUCERD Joint Action: Working for Rare Diseases (http://www.eucerd.eu/?page_id=284) se ha constituido para dar soporte al Comité de Expertos de la UE en ER (EUCERD; "European Union Committee of Experts on Rare Diseases"), en aspectos de interés específicos para el mismo que mejoren el conocimiento sobre las Enfermedades Raras en el marco europeo. Esta Joint Action, que dio comienzo el 1 de marzo de 2012 y dará apoyo durante 3 años a las actividades del EUCERD, está financiada por la Executive Agency for Health and Consumers (EAHC) y liderada por la profesora Kate Bushby, Vice-Presidenta de este comité de expertos.

El CIBERER participa en este proyecto como socio y coordinador del paquete de trabajo 7 (WP7), sobre Calidad de Vida y Centros de Expertos en colaboración estrecha con el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. En este WP la tarea principal es la identificación de aquellas acciones que permitan mejorar el acceso a una asistencia sanitaria de mayor calidad, que abarque todo el continuo de servicios, desde el diagnóstico, la atención sanitaria y la rehabilitación, a la mejora eficiente de la calidad de vida de las personas con Enfermedades Raras (ER).

Durante 2013 CIBERER continuó su labor en esta importante actividad traslacional de ámbito europeo, estudiando diversas iniciativas de los Estados Miembros, dirigidas a la mejora de la calidad de vida en las personas que padecen una enfermedad rara. Centrándose en esta anualidad en la identificación de buenas prácticas existentes en los sistemas sanitarios de los estados miembros, con especial énfasis en aquellas actividades localizadas en los centros de experiencia ("centres of expertise"). Además se analizarán los factores que influyen en las decisiones políticas relativas a la calidad de los cuidados en ER, así como la organización interna de los sistemas sanitarios para adaptarse a las políticas y a los pacientes con ER.

Mantenimiento de convenios de colaboración en materia de traslación asistencial, incluyendo los registros de pacientes para la investigación clínica

El CIBERER históricamente viene estableciendo convenios de colaboración con diversas entidades, muchos de los cuales se enmarcan en el ámbito traslacional.

Entre ellos pueden destacarse los convenios de carácter general establecidos con la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), Fundación Pública Andaluza Progreso o la Fundación Medina, estableciendo cauces estables de colaboración que den coherencia y continuidad a cuantas iniciativas, programas, proyectos y acciones dirigidas al colectivo de personas con enfermedades raras puedan ser desarrolladas conjuntamente por ambas Instituciones.

Dentro del ámbito de la investigación traslacional hay que destacar la importancia que en materia de enfermedades raras tienen los registros.

La escasez de información documentada sobre la epidemiología de las enfermedades raras hace evidente la necesidad de estimar de modo aproximado el número total de personas afectadas y la prevalencia de cada enfermedad, así como de evaluar la historia natural de las enfermedades raras con el fin de adaptar las actuaciones en materia de atención sanitaria y poder realizar un mejor seguimiento de las mismas.

Razón por la cual el CIBERER en 2013 continuó trabajando en la puesta en marcha y mantenimiento de diversos registros, tales como:

- Lanzamiento y mantenimiento del **Registro de Enfermedades Raras** del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER-ISCIIR), cuyo coordinador es el Dr. Posada (U758). Resultado de un Proyecto Intramural iniciado en 2009, con la participación de otros grupos CIBERER: U711 (Dr. Carracedo), U714 (Dra. del Río), U747 (Dra. Webb), U752 (Dra. Giraldo) y U754 (Dra. López-Trascasa).
- Mantenimiento de la **Base de Datos de Anemia de Fanconi**, cuyos coordinadores son el Dr. Surrallés (U745) y el Dr. Bueren (U710), (junto con la Fundación Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas-CNIO y el Centro de Investigaciones Medioambientales y Tecnológicas-CIEMAT).
- **E-IMD European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases**. E-IMD es un proyecto en marcha de la DG-SANCO para crear un registro en línea de enfermedades metabólicas raras. Dirigido por la Dra. Ugarte (U746) con la participación del Dr. Artuch (U703), la Dra. Ribes (U737) y el Dr. Rubio (U739).
- **E-HOD European network and registry for homocystinurias and methylation defects (E-HOD)**. E-HOD es un proyecto en marcha de la DG-SANCO para crear un registro en línea de homocistinuria y otras enfermedades por defectos de metilación. Dirigido por la Dra. Couce (U737) con la participación del Dr. Artuch (U703), el Dr. Grinberg (U720) y la Dra. Pérez (U746).
- **Registro Europeo del Síndrome de Wolfram, Alström and Bardet-Biedl y otros síndromes diabéticos raros (European Registry of Wolfram, Alstrom, Bardet Biedl and other rare diabetes syndromes- EURO-WABB)**, proyecto financiado por la convocatoria DG-SANCO para la estandarización de los datos genéticos y clínicos y el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos. Liderado por la Dra. Nunes (U730), (junto con el Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge y la Universidad de Vigo).
- **Registro aHUS/C3G**: Registro de pacientes de Síndrome Hemolítico Urémico Atípico y Glomerulopatías C3. Junto con la Fundación Renal "Iñigo Álvarez de Toledo" y el grupo del Dr. Rodríguez de Córdoba (U738)-CSIC.
- **Registro de glucogenosis tipo V**: Los doctores Antoni Andreu (U701) y Miguel Ángel Martín (U723) han coordinado un equipo multicéntrico de investigación que ha elaborado un registro con los 239 casos diagnosticados en España de glucogenosis tipo V, también conocida como enfermedad de McArdle. Los datos fenotípicos de este registro, publicados en el Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, evidencian que los síntomas de intolerancia al ejercicio aumentan con la edad, pero son más leves en aquellos afectados físicamente activos.

En definitiva, la actualización de registros sobre ERs es una de las actividades de traslación con más valor añadido a largo plazo, ya que permite conocer la epidemiología de estas patologías cuyo conocimiento es sesgado debido a la baja prevalencia de las mismas.

Otras actividades de carácter traslacional: Participación en encuentros y reuniones con asociaciones de pacientes

Desde los distintos grupos de CIBERER se ha participado en encuentros y reuniones con asociaciones de pacientes, tales como:

- La asociación de ayuda a personas con albinismo **ALBA**, organizó su **VII Jornada Informativa** los días 4, 6 y 7 de abril en Huelva. El doctor Lluís Montoliu (U756), miembro y activo colaborador de la asociación participó en el encuentro. Estas séptimas jornadas estuvieron dedicadas al tema de "Albinismo y Deporte" y contaron con la colaboración de la Universidad de Huelva, el Centro Privado de Enseñanza Virgen

del Rocío, y muchas otras personas y entidades que participaron y cooperaron desinteresadamente en el éxito de esta reunión. En las jornadas, se utilizó el deporte como punto de encuentro con el que abordar temas de discapacidad visual, formación, educación y salud de las personas con albinismo.

- CIBERER (U753) colaboró en la **Jornada científica sobre 22q11 para padres y profesionales** que acogió el Hospital Universitario La Paz de Madrid el 11 de mayo. Especialistas de diversas disciplinas hablarán sobre los aspectos moleculares de esta enfermedad rara, el desarrollo psicomotor y el aprendizaje, los problemas psiquiátricos asociados al síndrome o las anomalías en fonación, corazón o sistema inmunitario. En la jornada, se dieron cita investigadores, responsables asistenciales y familiares de afectados.
- El Hospital de Sant Pau de Barcelona acogió una **reunión de investigadores de atrofia muscular espinal de toda España** organizada por la U705 CIBERER el 30 de mayo. Participaron representantes de las Unidades 702,703, 728 y 755, además de otros 14 grupos de investigación y miembros del patronato de FUNDAME, la fundación de familias y pacientes que apoya la investigación. En este encuentro, se realizó una puesta al día del proyecto GENAME («Defining targets for therapeutic in SMA»), con comentarios a las distintas publicaciones y tesis doctorales realizadas, y las perspectivas de nuevas colaboraciones en diagnóstico, investigación traslacional y tratamiento de esta enfermedad.
- Los doctores Jordi Surrallés, de la U745 CIBERER-Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) y Juan Bueren de la U710-CIEMAT organizaron la **XIV Reunión de la Red Nacional de Anemia de Fanconi** en la UAB el 19 de junio. Asistieron alrededor de 60 personas entre familiares de afectados, médicos especialistas e investigadores básicos. Durante la mañana se celebraron dos reuniones paralelas: por un lado los familiares que aprovecharon para poner en común y compartir sus respectivas experiencias, y en otra sala distinta se reunieron los médicos e investigadores básicos. En la sesión de la tarde, se hizo una reunión conjunta donde los familiares pudieron plantear a los especialistas las cuestiones que más les interesaban.
- **Jornada sobre avances en el diagnóstico, investigación y terapia de las hipoacusias hereditarias** organizada por el doctor Miguel Ángel Moreno (U728 CIBERER) en colaboración con Isabel Varela-Nieto (U761) y José María Millán (U755), en la Universidad de Alcalá de Henares el 10 de septiembre. En este evento, participaron también representantes de las asociaciones de pacientes FIAPAS y CLAVE. En esta jornada se informó a los pacientes y profesionales de los últimos avances en el diagnóstico genético de esta patología mediante tecnologías de última generación (secuenciación masiva y microrrays) y en el estudio de los mecanismos de patogénesis implicados como base para el desarrollo de terapias.
- **Reunión informativa sobre las patologías asociadas a la premutación del Síndrome de X Frágil**, el pasado 29 de septiembre en Madrid, organizado por las doctoras Montserrat Milà y Laia Rodríguez-Revenga, de la U726 CIBERER. En este encuentro con afectados y familiares, se revisaron distintos aspectos diagnósticos, de tratamiento y de investigaciones recientes. Esta reunión se enmarca en un programa intramural del CIBERER.
- **I Encuentro Nacional de Familias con Niños Enfermos Mitocondriales**, celebrado en el CREER de Burgos del 13 al 17 de noviembre, en el que participaron los doctores Julio Montoya (U727), Miguel Ángel Martín (U723), José Antonio Sánchez (U729) y Cecilia Jiménez-Mallebrera (U703). En este encuentro, se han presentado ponencias sobre enfermedades mitocondriales y la investigación que se realiza sobre ellas. También se han dedicado varias charlas a la rehabilitación, ortopedia, musicoterapia y terapia con perros.

- **III Encuentro Nacional de Afectados por Acromegalia** reunió a más de 80 pacientes, investigadores y responsables asistenciales, que tuvo lugar los días 14 y 15 de diciembre en Sevilla. En este evento, en el que participó la doctora Eugenia Resmini (U747 CIBERER), se abordaron temas prácticos de interés para los afectados como aspectos neurocognitivos y prevención de los cánceres más prevalentes en el paciente acromegálico, acromegalia familiar, cuándo es necesario el estudio genético o la investigación e innovación en nuevos tratamientos.

Difusión de la actividad traslacional de CIBERER

Dado que 2013 fue declarado por el Gobierno de España como **"Año Español de las Enfermedades Raras"**, todos los eventos en los que ha participado el CIBERER se han enmarcado dentro del mismo, y por tanto incluían el logotipo identificativo creado a tal efecto.



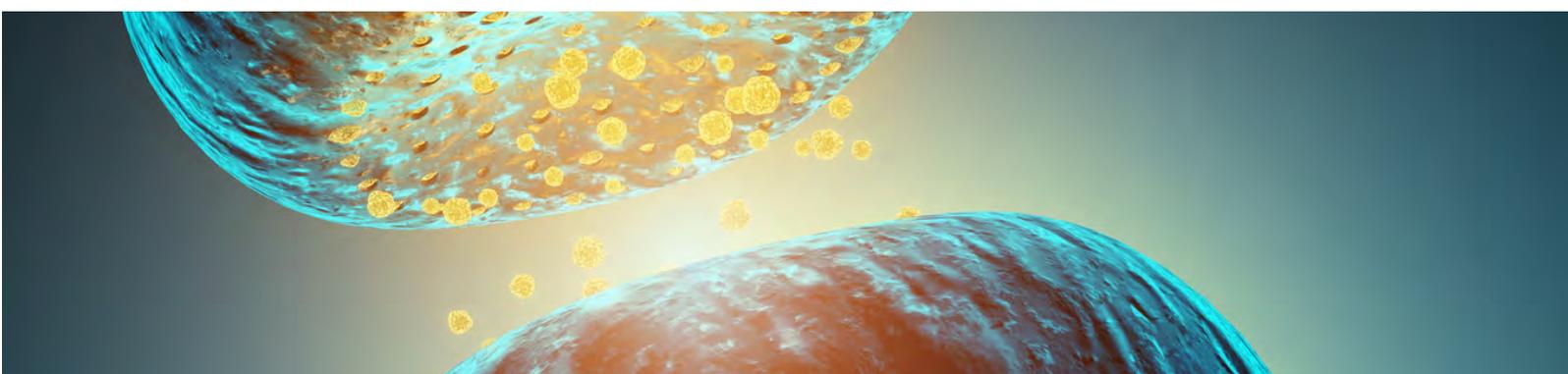
El acto por excelencia de difusión de la actividad traslacional de CIBERER es la Jornada "Investigar es Avanzar" enmarcada en los actos del Día Mundial de las Enfermedades Raras. CIBERER organizó la quinta edición de la **Jornada "Investigar es Avanzar"** el 27 de febrero en Madrid. Investigadores y afectados expusieron sus líneas de colaboración en patologías neuromusculares y síndrome de Lowe. Además, investigadores del CIBERER han expuesto la utilidad del asesoramiento genético para los afectados por enfermedades raras y los resultados de 36 años del primer registro español de un gran grupo de enfermedades raras: las anomalías congénitas. Este evento también ha servido para que los investigadores del CIBERER y los afectados de FEDER presenten su colaboración en la visualización de la investigación.

Además, el día 7 de febrero de 2013 se celebró en la Fundación Jiménez Díaz de Madrid la **8ª Reunión de Investigación Traslacional y Medicina Individualizada**. La jornada estuvo organizada por la U704 liderada por la Dra. Ayuso, con la colaboración del Instituto Roche.

La cuarta edición del **"CIBERER DNA Day"**, celebrada en el Hospital Universitario La Paz el 29 de abril, estuvo centrada en el uso de NGS en la práctica asistencial. Esta jornada está dirigida por los doctores Pablo Lapunzina y Julián Nevado, de la U753 CIBERER.

Con el título **«Conocer la rareza, mejorar nuestras vidas»**, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad organizó el 24 de octubre una jornada científica sobre investigación traslacional, retos de la investigación y acciones del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) en materia de ER. En este encuentro, en el que también colabora el propio ISCIII, participaron como moderadores y ponentes los doctores del CIBERER Pablo Lapunzina (U753), Francesc Palau (U732), Francesc Cardellach (U722), Eduardo Tizzano (U705), Roberto Zarrabeitia (U707), Carmen Ayuso (U704), Belén Pérez (U746) y Manuel Posada (U758).

Finalmente destacar que CIBERER junto con los otros 8 Centros de Investigación Biomédica en Red (CIBER), divulgaron ocho casos prácticos de avances científicos conseguidos con la investigación de excelencia en red en una mesa redonda celebrada en Barcelona en el marco de la Semana de la Ciencia. La doctora Elisenda Eixarch, coordinadora de línea de investigación del Fetal Medicine Research Center y adscrita de la U719 CIBERER que lidera el doctor Eduard Gratacós, presentó su investigación traslacional en medicina fetal en una mesa redonda organizada por los CIBER en el CEK de Barcelona el 18 de noviembre. En este acto, cada uno de los CIBER explicó en tono divulgativo un caso concreto de investigación traslacional al servicio de los pacientes.



Programa de Transferencia

Descripción

En los últimos años el CIBERER ha establecido alianzas estratégicas con actores especialmente significativos en su aproximación al sector productivo en el terreno de las ER como pueden ser ASEBIO (Asociación Española de Bioempresas) y empresas del sector biotecnológico o empresas farmacéuticas.

La potenciación de la transferencia del conocimiento al sector productivo en materia de ER es un objetivo fundamental identificado por CIBERER. Es necesario continuar con el avance de la actividad científica de los grupos de investigación, así como materializar el retorno del esfuerzo económico invertido en investigación a la sociedad.

Objetivos

CIBERER, siendo un referente nacional e internacional en la investigación y el conocimiento de las ER, trabaja para la intensificación de las relaciones de forma directa y efectiva con el sector productivo según 2 objetivos claros:

Consolidación de herramientas para procesos de transferencia de conocimiento adecuados.

Fomento de las actividades de transferencia de conocimiento e innovación en ER.

Recursos empleados

Recursos de personal: Gestor de transferencia con el apoyo del equipo de Gestores de la Actividad Científica.

Apoyo de la empresa Clarke, Modet & Co.

Servicios: Oficina de Gestión.

Resultados

Patentes

Uno de los principales objetivos de CIBERER es potenciar la transferencia del conocimiento en complementariedad a los programas ya existentes en las instituciones consorciadas. Este impulso a la transferencia es fundamental, debido a las ventajas que supone, tanto para sus grupos de investigación como para la sociedad en general.

En primer lugar destacamos las siguientes solicitudes de patentes que se realizaron en 2013 en colaboración con algunas de las instituciones que componen el consorcio:

Grupo	Nº Solicitud	Título
Nacional		
U757	P201331573	Péptidos derivados de GSE24.2 para tratar enfermedades producidas por estrés oxidativo y daño al ADN.
U757	P201330131	Bionanopartículas biodegradables para liberación del péptido GSE24-2, procedimiento de obtención y utilización.
Internacional		
U756	PCT/ES2013/070592	New animal achromatopsia model.
U757	PCT/ES2013/070581	Release of substances into senescent cells.

Entre las principales actividades de promoción de la Transferencia que realiza CIBERER destacan las siguientes:

Desarrollo de herramientas para los procesos de transferencia

En primer lugar CIBERER continúa con el asesoramiento en el tema de la propiedad intelectual y otros aspectos relacionados con la transferencia. Esta tarea estuvo coordinada por gestión científica con el apoyo de la empresa Clarke, Modet & Co. Los investigadores canalizaron todas aquellas consultas relacionadas con la protección de las actividades de I+D+i que se generaron durante el desarrollo de sus proyectos recibiendo orientación y apoyo sobre la aplicación de buenas prácticas en la gestión de las medidas de protección de los resultados de los proyectos. Entre las actuaciones en las que Clarke, Modet & Co. ha dado soporte a grupos CIBERER en 2013 podemos destacar: la evaluación de la patentabilidad de ciertos métodos de diagnóstico, diferentes consultas sobre creación de Spin-off en el ámbito biomédico y aspectos relacionados con la comercialización de resultados de investigación, la consulta sobre un medicamento huérfano o la redacción de una patente CIBERER. Además han asesorado al departamento de gestores evaluando la cartera de patentes en las que participa CIBERER con el objeto de hacer una estimación/previsión futura de gastos derivados de éstas. Además, se ha trabajado para identificar y valorizar productos y servicios potencialmente transferibles de los distintos grupos CIBERER.

CIBERER es socio de pleno derecho de ASEBIO (Asociación Española de Bioempresas). En 2013, CIBERER continuó su actividad dentro del grupo de Medicamentos innovadores, los subgrupos específicos de Enfermedades Raras y de Terapias Avanzadas, así como del grupo de trabajo de Diagnóstico Molecular, participando activamente en las diferentes reuniones. Así mismo desde 2011 es miembro asociado de BIOVAL (Bio-región de la Comunidad Valenciana). Y desde el año 2013 es socio colaborador de la Plataforma de Innovación en Tecnologías Médicas y Sanitarias (ITEMAS). La Plataforma ITEMAS pretende fomentar la innovación en tecnología sanitaria como herramienta fundamental para hacer más sostenible el Sistema Nacional de Salud, apoyando el desarrollo de la cultura innovadora necesaria para facilitar la integración del sistema ciencia-industria en el campo de la tecnología médica.

Participación en foros y eventos susceptibles de posibilitar colaboración con el sector privado

Por último, cabe indicar que durante 2013 el personal de la Oficina de Gestión y la Dirección de CIBERER asistió y participó en otros foros y eventos de especial interés y susceptibles de posibilitar algún tipo de colaboración con el sector privado, tales como:

- **TRANSFIERE** que tuvo lugar el 13-14 de febrero 2013 en Málaga. CIBERER participó a través del Dr. Juan Luque, Gestor Científico CIBERER.
- **VI Congreso Internacional de Medicamentos Huérfanos**. que tuvo lugar el 14-16 de febrero de 2013 en Sevilla. La Dra. Merche Serrano así como los gestores Mónica Bescos y Juan Luque asistieron invitados a dicho evento para exponer la actividad que está realizando CIBERER.
- **"Symposium biobanks and biomedical collections -an ethical framework for future research"** que tuvo lugar el 19-20 junio 2012 en Estrasburgo, Francia. El Dr. Palau, Director Científico CIBERER, acudió a este evento organizado por el Consejo Europeo en representación de CIBERER.
- **Reunión anual de la European Society of Human Genetics (ESHG)**. que tuvo lugar el 23-26 de junio 2012 en Nuremberg, Alemania. Numerosos investigadores CIBERER participaron en la misma, incluido el Dr. Palau.
- **V Spanish Drug Discovery Network Meeting** que tuvo lugar en el Parque Científico de La Universidad de Valencia, 24 al 25 de Octubre de 2013. En este evento estuvo presente el Dr. Juan Luque, Gestor Científico CIBERER.

Además, CIBERER ha coorganizado y participado en varias jornadas y workshops en colaboración con empresas para tratar diferentes aspectos de la etiología, causas, clínica y terapia de las ERs:

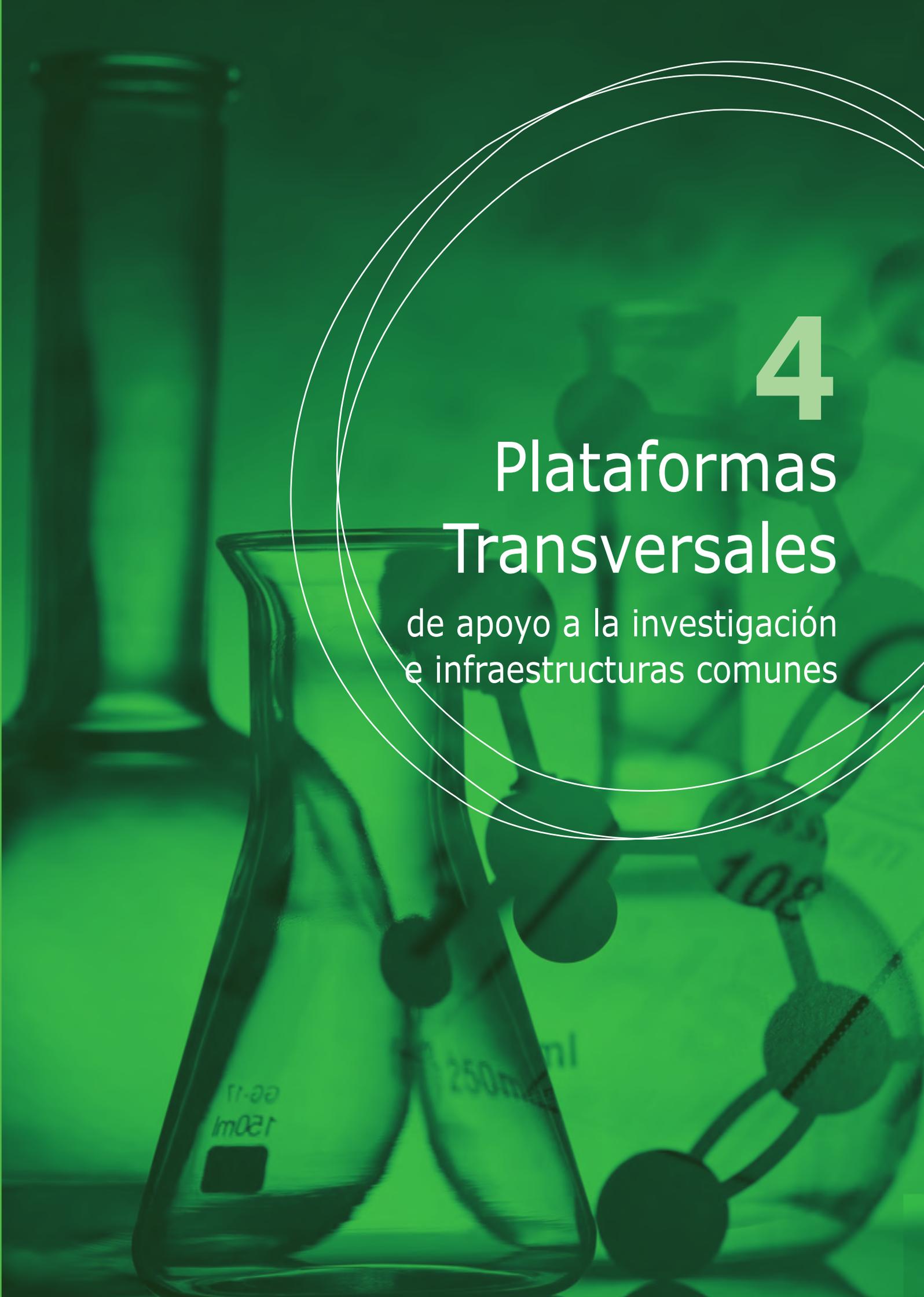
- **Día Mundial de las Enfermedades Raras "Investigar es avanzar"** en la CECA, Madrid. con la asistencia de varias empresas e instituciones representantes del sector privado.
- **8ª Reunión internacional sobre investigación traslacional y medicina personalizada: Medicina Genómica en los hospitales del siglo XXI** en La fundación Jiménez Díaz de Madrid con la colaboración del Instituto Roche.
- **DNA-Day CIBERER Workshop** en el Hospital Universitario La Paz de Madrid con la colaboración de Roche, Genicell Biotech, Sistemas Genómicos, Agilent Technologies, Abyntek, Progenika y Perkin Elmer.
- **XXVII Congreso Nacional de la Asociación Española de Genética Humana**. Evento donde estaban representados numerosos grupos de investigación del CIBERER y del ámbito de las enfermedades raras.
- **3ª Jornada del Grupo de Enfermedades Minoritarias del Adulto**. Celebrada en Hospital Clinic de Barcelona, tuvo la colaboración de Genzyme, Actelion.
- **12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism (ICIEM 2013)**. CIBERER ha colaborado en este evento internacional, en el cual han participado 20 empresas del sector farmacéutico y biotech.
- **Jornada sobre chaperonas farmacológicas en enfermedades lisosomales y otras aplicaciones**. En el Centro de Investigación Biomédica de Aragón (CIBA) C Zaragoza con la participación de Alexion.

Otras actividades de transferencia del Conocimiento e Innovación en ER

Como actividad continua de 2013, se fomentó la colaboración público-privada a través de reuniones de trabajo con empresas o entidades privadas para presentar oportunidades concretas de colaboración con CIBERER. Se celebraron numerosas reuniones con el fin de explorar vías de colaboración en futuros proyectos. Entre las empresas contactadas podemos destacar: **Amadix, Biorray, CABANA genetics, CRB Inverbio, Valentia Biopharma, Janus Developments y Merck Serono.**

Además se mantienen acuerdos puntuales con diferentes empresas para colaborar en materia de I+D

- Convenio de colaboración con Sistemas Genómicos, S.L para la gestión de muestras obtenidas por Sistemas Genómicos, S.L y su cesión a CIBERER-BIOBANK.
- Acuerdo con EVERIS, para participar en el proyecto colaborativo AMER de la convocatoria Interconnecta del CDTI.



4

Plataformas Transversales

de apoyo a la investigación
e infraestructuras comunes



Orphanet



Desde abril de 2010, CIBERER es el socio español de Orphanet, el portal de información de referencia en enfermedades raras y medicamentos huérfanos, presente en alrededor de 40 países, la mayoría de ellos europeos.

En la actualidad, el portal Orphanet, como base de datos de referencia en Europa para ERs y medicamentos huérfanos, reúne información sobre 9.264 enfermedades, 6.545 consultas especializadas en patologías de baja prevalencia, 2.557 asociaciones de pacientes, 19.544 profesionales de la salud, y 1.668 laboratorios de 37 países (20 de diciembre de 2013). Presenta una media de 30.000 visitantes diarios.

En 2013, el equipo español contaba con una gestora del proyecto, la Dra. Corrochano y dos documentalistas científicos, Martín Arlés y M^a Elena Mateo. El Comité Científico de Orphanet-España, encargado de validar gran parte de la información generada en España, cuenta actualmente con 59 expertos, integrados en 30 áreas médicas diferentes. Puede consultar el listado completo de miembros del Comité Científico español en el siguiente enlace:

<http://www.orphanet-espana.es/national/data/ES-ES/www/uploads/ComiteCientifico.pdf>

Las actividades realizadas en 2013 por la Plataforma Orphanet son:

Recogida y actualización de datos

El equipo se encarga de forma continua de la recogida y actualización del directorio de servicios que se ofrecen en España. En el siguiente documento se recogen los criterios de inclusión y las fuentes de información utilizadas para cada tipo de actividad que se registra:

<http://www.orphanet-espana.es/national/data/ES-ES/www/uploads/criterios-ES.pdf>

Tras el proceso de recogida y actualización de datos a lo largo de 2013, el total de actividades españolas recogidas en la base de datos de Orphanet es el siguiente:

Total de actividades españolas en 2013	
Consultas clínicas especializadas	423
Asociaciones de pacientes	666
Test diagnósticos	6743
Ensayos clínicos	666
Proyectos de investigación	423
Registros / Biobancos	66

Traducciones

Se han traducido al español e incorporado a la página web un total de 286 resúmenes de enfermedades y 1.177 nombres de nuevas ERs.

Con el objetivo de contribuir a la traducción de la Enciclopedia para Pacientes de Orphanet, una serie de textos que reúnen abundante información sobre numerosas ERs con un lenguaje accesible para todos los públicos, CIBERER ha destinado parte del presupuesto de esta plataforma a la traducción y validación de 12 de estos artículos, que están pendientes de su publicación.

Fomento de la participación activa del Comité Científico (CC)

Durante 2013 se ha involucrado a los miembros del CC en distintas tareas, tales como la revisión de resúmenes de enfermedades, de guías clínicas propias de Orphanet y externas y de los directorios de centros expertos, así como en la respuesta a consultas de pacientes.

Fomento del plan de comunicación y difusión

Con el fin de dotar al portal de mayor visibilidad y por tanto de maximizar su utilidad, es vital realizar una mayor difusión del proyecto Orphanet. Para ello se han potenciado las siguientes acciones, entre otras:

- Participación como docentes en cursos:
 - Máster oficial "Conocimiento actual de las Enfermedades Raras", Universidad Internacional de Sevilla, Sevilla, 20 de marzo.
 - Curso "Enfermedades raras: Investigación, atención clínica y concienciación social", Escuela Valenciana de Estudios de la Salud, Valencia, 9 de septiembre.
- El personal de Orphanet- España atiende, junto a los gestores de CIBERER, las consultas formuladas por personas afectadas por ERs, derivándolas a los distintos expertos del Comité Científico de Orphanet en función de la patología de que se trate. En la gráfica se muestra que más de un tercio de las consultas por afectados en enfermedades raras llegan a CIBERER a través de la web de Orphanet.
- Contribuciones al boletín Orphanews Europe.
- Mantenimiento de la Web de Orphanet España:

La página web de Orphanet-España, realizada por el equipo español de documentalistas y donde se recoge la actualidad, los eventos y la documentación de Orphanet relevantes a nivel nacional, publicó aproximadamente 120 noticias a lo largo de 2013. En colaboración con asociaciones de pacientes, publicitó los eventos sobre ER en España, en especial los realizados en relación con el Día de las ERs. También dio acceso a documentos en español sobre estas enfermedades, como las diversas guías recogidas en "La Enciclopedia de Orphanet-España" o recursos documentales específicos para ofrecer un apoyo social, educativo y sanitario a los afectados por enfermedades raras en España, recopilados en la sección "Otros recursos".

Fomento de los recursos compartidos entre CIBERER-Orphanet, trabajando para que la relación entre ambas Instituciones constituya un valor añadido para sus respectivos proyectos.

Durante 2013:

- Se ha revisado y actualizado el listado de enfermedades raras con las que trabaja CIBERER.
- Se ha colaborado con el Servicio de Atención a los Pacientes en la gestión de consultas y solicitud de información por parte de los afectados.
- Todos los Programas de Investigación (PdI) CIBERER han colaborado con Orphanet actualizando las actividades que realizan en la base de datos CIBERER que a su vez sirve para actualizar la plataforma Orphanet.
- Además, investigadores CIBERER pertenecientes a distintas unidades (U703, U704, U712, U735, U752, U753 y U755) han colaborado con Orphanet de diversas formas, tales como la revisión/elaboración de resúmenes y de Guías clínicas.

CIBERER Biobank



Las actividades llevadas a cabo por CIBERER Biobank han estado alineadas con los objetivos estratégicos recogidos en el Plan de Acción 2013 y encaminadas a fomentar el buen funcionamiento de la plataforma. En líneas generales cabe destacar los siguientes puntos:

- Durante 2013 se prosiguió con el proceso de implantación de un Sistema de Gestión de Calidad (SGC) del Biobanco según la norma ISO 9001:2008, obteniendo la certificación de AENOR en el mes de noviembre.
- Se han implantado nuevas técnicas de procesamiento de muestras así como la puesta a punto de servicios externos.
- La labor del Biobanco ha sido difundida en diversos foros nacionales e internacionales.
- Durante esta anualidad se ha fomentado la participación del Biobanco en varios proyectos, tanto nacionales como internacionales.

En cuanto a los objetivos del Biobanco definidos en el Plan de Acción 2013, se destaca:

Objetivo 1: Proveer al Biobanco de muestras biológicas

• Campaña de muestras prospectivas de calidad de uso en investigación

El Biobanco recibió muestras procedentes de distintos servicios hospitalarios de centros tales como el H.U. La Fe de Valencia, el H. La Paz de Madrid, el H. Clínic de Barcelona o la Fundación Jiménez-Díaz.

Durante esta anualidad se puso en marcha una campaña de captación de muestras de ER dirigidas a investigadores CIBERER. Como resultado de la misma se recibieron 3 expresiones de interés por parte de grupos CIBERER y se inició el proceso de recogida de muestras tras una evaluación de la idoneidad de las mismas.

Al margen de las muestras recogidas a través de la campaña de captación, distintos grupos CIBERER expresaron en los Planes de Acción de las áreas temáticas médicas a las que pertenecen, su interés por colaborar con el Biobanco. Ese interés se ha traducido tanto en la remisión de muestras como en la solicitud de servicios.

El total de muestras recogidas en 2013 ha sido de 105 de 22 patologías diferentes. Se puede consultar el catálogo de material biológico disponible en la página web del Biobanco: <http://www.ciberer-biobank.es>

Objetivo 2: Fomentar un Plan de Alianzas Estratégicas y Difusión

• Adhesión y colaboraciones con redes de biobancos nacionales e internacionales

CIBERER Biobank:

- ha continuado colaborando con la Red Valenciana de Biobancos en la cual está integrado.
- tiene firmado un Convenio Específico de Colaboración con el Centro Superior de Investigación en Salud Pública para la ubicación del Biobanco en las instalaciones de dicho centro.
- firmó un Convenio (julio 2012) con Sistemas Genómicos que continua estando vigente para la remisión de muestras de ER al CIBERER Biobank procedentes de las clínicas de Sistemas Genómicos.
- participa en el grupo de trabajo de Derivados Hemáticos de la Red Nacional de Biobancos.
- participa como 'Associated Partner' en un proyecto del 7PM (HEALTH.2012.2.1.1-1-C: databases, biobanks and clinical bio-informatics hub for rare diseases) coordinado por H. Lochmüller, de Newcastle University.

• Acciones de difusión de la actividad del Biobanco

El nº de jornadas / reuniones en las que ha participado el biobanco en 2013 llevando a cabo labores de difusión ha sido 6 (RD-Connect kick off meeting; VI Reunión Anual CIBERER; II Reunión Científica del TREAT-CMT; presentación del Biobanco en el Congreso Internacional de Glucogenosis de Barcelona; Congreso del BMMRI; Reunión Anual de la Red Nacional de Biobancos).

Objetivo 3: Generar un valor añadido para los grupos CIBERER

Los grupos CIBERER valoran la importancia de contar con una plataforma como la que representa el Biobanco dentro de la red. Durante 2013 se han recibido varias expresiones de interés por parte de grupos CIBERER de colaboración con el Biobanco, entre ellas:

- **Grupo: U704. Dra. Ayuso / Dra. Marta Cortón.**- Colaboración para la inmortalización de líneas celulares.
- **Grupo: U730. Dra. Nunes / Dr. Miguel López de Heredia.**- En el marco de un proyecto internacional (grupos europeos y norteamericanos) para el estudio del síndrome de Wolfram, se pretende obtener muestras de ADN, ARN y líneas celulares inmortalizadas (aproximadamente 30 pacientes). CIBERER Biobank se encargará del procesamiento, almacenamiento y custodia de estas muestras.
- **Grupo: U733. Dr. Pallardó / Dr. José Luis García.**- El Biobanco recoge y gestiona muestras de dos proyectos dirigidos por estos investigadores.
- **Grupo: U745. Dr. J. Surrallés / Dra. María José Ramírez.**- Colaboración para la inmortalización de líneas celulares de pacientes con anemia de Fanconi.
- **Grupo: U753. Dr. Pablo Lapunzina.**- Colaboración para la inmortalización de líneas celulares de pacientes con distintas patologías.
- **Grupo U760 Dr. Víctor L. Ruiz.**- Colaboración para la inmortalización de líneas celulares de pacientes con distintas patologías.

• Prestación de Servicios

El Biobanco ha puesto a punto un servicio de immortalización de linfocitos del que se pueden beneficiar todos los investigadores CIBERER y está trabajando en la puesta a punto de otras técnicas que pueda ofertar también como servicio (cultivo de mioblastos, generación de células iPS,..).

Durante 2013 se han recibido 13 solicitudes de grupos CIBERER.

Objetivo 4: Fomentar y apoyar nuevas líneas de acción en enfermedades raras

Participación en proyectos:

- Durante 2013, el Biobanco ha mantenido las colaboraciones iniciadas en años anteriores y ha iniciado otras nuevas:
- Estudio en fase II abierto de ketoconazol como inhibidor de la enzima CYP17 en cáncer de la granulosa ovárica localmente avanzado o diseminado. Estudio GreKo. Solicitante: Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Investigador/a principal: Jesús García-Donas Jiménez. Proyecto financiado por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, Ministerio de Sanidad y Política Social.
- FP7 HEALTH 2012-INNOVATION: RD-Connect: An integrated platform connecting registries, biobanks and clinical bioinformatics for RD. El biobanco participa como Associated Partner.
- Translational Research, Experimental Medicine and Therapeutics on Charcot Marie Tooth, TREAT-CMT. International Rare Diseases Research Consortium (IRDIRC).
- Participación, junto con la U730 de CIBERER (Dra. Nunes), en un proyecto internacional (grupos europeos y norteamericanos) para el estudio del síndrome de Wolfram. En el marco del mismo, se pretende obtener muestras de ADN, ARN y líneas celulares immortalizadas (aproximadamente 30 pacientes). CIBERER Biobank se encargará del procesamiento, almacenamiento y custodia de estas muestras.
- Influencia de factores epigenéticos en el desarrollo de la Escoliosis Idiopática del Adolescente. José Luis García Giménez (U733). Convocatoria de Becas 2012 de la Fundación Mapfre.



Servicio de Fenotipado de Animal de Laboratorio en red (SEFALer)



El Servicio de fenotipado de animales de laboratorio en red (SEFALer) es un servicio coordinado por CIBERER, a través de varios de sus grupos de investigación, especializado en el fenotipado de modelos de animales con aplicación específica para enfermedades raras.

SEFALer tiene como objetivo principal la caracterización del fenotipo de modelos de animales de Enfermedades Raras, como herramienta fundamental para el estudio de la fisiopatología, la comprensión de los mecanismos moleculares subyacentes, la identificación de criterios diagnósticos y la evaluación y refinamiento de nuevas terapias. SEFALer proporciona un apoyo importante a la actividad investigadora de las unidades CIBERER.

Se detallan a continuación las actividades realizadas durante 2013 en base a los objetivos propuestos para la anualidad, en cada uno de los apartados:

Objetivo 1: Aumentar la oferta de fenotipado y la actividad de SEFALer

Durante el año 2012 se analizaron los datos de una encuesta dirigida a todas las unidades CIBERER destinada a recopilar información de la demanda de pruebas de fenotipado.

Respecto a estos resultados se tomaron medidas concretas:

- Aumentar la oferta de SEFALer respondiendo en lo posible a la demanda de los investigadores CIBERER.
- Repetir periódicamente las encuestas.
- Facilitar la incorporación de las unidades interesadas en unirse a SEFALer.

Durante el año 2013 se ha incorporado plenamente dos nuevas unidades al SEFALer:

• Unidad SEFALer F5

Laboratorio de enfermedades neurometabólicas del Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL). Unidad CIBERER 759, dirigida por la Dra. Aurora Pujol.

• Unidad SEFALer F6

Modelos animales por manipulación genética del Centro Nacional de Biotecnología (CNB). Unidad CIBERER 756, dirigida por la Dr. Lluís Montoliu.

Complementariamente, se ha continuado buscando información de otros grupos o servicios de fenotipado externos al CIBERER y se ha ido incorporando progresivamente al portal de SEFALer:

http://www.ciberer.es/index.php?option=com_content&task=view&id=308&Itemid=204

Objetivo 2: Mejorar la comunicación y coordinación de las unidades SEFALer.

Las unidades SEFALer mantienen la comunicación a través de la página web del servicio y del correo electrónico sefaler@ciberer.es, donde queda reflejada la actividad, actuando como un servicio en Red. Además mantienen reuniones de grupo aprovechando las reuniones anuales del CIBERER así como los cursos de formación SEFALer.

Las unidades SEFALer pueden actuar de manera coordinada para compartir animales y realizar un fenotipado completo del modelo animal.

Objetivo 3: Mejorar las relaciones con otros grupos CIBER o RETICS

Durante el año 2013 se ha mantenido la relación con grupos y servicios de apoyo a la investigación externos al CIBERER, pertenecientes a otros CIBER o RETICS y que realicen actividades de fenotipado de modelos animales, con el fin de establecer a medio plazo una red nacional de fenotipado de modelos animales, en particular de enfermedades raras. El mayor reto próximamente será integrar nuevos nodos en la nueva estructura CIBER de la cual formará parte este servicio.

Objetivo 4: Mejorar la visibilidad de la actividad SEFALer.

Durante el año 2013 se ha mantenido **actualizada la página web** de SEFALer con noticias mensuales e información útil para los investigadores CIBERER. Además se ha incluido en la zona de "información destacada" del portal CIBERER la actividad relevante del Servicio (publicaciones, organización de cursos de formación, participación en eventos, etc.). Se puede afirmar que el conocimiento de las unidades CIBERER acerca de la actividad y oferta del SEFALer ha aumentado sensiblemente durante esta anualidad. Reflejo de ello es el incremento de peticiones de ensayos por parte de investigadores CIBERER.

Por otro lado, se ha mantenido una **presencia continua en los diferentes foros científicos** y asociaciones relacionadas con la experimentación animal, modelos animales, investigación biomédica, investigación en enfermedades raras, etc. Concretamente se ha dado visibilidad a SEFALer en otros CIBER (CIBERObn, CIBERDEM, CIBERSM y CIBERNed), en asociaciones científicas (SEEBM, SENC, SEBC, SECAL, IBRO, ARO, etc.) y en centros de investigación nacionales (CSIC, CRG, CNIO, universidades, etc.) e internacionales como las Mouse Clinic (ICS) o el UCL Ear Institute. Así mismo, se ha mantenido contacto fluido con algunos de los centros de fenotipado a gran escala de la red (Wellcome Cambridge, ICS Strasbourg, GMC Helmholtz, etc.).

Objetivo 5: Mantener y ampliar las actividades de asesoría e información.

El portal SEFALer es una herramienta fundamental para la red. En 2013 y con la colaboración de los gestores del CIBERER se ha mantenido y actualizado periódicamente el apartado de "Noticias" y "Cursos, Congresos y Jornadas" con información de interés sobre fenotipado. También se han incorporado a la página web las presentaciones de los cursos de formación organizados por SEFALer.

Además, se han atendido las consultas de investigadores CIBERER y externos a CIBERER relacionadas con el fenotipado de modelos animales, fundamentalmente vía contacto directo por teléfono y a través de su correo electrónico sefaler@ciberer.es.

Objetivo 6: Mantener y mejorar el Plan de Formación.

SEFALer continúa con la realización de, al menos, un curso anual cuyo contenido esté relacionado con el fenotipado de modelos animales. En 2013 se celebró con éxito la Tercera edición del curso de "FENOTIPADO DE MODELOS ANIMALES" del 9-13 de Diciembre en la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid, en la que participaron varias unidades SEFALer.



Plataforma de Bioinformática para las Enfermedades Raras (BIER)



La plataforma de Bioinformática para Enfermedades Raras (BIER) configura un grupo de trabajo de carácter transversal cuya principal misión es la de colaborar con los grupos experimentales que trabajan con datos genómicos, dándoles soporte tanto informático como científico para el análisis e interpretación de dichos datos.

La base de esta plataforma la constituye el conocimiento técnico y las líneas de investigación fuertes de los grupos bioinformáticos del CIBERER: la genómica funcional y el análisis de datos genómicos, transcriptómicos y de secuenciación masiva de la U715, dirigida por el Dr. Joaquín Dopazo y la experiencia en proteómica y la biología de sistemas de la U741, dirigida por la Dra. Francisca Sánchez.

Puesta en marcha en 2012, BIER se ha convertido en un elemento aglutinador y de sinergia dentro del CIBERER. Esto implica favorecer la formación de pequeños grupos transitorios para trabajar sobre proyectos colaborativos comunes e incorporar los grupos con intereses bioinformáticos a la estructura de colaboración del BIER.

La secuenciación masiva ha traído a los laboratorios de muchos grupos del CIBERER una nueva generación de datos de complicado manejo e interpretación, que requieren de la bioinformática. Esta tendencia es, además, claramente creciente. Sin olvidar, que en 2011 CIBERER puso en marcha un Programa de "Genes en Enfermedades Raras No Diagnosticadas" que ha dado lugar a toda una serie de proyectos como refuerzo a las líneas de trabajo de los grupos de investigación en este sentido para dar respuesta a casos de muestras de pacientes que todavía no contaban con un diagnóstico genético identificado.

Finalmente la peculiaridad de **las ER: la disponibilidad de pocas muestras** en un escenario genómico requiere del desarrollo de metodologías de análisis y de herramientas bioinformáticas específicas, no disponibles en la bioinformática convencional. En este sentido las acciones 2013 que ha ido desarrollando la plataforma han sido:

Objetivo 1: Dar visibilidad a BIER, tanto dentro de CIBERER como fuera

- Mantenimiento de la página web específica informativa con las herramientas de análisis disponibles.
- Creación de una versión beta de herramienta en línea para el filtrado de variantes genómicas, estando previsto su lanzamiento público para 2014.
- Se mantuvo el sistema que facilita y posibilita el soporte a grupos, principalmente basado en un esquema colaborativo, dentro de las posibilidades del BIER.

Objetivo 2: Apoyar el trabajo de CIBERER en campos estratégicos de alto nivel competitivo:

- Se dio apoyo al análisis de los datos de ultrasecuenciación provenientes del CNAG y del MGP de la iniciativa de proyectos de análisis genómicos de familias promovido desde CIBERER.
- Se prestó apoyo más específico en los casos requeridos: apoyo a distintos niveles, desde el procesamiento primario de los datos hasta la aplicación de técnicas más sofisticadas con potencial predictivo de función y localización de dianas, como por ejemplo la aplicación de distintos métodos de predicción funcional y otros basados en minería de redes de interacción.
- Para algunos proyectos se realizaron genotipados a gran escala, transcriptómica con microarrays o RNA-seq, análisis de proteomas y su proyección sobre interacciones, etc.

Objetivo 3: Generar un valor añadido fomentando colaboraciones entre grupos del CIBERER.

Este objetivo contempla la colaboración con grupos de investigación del CIBERER para el desarrollo conjunto de proyectos de investigación tanto intramurales como de otros tipos. Dentro de las colaboraciones realizadas con los grupos CIBERER se diferencian varios niveles de ayudas realizados a lo largo de 2013:

- Proyectos de asesoramiento: BIER ha aconsejado sobre las herramientas de análisis a usar a grupos de experiencia.
- Proyectos de apoyo: BIER ha proporcionado apoyo y se ha implicado en el análisis de datos genómicos de uno o varios grupos.
- Proyectos de desarrollo: los grupos CIBERER han sugerido un desarrollo que el BIER ha llevado a cabo.

Se pretende que la plataforma BIER llegue a tener un alto grado de interacción con Orphanet ya que mucha de la información contenida en esta base de datos internacional puede ser usada para cumplimentar información sobre las ER y sus posibles etiologías, origen genético, interrelación de sintomatología, etc. posibilitando el estudio de enfermedades de forma integrativa. Por otra parte, muchas de las herramientas de análisis podrían ser a su vez implementadas en Orphanet. Por el momento esta interrelación es aún incipiente.

Por último, la plataforma BIER, tenía como propósito formar a los investigadores CIBERER en las aplicaciones bioinformáticas relacionadas con el análisis de datos genómicos. En este sentido en 2013:

Objetivo 4: Formación mediante cursos o visitas de trabajo.

- Se organizó el curso PhenUMA "Introducción al análisis de redes fenotípicas y funcionales en enfermedades raras" coordinado por investigadores de la U741 en la Universidad de Málaga.
- A través del programa de movilidad de CIBERER, BIER ha recibido 12 investigadores CIBERER en su centro de trabajo, 8 de ellos jefes de grupo y otros cuatro beneficiarios de ayudas de formación CIBERER para movilidad intramural. Con

estas visitas y estancias cortas se han podido analizar casos de estudio real y han podido aprender a analizar sus datos con herramientas bioinformáticas mediante el conocimiento complementario de ambas partes.

Publicaciones resultado directo de la actividad BIER, más allá de las lideradas por los grupos con apoyo de los filtrados e interpretación de datos realizados por BIER:

- GARCÍA-CAZORLA A, OYARZABAL A, FORT J, ROBLES C, CASTEJÓN E, RUIZ-SALA P, BODOY S, MERINERO B, LÓPEZ-SALA A, DOPAZO J, NUNES V, UGARTE M, ARTUCH R, PALACÍN M, RODRÍGUEZ-POMBO P. Two Novel Mutations in the BCKDK Gene (Branched-Chain Keto-Acid Dehydrogenase Kinase) are Responsible of a Neurobehavioral Deficit in two Pediatric Unrelated Patients. *Hum. Mutat.* 2014.
- DE CASTRO-MIRÓ M, POMARES E, LORÉS-MOTTA L, TONDA R, DOPAZO J, MARFANY G, GONZÁLEZ-DUARTE R. Combined genetic and high-throughput strategies for molecular diagnosis of inherited retinal dystrophies. *PLoS ONE.* 2014; 9(2):e88410.
- TORT F, GARCÍA-SILVA MT, FERRER-CORTÈS X, NAVARRO-SASTRE A, GARCÍA-VILLORIA J, COLL MJ, VIDAL E, JIMÉNEZ-ALMAZÁN J, DOPAZO J, BRIONES P, ELPELEG O, RIBES A. Exome sequencing identifies a new mutation in SERAC1 in a patient with 3-methylglutaconic aciduria. *Mol. Genet. Metab.* 2013; 110: 73-77.
- GONZÁLEZ-DEL POZO M, MÉNDEZ-VIDAL C, SANTOYO-LÓPEZ J, VELA-BOZA A, BRAVO-GIL N, RUEDA A, GARCÍA-ALONSO L, VÁZQUEZ-MAROUSCHEK C, DOPAZO J, BORREGO S, ANTIÑOLO G. Whole-exome sequencing identifies novel compound heterozygous mutations in USH2A in Spanish patients with autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Mol. Vis.* 2013;19:2187-95.
- MEDINA I, SALAVERT F, SANCHEZ R, DE MARIA A, ALONSO R, ESCOBAR P, BLEDA M, DOPAZO J. Genome Maps, a new generation genome browser." *Nucleic Acids Res.* 2013; 41:W41-W46.



PROTEOmAb



PROTEOmAb es una plataforma de fenotipado del metabolismo energético que utiliza tecnología de array de proteínas. Está ubicada en la Unidad CIBERER U713-Centro de Biología Molecular Severo Ochoa UAM liderada por el Dr. José María Cuezva. El grupo tiene una larga experiencia en esta metodología que desde 2012 ofrece como servicio a la comunidad científica. Se oferta un servicio de análisis cuantitativo de proteínas del metabolismo energético en muestras biológicas de forma sencilla y reproducible utilizando anticuerpos monoclonales (mAbs) de alta afinidad y especificidad.

Metodología: Los análisis se pueden realizar en colecciones de hasta 1.000 biopsias distintas, lo que permite establecer correlaciones con parámetros clínicos y de respuesta a determinados tratamientos. Se utiliza una plataforma de microarrays de proteínas de fase reversa, que permite cuantificar la expresión de proteínas del metabolismo energético en biopsias de tejidos normales y patológicos.

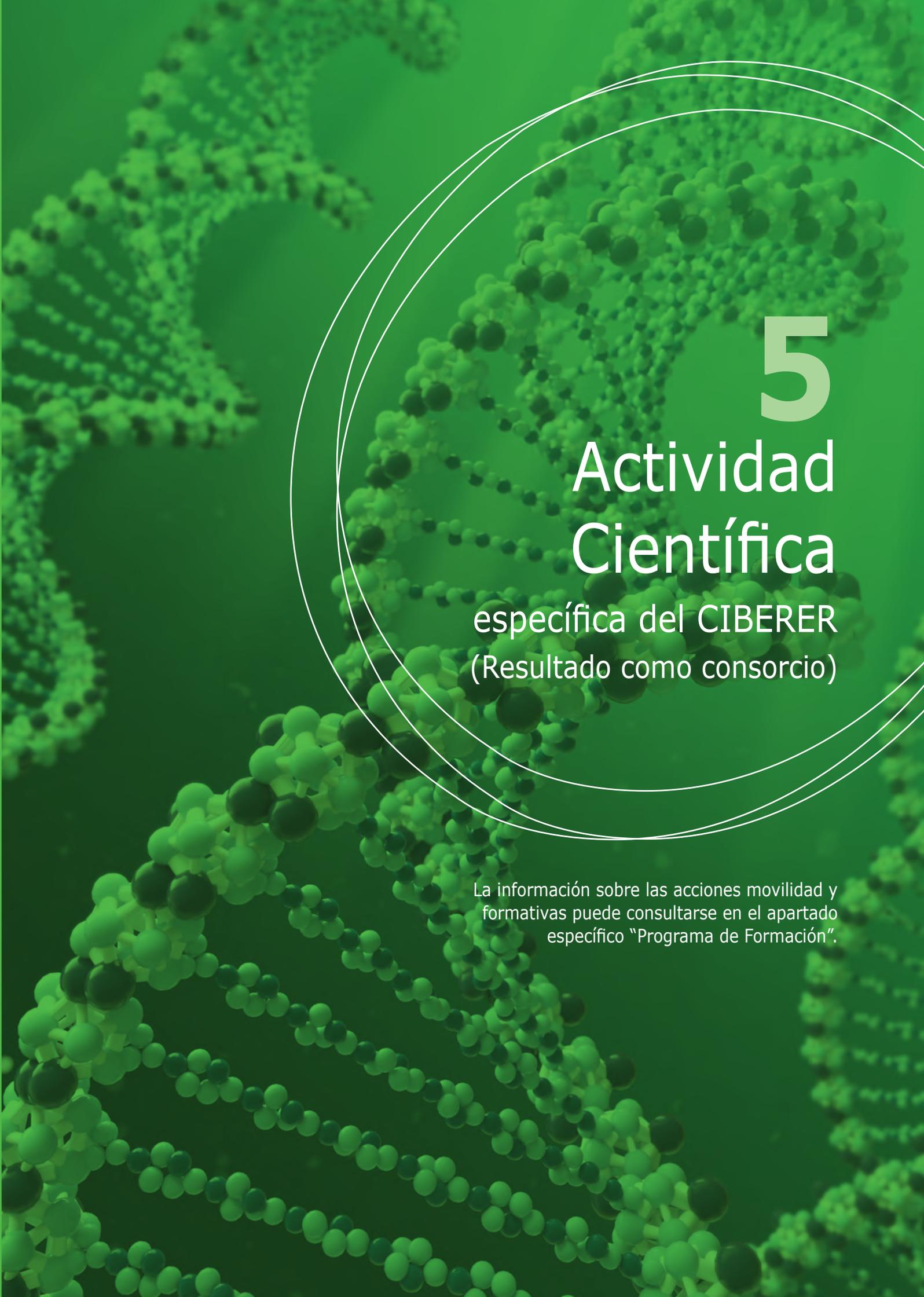
Servicios PROTEOmAb

- Identificación y validación de marcadores moleculares de la enfermedad y de la respuesta a terapia.
- Identificación de nuevos marcadores diagnóstico.
- Establecimiento de correlaciones entre biomarcadores y progresión de la enfermedad.
- Establecimiento de correlaciones entre biomarcadores y respuesta a un tratamiento específico.

Colaboraciones/Servicios PROTEOmAb desarrollados

Se han establecido colaboraciones con diversos grupos CIBER y así como con otras instituciones:

- Dra. Lourdes Ruiz Desviat, Universidad Autónoma de Madrid, CIBERER U746 y Dr. Barry Michel, Clínica Mayo, Rochester, USA. Patología estudiada: Acidemia propiónica.
- Dr. Francesc Cardellach López, Hospital Clinic de Barcelona, CIBERER U722. Patología estudiada: Miositis en todas sus variantes: dermatomiositis, polimiositis y miositis con cuerpos de inclusión.
- Dr. Miguel A. Martín Casanueva, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12), Madrid, CIBERER U723. Patología estudiada: Mitocondriopatías por déficit de Complejo I.

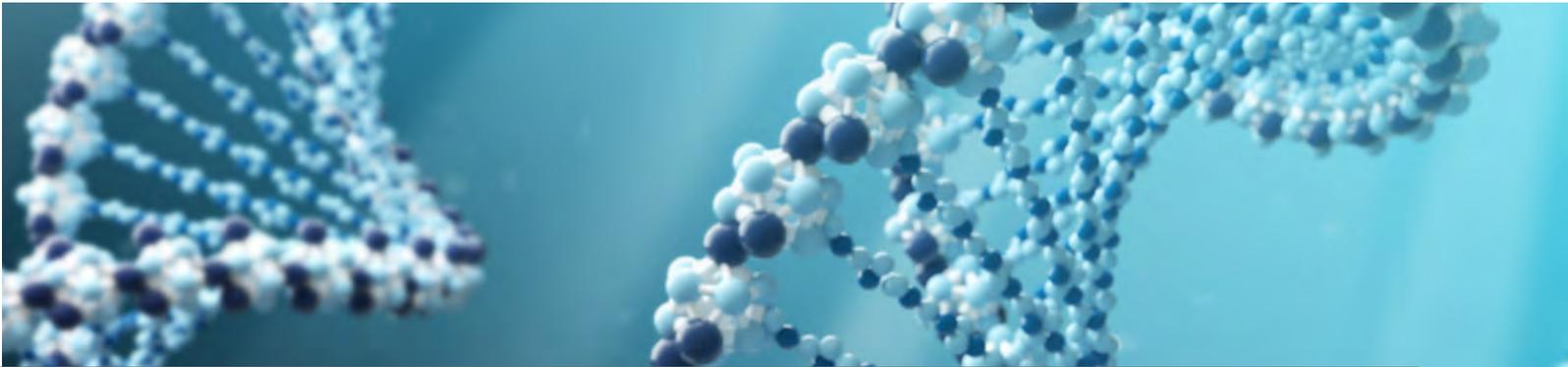


5

Actividad Científica

específica del CIBERER
(Resultado como consorcio)

La información sobre las acciones movilidad y formativas puede consultarse en el apartado específico "Programa de Formación".



Acciones divulgativas

Con su Plan de Comunicación, CIBERER ha dado a conocer de forma continua a la sociedad el trabajo de los grupos de investigación, sus proyectos, las enfermedades en las que investigan y el nuevo conocimiento generado. Los afectados y las asociaciones de apoyo son el público objetivo principal de estas acciones de comunicación.

Para las actividades divulgativas, el Departamento de Comunicación del CIBERER ha mantenido un contacto continuado con los medios de comunicación, ha elaborado un boletín científico y un boletín social, ha gestionado la cuenta de Twitter y ha mantenido actualizada la web del CIBERER.

CIBERER también se ha acercado directamente a los afectados y sus familias con la organización periódica de jornadas o con su presencia en foros científicos, institucionales y sociales relacionados con las ERs.

El Plan de Comunicación de CIBERER está dividido en dos grandes líneas de actuación, el Servicio de Comunicación Interna y el Servicio de Comunicación Externa.

Servicio de comunicación interna

Con este servicio, CIBERER ha consolidado entre los investigadores y profesionales, vinculados a la institución, su actividad y su imagen corporativa, además de cohesionar su estructura en red.

CIBERER ha trabajado intensamente para convertir su página web (www.ciberer.es) en un instrumento eficaz. Se han incorporado todas las convocatorias (empleo, formación, programas de ayudas, etc.) que pueden ser de interés para los grupos, todos los eventos organizados por CIBERER o relacionados con las ERs, noticias de actualidad relacionadas con la Institución y un clipping de prensa, disponible en la Intranet. Esta página web se ha actualizado diariamente.

También cabe resaltar la elaboración del Boletín Electrónico de CIBERER, una publicación de gran efectividad para, por un lado, divulgar la investigación en ERs realizada en CIBERER y por otro, hacer llegar, a los investigadores contratados y adscritos a nuestra Institución, toda la información de interés sobre ERs.

Así, durante el 2013, se ha contribuido a mejorar el conocimiento entre los diferentes grupos de investigación de CIBERER y a estrechar sus lazos de colaboración científica.

Actividades más destacadas que se realizaron en 2013:

- La Intranet, actualizada constantemente con información científica e institucional de interés para los investigadores de CIBERER, se ha convertido en una herramienta al servicio de su actividad. Durante el 2013, recibió 13.205 visitas.

- El Boletín Electrónico con el que se ha trasladado periódicamente la actividad de CIBERER a los investigadores vinculados y también a responsables externos interesados en ERs. Se enviaron 7 boletines electrónicos.
- Servicios a través de la web y la Intranet, de comunicación de eventos y oportunidades de financiación para investigar sobre ERs. La Oficina de Gestión se ha encargado de actualizar diariamente todas las noticias y eventos de interés para los grupos de investigación fomentando el uso de la web y la Intranet como una herramienta fundamental en CIBERER.

Servicio de comunicación externa

El Servicio de Comunicación ha dado apoyo a los investigadores con la finalidad de que se entienda mejor su actividad, tanto por parte de los afectados por ERs como por parte de la sociedad en general. Con su Servicio de Comunicación Externa, CIBERER ha transmitido la actividad científica de sus grupos de investigación, la actividad social e institucional propia de la Institución y los eventos que ha organizado, para acercarse a la realidad de los pacientes y familiares.

CIBERER ha utilizado diversos medios para tal fin. El Departamento de Comunicación ha actuado como **gabinete de prensa**, realizando campañas de difusión destinadas a los medios y atendiendo a los profesionales de la información. Además, CIBERER ha organizado **eventos de difusión** y ha actualizado diariamente su **página web** para convertirla en una plataforma efectiva de comunicación tanto a nivel externo como interno. También ha enviado periódicamente el Boletín Social, publicación electrónica con la que ha hecho llegar toda la información sobre CIBERER y la investigación en ERs a los afectados, las asociaciones que los representan y a todo aquél que esté interesado en este campo. Desde el mes de octubre de 2011, CIBERER tiene también una cuenta activa en la **red social Twitter**, con la que interactúa con los investigadores, los afectados y el resto de grupos de interés en las ERs.

Actividades más destacadas que se realizaron en 2013:

- Actualización diaria de la web del CIBERER, convertida en una dinámica herramienta de comunicación que ha recogido investigaciones en curso, agenda de actos, oportunidades de financiación y otras informaciones de interés sobre ERs. Durante 2013, la web fue visitada por 69.556 usuarios (medido con Google Analytics).
- En 2013, CIBERER tuvo 1.002 impactos en los medios de comunicación. Este indicador muestra claramente que se ha convertido en una referencia social indudable en el ámbito de la investigación en Enfermedades Raras. CIBERER tuvo en 2013 un 28% más de impactos que en 2012.
- Organización de la quinta jornada con el lema "Investigar es avanzar" para la difusión de la actividad investigadora de CIBERER en el marco del Día de las ERs. El acto se organizó en febrero en Madrid. Además, el acto tuvo una amplia repercusión mediática.
- Boletín Social, un newsletter con el que ha hecho llegar de manera sencilla y comprensible la información sobre ER de interés para las asociaciones de pacientes y otros grupos vinculados a estas patologías y/o a la investigación de éstas. Durante el 2013, se enviaron 6 boletines sociales.
- Difusión de los eventos, de la investigación y actividades del centro al exterior con la realización de las campañas de prensa y la labor de atención continua-

Apariciones en los medios de comunicación

da a los medios de comunicación como gabinete de comunicación. A lo largo del 2013, se desarrollaron 11 campañas de prensa.

- Representación del CIBERER en las jornadas de las asociaciones de pacientes.
- Cuenta de Twitter de CIBERER, con 1.943 seguidores.

De las 1.002 apariciones a lo largo de 2013 se destacan, por orden cronológico, algunas de ellas:

- Reportaje en *Diario Médico* sobre el futuro de los CIBER. 21 de enero de 2013.
- Reportaje sobre el síndrome de Wolfram con entrevista a Virginia Nunes en *EFE Salud*. 28 de enero de 2013.
- Noticia en *El Mundo* sobre el ensayo clínico con terapia génica para anemia de Fanconi. 29 de enero de 2013.
- Reportaje en *El País* sobre *crowdfunding* que explica la recaudación de fondos del grupo de Mercedes Serrano para el proyecto I Lowe You. 24 de febrero de 2013.
- Entrevista en TVE Canarias a Eduardo Salido. 28 de febrero de 2013.
- Reportaje en *Diario Médico* sobre enfermedades raras con entrevistas a María Luisa Martínez-Frías y a Jordi Cruz en la Jornada Investigar es Avanzar del CIBERER. 1 de marzo de 2013.
- Noticia de Antena 3 sobre el descubrimiento del ADN con entrevista a Francesc Palau. 8 de abril de 2013.
- Noticia de *La Vanguardia* sobre una investigación de Jordi Surrallés que identifica el gen que regula tres enfermedades. 25 de abril de 2013.
- Noticia de *El Periódico de Catalunya* sobre una investigación de Eugenia Resmini que aborda la relación de la hormona del estrés y el síndrome de Cushing curado.
- Entrevista en el programa Para Todos La 2 de TVE a Mercedes Serrano y a Manuel Armayones. 24 de mayo de 2013.
- Noticia en *Las Provincias* sobre un premio de 250.000 dólares a un programa de detección de la sepsis de Federico Pallardó y José Luis García. 5 de agosto de 2013.
- Noticia en *El Médico Interactivo* sobre los proyectos europeos E-IMD y E-HOD que lidera el CIBERER. 4 de septiembre de 2013.

El evento específico en el que CIBERER se dirige a los afectados y a la sociedad en general de forma más colectiva es sin duda la celebración del **Día de las Enfermedades Raras**, con el lema **"Investigar es avanzar"**. A esta edición de 2013, asistieron alrededor de 200 representantes de asociaciones de afectados, empresas y grupos de investigación. Se organizaron muchas otras actividades para dar a conocer la investigación llevada a cabo en CIBERER: eventos organizados en colaboración con las unidades CIBERER (ver capítulos anteriores), a través de los boletines sociales, etc.

Actividades de difusión de CIBERER hacia el afectado y la sociedad



Eventos y otras actividades

Eventos

Además de los ya mencionados en apartados previos, tales como el Programa de Traslación, y los mencionados expresamente en el apartado anterior, CIBERER ha organizado otra serie de eventos de gran relevancia a nivel nacional e internacional, entre los que cabe destacar los que se exponen a continuación:

- **Simposio Internacional: "Enfermedades Mitocondriales"**, organizado por el CIBERER y la Fundación Ramón Areces, los días 20 y 21 de mayo en Madrid, coordinado por el doctor Rafael Garesse, jefe de grupo de la U717 CIBERER. En el que se abordó la biología mitocondrial, la genética molecular de las enfermedades OXPHOS, los sistemas modelo para el estudio de las enfermedades mitocondriales o las aproximaciones terapéuticas. En este evento, participaron además otros investigadores de diversas unidades del CIBERER.
- **Simposio Internacional "Discapacidad intelectual: desafíos diagnósticos en los array de CGH y la secuenciación de nueva generación"**, organizado por el CIBERER y la Fundación Ramón Areces, los días 3 y 4 de octubre en Barcelona, coordinado por la Dra. Montserrat Milà, jefe de grupo de la U726 del CIBERER. En el cual se abordaron aspectos clínicos y moleculares, avances en el diagnóstico, diagnóstico precoz y prevención, investigación, tratamiento y modelos animales en la discapacidad intelectual.
- CIBERER organizó la jornada de divulgación **"Terapias Avanzadas para el tratamiento de Enfermedades Raras"**, el 25 de octubre en el Palacio Municipal de Congresos de Madrid. En esta jornada se presentaron los últimos progresos en la aplicación clínica de las terapias avanzadas, desde el abordaje de temas tales como la terapia génica en adrenoleucodistrofia, inmunodeficiencias, porfirias hepáticas, mucopolisacaridosis, anemia de Fanconi, epidermólisis bullosa y Enfermedades Raras en general. Representantes de FEDER ofrecieron también la visión de los afectados sobre las terapias avanzadas. Esta jornada se enmarcó en el contexto del Congreso conjunto de las Sociedades Europea y Española de Terapia Génica y Celular.
- Organización de la **Jornada «Investigación en enfermedades genéticas raras. Una necesidad social»** en la delegación territorial de la ONCE en Valencia el 25 de noviembre. En la cual se abordó la investigación genética y epidemiológica, y el punto de vista de los agentes implicados en las enfermedades raras sobre la investigación clínica. Los organizadores de esta Jornada fueron los doctores Carmen Ayuso (U704) y José María Millán (U755).

Otras actividades

- El documental **"Raras pero no invisibles"**, realizado por la productora de divulgación científica malagueña Sombradoble con los fondos obtenidos mediante crowdfunding, puede verse en Internet de manera gratuita. En este documental de una hora de duración, en el que participaron los doctores CIBERER Francesc Palau, Lluís Montoliu, Pablo Lapunzina, Carmen Ayuso, José María Millán y Francisca Sánchez, ofrecen su testimonio investigadores y afectados por enfermedades raras. El objetivo de los promotores de "Raras pero no invisibles" es aumentar la sensibilización de la población española hacia los pacientes que sufren enfermedades raras y dar a conocer algunas de las investigaciones que se llevan a cabo.

https://www.youtube.com/watch?v=__e4UwCIRhY&feature=youtu.be

- Investigadores de la Universitat de València publicaron el informe **"Enfermedades minoritarias. Solos somos pocos, juntos somos muchísimos"** en el que explican en un tono divulgativo el concepto, importancia y características de las enfermedades de baja prevalencia, además de los problemas de vivir con una de estas patologías. En la elaboración de este informe participó el doctor Federico Pallardó, Jefe de Grupo de la U733 CIBERER.

Servicio de atención a consultas por parte de afectados y profesionales

CIBERER / Orphanet recibe un gran número de consultas a las que tratamos de dar respuesta con el fin de orientar a los pacientes hacia la búsqueda de posibles soluciones a las cuestiones que nos plantean. Contamos para ello con la incalculable ayuda de los investigadores y clínicos del CIBERER así como con los miembros del Comité Científico de Orphanet y con el Servicio de Información y Orientación al Paciente, SIO, de FEDER.

El número de consultas recibidas durante 2013 es el siguiente:

Año	Nº Consultas Afectados	Nº Consultas Profesionales
2010	44	8
2011	84	27
2012	132	22
2013	130	23

En cuanto al tipo de ER, la procedencia o la vía de entrada, en esta anualidad en concreto, se ha tratado de consultas con las siguientes características:

- Las consultas realizadas abarcaron 120 ER distintas.
- Procedencia: 30% Latinoamérica; 65% España y 5% resto de Europa.
- Vía de entrada: 50% a través de Orphanet. El resto llega a consultas@, info@, llamadas telefónicas y conocidos.

En cuanto a la ayuda en la resolución de las mismas:

- 45% a través de miembros del Comité Científico de Orphanet o localizados a través de la base de datos de Orphanet.
- 50% con la ayuda de investigadores del CIBERER, destacando la participación de las siguientes unidades: U753, U722, U724, U747, U714, U737, U703, U723, U704 y U755, entre otras.
- 5% con la colaboración del SIO.

Relación de Publicaciones

En líneas generales, resaltar que el 2013 ha supuesto el mejor año del CIBERER en lo que a producción científica se refiere. Durante el año 2013 se ha incrementado en un 16% el número de trabajos citables respecto al año 2012, pasando de 9,61 a 10,45 por grupo (Figura 1). Según datos disponibles en abril de 2014, se publicaron 676 trabajos del CIBERER (Tabla 1 y Figura 2). Si esta cifra, que prácticamente sólo incluye documentos citables, se combina con los meeting abstracts incluidos en WoS se llegaría a 786 publicaciones, 100 más que el año anterior.

Tabla 1.
Publicaciones
CIBERER entre
2005-2013

	Publicaciones en el periodo 2006 - 2013							
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013*
Artículo	203	327	388	322	397	461	426	488
Artículo; Capítulo de libro	0	0	0	0	5	0	1	0
Artículo; Comunicación	13	17	13	4	1	3	1	0
Elemento bibliográfico	0	0	2	0	0	0	0	0
Reseña bibliográfica	0	0	0	1	0	0	0	0
Corrección	3	1	1	5	2	5	7	5
Material Editorial	5	11	10	9	11	18	16	15
Carta	13	12	22	15	21	20	20	24
Resumen	73	126	69	139	111	118	167	110
Comunicación	0	0	2	1	0	3	4	1
Resumen	10	27	21	25	35	34	39	33
Resumen; Capítulo libro	0	0	0	0	1	0	2	0
Todos	320	521	528	521	584	662	683	676
Elementos citables	239	383	446	367	460	521	493	546

*Resultados provisionales (Abril 2014)

Figura 1.
Evolución
del número
de trabajos citables
del CIBERER
(2000-2013)

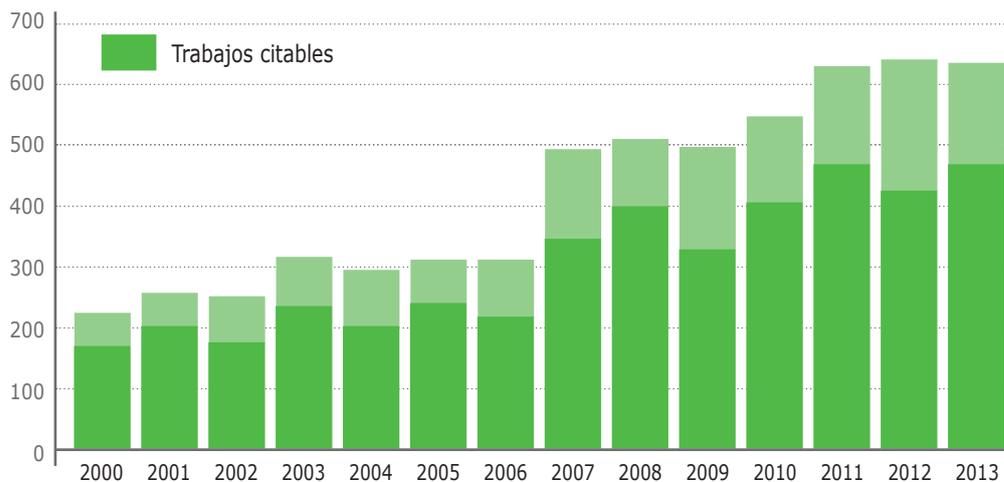
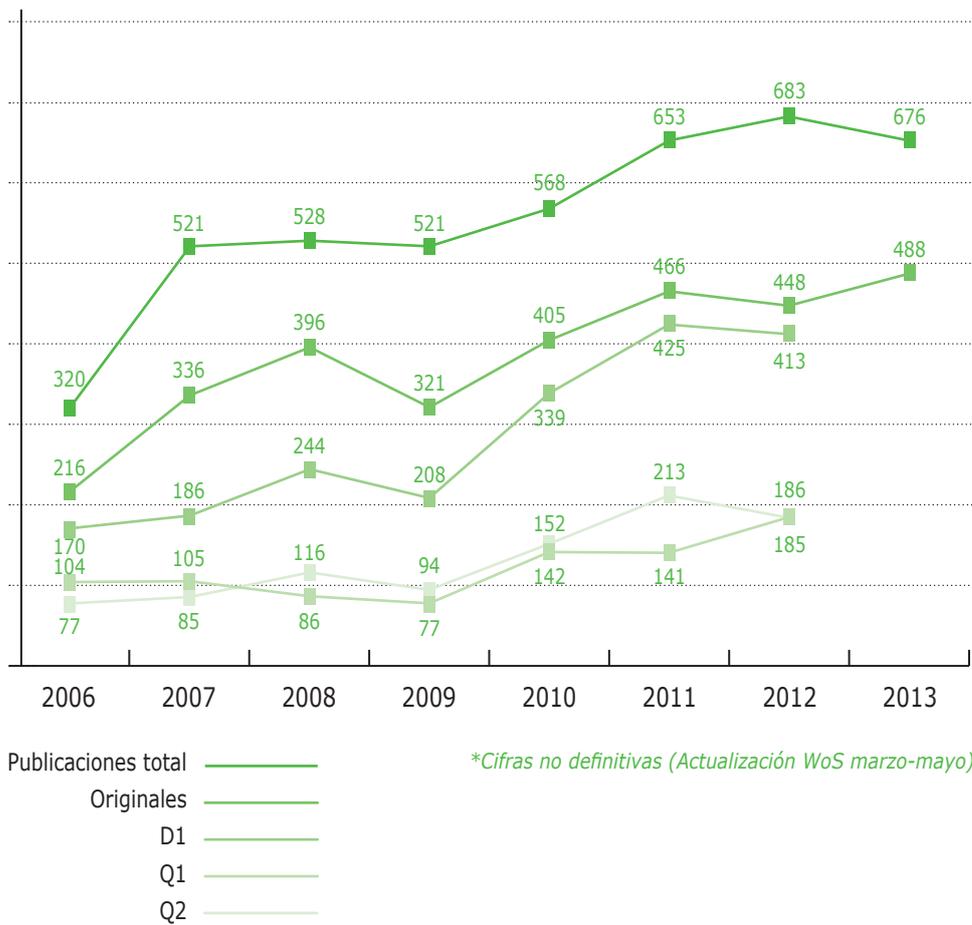


Figura 2.
Evolución
del número de
trabajos del
CIBERER
(2006-2013)*
según tipología





6

Grupos de Investigación



PROGRAMA:
Medicina Mitocondrial

Grupo U701

Integrantes

CONTRATADOS

Cámara Navarro, Yolanda
Pinos Figueras, Tomás

ADSCRITOS

Andreu, Antoni L.
Carreño Gago, Lidia
Cuadros Arasa, Marc
García-Arumí, Elena
González Vioque, Emiliano
Guiu Segura, Josep María
Martínez Estéfano, Ramiro
Meliá Grimal, M^a Jesús
Torres Torronteras, Javier

Investigador Principal

Martí Seves, Ramon



Contacto:

Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR)
Cont: Noemi Baruch; Maria Jesús Meliá
Pg Vall d'Hebron, 119. 08035 Barcelona · Teléfono: (+34) 93 489 40 54
E.mail: noemi.baruch@vhir.org / maria.jesus.melia@vhir.org
Website: www.vhir.org

Principales líneas de investigación

- Estudio de los mecanismos de patogenicidad de mutaciones de genes estructurales del DNA mitocondrial (mtDNA).
- Estudio genético y bioquímico de los síndromes de depleción del DNA mitocondrial: MNGIE, depleción por déficit de TK2 y por déficit de dGK y otros. Implicaciones en el control del pool de nucleótidos.
- Estudio de posibles aproximaciones terapéuticas para la enfermedad MN-GIE y otros síndromes de depleción del DNA mitocondrial.
- Enfermedad de McArdle: estudio de los mecanismos fisiopatológicos involucrados y de potenciales aproximaciones terapéuticas.
- Caracterización e investigación de los mecanismos fisiopatológicos implicados en la distrofia muscular de cinturas dominante debida a mutaciones en el gen TNPO3 (LGMD1F).

Publicaciones científicas más relevantes

- MELIÀ MJ, KUBOTA A, ORTOLANO S, VÍLCHEZ JJ, GÁMEZ J, TANJI K, BONILLA E, PALENZUELA L, FERNÁNDEZ-CADENAS I, PRISTOUIPOVÁ A, GARCÍA-ARUMÍ E, ANDREU AL, NAVARRO C, HIRANO M, MARTÍ R. Limb-girdle muscular dystrophy 1F is caused by a microdeletion in the transportin 3 gene. *Brain* 2013;136:1508-17. IF (2012): 9.915, Decil 1 (Neurosciences).
- CÁMARA Y, GONZÁLEZ-VIOQUE E, SCARPELLI M, TORRES-TORRONTERAS J, MARTÍ R. Feeding the deoxyribonucleoside salvage pathway to rescue mitochondrial DNA. *Drug Discov Today* 2013;18:950-7. IF (2012): 6.551, Decil 1 (Pharmacology & Pharmacy).
- PINÓS T, MELIÀ MJ, ORTIZ N, MARTÍNEZ-VEA A, RAVENTÓS-ESTELLÉ A, GALLARDO E, HERNÁNDEZ-LOSA J, CÁMARA Y, ANDREU AL, GARCÍA-ARUMÍ E. Identification of the novel mutation m.5658T>C in the mitochondrial tRNA(Asn) gene in a patient with myopathy, bilateral ptosis and ophthalmoparesis. *Neuromuscul Disord* 2013;23:330-6. IF (2012): 3.464, Cuartil 1 (Clinical Neurology).
- BLANCO-GRAU A, BONAVENTURA-IBARS I, COLL-CANTÍ J, MELIÀ MJ, MARTÍNEZ R, MARTÍNEZ-GALLO M, ANDREU AL, PINÓS T, GARCÍA-ARUMÍ E. Identification and biochemical characterization of the novel mutation m.8839G>C in the mitochondrial ATP6 gene associated with NARP syndrome. *Genes Brain Behav* 2013;12:812-20. IF (2012): 3.597, Cuartil 1 (Behavioral sciences).
- PERIER C, BENDER A, GARCÍA-ARUMÍ E, MELIÀ MJ, BOVÉ J, LAUB C, KLOPSTOCK T, ELSTNER M, MOUNSEY RB, TEISMANN P, PROLLA T, ANDREU AL, VILA M. Accumulation of mitochondrial DNA deletions within dopaminergic neurons triggers neuroprotective mechanisms. *Brain* 2013;136:2369-78. IF (2012): 9.915, Decil 1 (Neurosciences).

A destacar

- Hemos descubierto el gen (TNPO3) cuyas mutaciones causan una forma de distrofia muscular dominante de cinturas (LGMD1F) que nuestro grupo descubrió y acotó genéticamente hace tiempo (Melià et al, *Brain* 2013). Esto supone un importante avance en el campo de las distrofias musculares y abre interesantes posibilidades de sinergia, ya que la transportina 3 (codificada por TNPO3) participa en el proceso de infección del HIV, y en la actualidad constituye un tema de alta relevancia en esta área. En este sentido, ya hemos iniciado una colaboración muy productiva con investigadores del campo de la infección HIV.
- Hemos iniciado, como grupo coordinador, un proyecto europeo financiado por DG-SANCO (Directorate General for Health & Consumers, Comisión Europea). Se trata de EUROMAC, un proyecto formado por 20 grupos de 8 países europeos y EEUU, cuyo objetivo principal es generar un registro internacional de pacientes con enfermedad de McArdle u otras glucogenosis. A parte de desarrollar sus objetivos concretos, este proyecto nos ha servido para ampliar nuestras colaboraciones internacionales y nuestro conocimiento en el importante campo de los registros de enfermedades raras.

Además de estos dos hitos principales, durante 2013 también hemos progresado muy significativamente en el campo de las terapias avanzadas (terapia génica) y convencionales de los síndromes de depleción del DNA mitocondrial, dando lugar a una publicación en 2013 (Cámara et al, *Drug Discov Today*, 2013) y a dos trabajos más, recientemente publicados (Cámara et al, *Hum Mol Genet* 2014; Torres-Torronteras et al, *Mol Ther* 2014). Asimismo, hemos contribuido a expandir el conocimiento de las enfermedades debidas a mutaciones primarias en el DNA mitocondrial con la descripción y caracterización de dos nuevas mutaciones patogénicas (Pinós et al, *Neuromuscul Disord* 2013; Blanco-Grau et al, *Genes Brain Behav* 2013).



PROGRAMA:
Medicina Genética

Grupo U702

Integrantes

CONTRATADOS

Luzón Toro, Berta
Méndez Vidal, Cristina

ADSCRITOS

Borrego López, Salud
Bravo Gil, Nereida
Enguix Riego, M^a del Valle
Fernández García, Raquel
Fernández Martínez, Lorena
González del Pozo, María
López Alonso, Manuel
Lozano Arana, M^a Dolores
Marcos Luque, Irene
Navarro González, Elena
Peciña López, Ana
Rueda Rueda, Trinidad
Ruiz Ferrer, M^a Macarena
Santoyo López, Javier
Torroglosa González, Ana

Investigador Principal Antiñolo, Guillermo



Contacto:

Hospital Universitario Virgen del Rocío.
Instituto de Biomedicina de Sevilla.
Unidad de Gestión Clínica de Genética, Reproducción y Medicina Fetal.
Av. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla · Tel.: (+34) 955 012 772
E.mail: guillermo.antinolo.sspa@juntadeandalucia.es
Websites:
http://www.ciberer.es/index.php?option=com_wrapper&Itemid=87
<http://www.ibis-sevilla.es/investigacion/oncohematologia-y-genetica/genetica-humana-y-reproduccion.aspx>

Principales líneas de investigación

- Distrofias hereditarias de retina.
- Alteraciones del sistema nervioso entérico. Enfermedad de Hirschsprung, y displasia neuronal intestinal.
- Genética del cáncer de tiroides.
- Retraso mental.
- Cáncer de mama y/u ovario.
- Cáncer de colon.
- Atrofia muscular espinal.
- Terapia celular.
- Terapia fetal.
- Aplicación de NGS en el descubrimiento de nuevos genes en enfermedades raras.
- Desarrollo de herramientas para predicción de penetrancia y expresión de patologías
- Aproximaciones genómicas para el diagnóstico de enfermedades raras.

Publicaciones científicas más relevantes

- Pathways systematically associated to Hirschsprung's disease. FERNÁNDEZ RM, BLEDA M, LUZÓN-TORO B, GARCÍA-ALONSO L, ARNOLD S, SRIBUDIANI Y, BESMOND C, LANTIERI F, DOAN B, CECCHERINI I, LYONNET S, HOFSTRA RM, CHAKRAVARTI A, ANTIÑOLO G, DOPAZO J, BORREGO S. *Orphanet J Rare Dis.* 2013 Dec 2;8:187. doi: 10.1186/1750-1172-8-187.
- DNA copy number profiling reveals extensive genomic loss in hereditary BRCA1 and BRCA2 ovarian carcinomas. KAMIENIAK MM, MUÑOZ-REPETO I, RICO D, OSORIO A, URIOSTE M, GARCÍA-DONAS J, HERNANDO S, ROBLES-DÍAZ L, RAMÓN Y CAJAL T, CAZORLA A, SÁEZ R, GARCÍA-BUENO JM, DOMINGO S, BORREGO S, PALACIOS J, VAN DE WIEL MA, YLSTRA B, BENÍTEZ J, GARCÍA MJ. *Br J Cancer.* 2013 Apr 30;108(8):1732-42. doi: 10.1038/bjc.2013.141.
- Chromosome 21 scan in Down syndrome reveals DSCAM as a predisposing locus in Hirschsprung disease. JANNOT AS, PELET A, HENRION-CAUDE A, CHAOUI A, MASSE-MOREL M, ARNOLD S, SANLAVILLE D, CECCHERINI I, BORREGO S, HOFSTRA RM, MUNNICH A, BONDURAND N, CHAKRAVARTI A, CLERGET-DARPOUX F, AMIEL J, LYONNET S. *PLoS One.* 2013 May 6;8(5):e62519. doi: 10.1371/journal.pone.0062519.
- Mutational spectrum of semaphorin 3A and semaphorin 3D genes in Spanish Hirschsprung patients. LUZÓN-TORO B, FERNÁNDEZ RM, TORROGLOSA A, DE AGUSTÍN JC, MÉNDEZ-VIDAL C, SEGURA DI, ANTIÑOLO G, BORREGO S. *PLoS One.* 2013;8(1):e54800. doi: 10.1371/journal.pone.0054800. Epub 2013 Jan 23.
- Contributions of PHOX2B in the pathogenesis of Hirschsprung disease. FERNÁNDEZ RM, MATHIEU Y, LUZÓN-TORO B, NÚÑEZ-TORRES R, GONZÁLEZ-MENESES A, ANTIÑOLO G, AMIEL J, BORREGO S. *PLoS One.* 2013;8(1):e54043. doi: 10.1371/journal.pone.0054043.

A destacar

La trayectoria del grupo se refleja en las 19 publicaciones obtenidas, acumulando un factor de impacto medio de 3.24.

El grupo ha contado con financiación de agencias externas en 7 proyectos competitivos (CTS-03687, PI10/01290, PI-0154/2010, PI11/02923, CTS-7447, CIVP16A1856, PI-0105-2011), uno de los cuales es un proyecto Intrasalud. Hay que destacar que dos de estos proyectos se desarrollan en colaboración con el grupo CIBERER del Dr. Dopazo. Además, el grupo ha contado con financiación de un proyecto dentro de las "Acciones Cooperativas y Complementarias Intramurales Raras" en colaboración con otros grupos CIBERER (Dra. Ayuso, Dr. Millán y Dr. Dopazo).

Por otro lado, cabe mencionar el convenio de colaboración del Dr. Antiñolo como Director Científico de la "Acción Multidisciplinar en Enfermedades Raras y Medicina Personalizada" financiado por CDTI-FEDER Interconecta (EXP000528 87/ITC-20111037).

Dentro de su actividad cooperativa nacional e internacional, el grupo ha publicado 2 artículos dentro del Consorcio Internacional de la Enfermedad de Hirschsprung (HSCR) del que forma parte junto al Dr. Hofstra (Holanda), Dr. Lyonnet (Francia), Dr. Chakravarti (USA), Dra. Ceccherini (Italia) y Dr. Tam (Hong Kong), así como 4 publicaciones con los grupos del Dr. Benítez, Dr. Dopazo y la Dra. Robledo.

Por otra parte, hemos demostrado la utilidad de la aplicación de la secuenciación de nueva generación en enfermedades genéticamente muy heterogéneas, como las Distrofias Hereditarias de Retina y el cáncer de mama y ovario hereditario, lo que ha permitido mejorar el rendimiento del diagnóstico genético en nuestra cohorte. Actualmente, estamos aplicando estas técnicas en el diagnóstico de HSCR. Asimismo, hemos desarrollado técnicas de amplificación de genoma completo para su aplicación en el diagnóstico genético preimplantatorio.

Finalmente, nuestra actividad dentro de CIBERER nos ha permitido formar parte de registros como el de variantes genéticas identificadas en línea germinal en pacientes españoles en colaboración con las unidades CIBERER del Dr. Lapunzina, Dr. Tizzano, Dr. Millán, Dr. Carracedo y Dra. Ayuso.



PROGRAMA:
**Medicina Metabólica
Hereditaria**

Grupo U703

Integrantes

CONTRATADOS

Casado Río, Mercedes
Cortés Saladelafont, Elisenda*
González, Maria Julieta*
Montero Sánchez, Raquel
Nafría Escalera, Begoña*
Ortez González, Carlos Ignacio *
Serrano Gimaré, Mercedes

ADSCRITOS

Armstrong Morón, Judith
Campistol Plana, Jaume
Colomer Oferil, Jaume
Fons Estupiña, Carmen
García-Cazorla, Angels
Gómez López, Lilian
Jiménez-Mallebrera, Cecilia
Martorell Sampol, Loreto
Nascimento Osorio, Andrés
Ormazabal Herrero, Aída
Pérez Dueñas, Belén
Pineda Marfá, Mercé

Investigador Principal

Artuch Iriberry, Rafael



Contacto:

Hospital Sant Joan de Déu.
Unidad de Enfermedades Metabólicas.
Passeig Sant Joan de Déu, 2. 08950 Esplugas de Llobregat, Barcelona.
Teléfono: (+34) 93 280 61 69 · E.mail: rartuch@hsjdbcn.org
Websites: www.hsjdbcn.org · www.guiametabolica.org

Principales líneas de investigación

- Errores congénitos del metabolismo intermediario (aminoacidopatías y acidemias orgánicas).
- Defectos de la fosforilación oxidativa mitocondrial. Deficiencia primaria de coenzima Q10.
- Enfermedades neurometabólicas: Errores congénitos del metabolismo de neurotransmisores dopamina y serotonina y del transporte de glucosa y folato al cerebro. Defectos de creatina cerebral.
- Tratamiento con fármacos huérfanos (ataxia de Friedreich, enfermedades mitocondriales, lisosomales y peroxisomales). Seguimiento clínico y bioquímico-nutricional de pacientes pediátricos con errores congénitos del metabolismo.
- Distrofias musculares congénitas.

Publicaciones científicas más relevantes

- PONS R, SYRENGELAS D, YOUROUKOS S, ORFANOU I, DINOPOULOS A, CORMAND B, ORMAZABAL A, GARZÍA-CAZORLA A, SERRANO M, ARTUCH R. Levodopa-induced dyskinesias in tyrosine hydroxylase deficiency. *Mov Disord.* 2013 Jul;28(8):1058-63.
- MOLERO-LUIS M, SERRANO M, ORMAZÁBAL A, PÉREZ-DUEÑAS B, GARCÍA-CAZORLA A, PONS R, ARTUCH R Homovanillic acid in cerebrospinal fluid of 1388 children with neurological disorders. Neurotransmitter Working Group. *Dev Med Child Neurol.* 2013 Jun;55(6):559-66.
- Reversible lactic acidosis in a newborn with thiamine transporter-2 deficiency. PÉREZ-DUEÑAS B, SERRANO M, REBOLLO M, MUCHART J, GARGALLO E, DUPUITS C, ARTUCH R. *Pediatrics.* 2013 May;131(5):e1670-5.
- Protein expression profiles in patients carrying NFU1 mutations. Contribution to the pathophysiology of the disease. FERRER-CORTÈS X, FONT A, BUJAN N, NAVARRO-SASTRE A, MATA-LONGA L, ARRANZ JA, RIUDOR E, DEL TORO M, GARCÍA-CAZORLA A, CAMPISTOL J, BRIONES P, RIBES A, TORT F. *J Inher Metab Dis.* 2013 Sep;36(5):841-7.
- Coenzyme Q10 deficiency in mitochondrial DNA depletion syndromes. MONTERO R, GRAZINA M, LÓPEZ-GALLARDO E, MONTOYA J, BRIONES P, NAVARRO-SASTRE A, LAND JM, HARGREAVES IP, ARTUCH R; Coenzyme Q10 Deficiency Study Group. *Mitochondrion.* 2013 Jul;13(4):337-41.

A destacar

Durante el año 2013, estamos desarrollando varios proyectos de investigación financiados por instituciones públicas y privadas. Queremos destacar 9 de ellos, que han sido financiados por el Instituto de Salud Carlos III (6) y por la Unión Europea (3). El área temática que cubren es acerca de enfermedades neuro-metabólicas (defectos de la neurotransmisión y de cofactores relacionados), y enfermedades mitocondriales por deficiencia de Coenzima Q10. Como resultados más relevantes, hemos participado con otros grupos del CIBER en la descripción de nuevos genes relacionados con enfermedades metabólicas, y hemos publicado durante el año 2013 30 artículos en revistas indexadas en PubMed, la mayor parte de ellas en el ámbito internacional en los cuartiles 1 y 2. Participamos en varios ensayos clínicos cuya información está disponible en nuestra Fundación (www.fsjd.org). Respecto a las guías clínicas y acciones de transferencia a la sociedad, disponemos de una página web (www.guíametabolica.org) que ha registrado más de 600.00 visitas, con más de 2.000 usuarios registrados en todo el mundo. En esta página, se cuelgan contenidos relacionados con 55 enfermedades metabólicas, incluyendo un servicio de consultas on-line con pacientes a nivel nacional e internacional. Nuestros investigadores participan activamente en varias asociaciones científicas y de pacientes en España y el extranjero. Como hecho de especial importancia durante el 2013, nuestro grupo, junto con el Instituto de Bioquímica Clínica de Barcelona, organizamos el congreso mundial de enfermedades metabólicas (www.ICIEM.org) en Barcelona, en el mes de septiembre del 2013. Por último, nuestro grupo destaca como uno de los centros que más colaboraciones ha establecido con otros grupos del CIBERER. Nuestra posición como Hospital pediátrico de referencia en España ha facilitado este hito.



PROGRAMA:
Patología Neurosensorial

Grupo U704

Integrantes

CONTRATADOS

Ávila Fernández, Almudena
Corton Pérez, Marta
López Martínez, Miguel Ángel
Zurita Muñoz, Olga

ADSCRITOS

Blanco Kelly, Fiona
Bustamante Aragonés, Ana
Cardero Merlo, Rocío Libertad
Díaz Recasens, Joaquín
Fernández Moya, José María
Fernández San José, Patricia
Gallego Merlo, Jesús
García Sandoval, Blanca
Giménez Pardo, Ascensión
Gómez Sánchez, Clara Isabel
Infantes Barbero, Fernando
Lorda Sánchez, Isabel
Perlado Marina, Sara
Plaza Arranz, Francisco Javier
Ramos Corrales, Carmen
Riveiro Álvarez, Rosa
Rodríguez de Alba Freiría, Marta
Tatu, Sorina Daniela
Trujillo Tiebas, María José
Villaverde Montero, Cristina

Investigador Principal

Ayuso, Carmen



Contacto:

Instituto de Investigación Sanitaria Fundación
Jiménez Díaz - UAM / Área de Genética y Genómica
Avda. de los Reyes Católicos, 2. 28040 Madrid
Teléfono: (+34) 91 550 48 72 · E.mail: Cayuso@fjd.es
Website: http://www.fjd.es/iis_fjd/es/areas-grupos-investigacion/genetica

Principales líneas de investigación

- Distrofias hereditarias de retina: identificación de nuevos genes y mecanismos mutacionales, correlación genotipo-fenotipo, epidemiología genética, factores genéticos modificadores y desarrollo de algoritmos.
- Enfermedades neurodegenerativas complejas: modelos de abordaje ómico.
- Farmacogenética.
- Control de calidad de los estudios genéticos y genómicos. Aspectos éticos y consentimiento informado.
- Infertilidad: Factores genéticos y cromosómicos.
- Diagnóstico prenatal no invasivo aplicado a enfermedades mendelianas y aneuploidias.
- Enfermedades cardiovasculares de base genética: muerte súbita y miocardiopatía.
- Malformaciones oculares, aniridia, anoftalmia, glaucoma y otras.
- Enfermedades neuromusculares y neurológicas.
- Enfermedades congénitas esqueléticas.

Publicaciones científicas más relevantes

- GÓMEZ TORTOSA E, GALLEGO J, GUERRERO LÓPEZ R, MARCOS A, GIL NECIGA E, SAINZ MJ, DÍAZ A, FRANCO MACÍAS E, TRUJILLO TIEBAS MJ, AYUSO C, PÉREZ PÉREZ J. C9ORF72 hexanucleotide expansions of 20 22 repeats are associated with frontotemporal deterioration. *Neurology*. 2013 Jan 22;80(4):366 70. PMID: 23284068. IF(2012): 8,249 5 Year Impact Factor (2012): 8,397 Q(2012) Q1 D1 (8:191). ISSN: 1526 632X.
- RIVEIRO ALVAREZ R, LÓPEZ MARTÍNEZ MA, ZERNANT J, AGUIRRE LAMBAN J, CANTALAPIEDRA D, AVILA FERNÁNDEZ A, GIMENEZ A, LÓPEZ MOLINA MI, GARCÍA SANDOVAL B, BLANCO KELLY F, CORTON M, TATU S, FERNÁNDEZ SAN JOSÉ P, TRUJILLO TIEBAS MJ, RAMOS C, ALLIKMETS R, AYUSO C. Outcome of ABCA4 disease associated alleles in autosomal recessive Retinal Dystrophies: Retrospective analysis in 420 Spanish families. *Ophthalmology*. 2013 Nov;120(11):2332 7 PMID: 23755871. IF(2012): 5,563 5 Year Impact Factor (2012): 5,777 Q(2012) Q1 D1 (2:58).
- MANES G, MEUNIER I, AVILA FERNÁNDEZ A, BANFI S, LE MEUR G, ZANLONGHI X, CORTON M, SIMONELLI F, BRABET P, LABESSE G, AUDO I, MOHAND SAID S, ZEITZ C, SAHEL JA, WEBER M, DOLLFUS H, DHAENENS CM, ALLORGE D, DE BAERE E, KOENENKOOP RK, KOHL S, CREMERS FP, HOLLYFIELD JG, SÉNÉCHAL A, HEBRARD M, BOCQUET B, AYUSO GARCÍA C, HAMEL CP. Mutations in IMPG1 cause vitelliform macular dystrophies. *Am J Hum Genet*. 2013 Sep 5;93(3):571 8. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.07.018. Epub 2013 Aug 29. PMID: 23993198 IF(2012): 11,202 5 Year Impact Factor (2012): 12,512 Q(2012) Q1 D1 (7:161).
- CORTÓN M, NISHIGUCHI KM, AVILA FERNÁNDEZ A, NIKOPOULOS K, RIVEIRO ALVAREZ R, TATU SD, AYUSO C, RIVOLTA C. Exome sequencing of index patients with retinal dystrophies as a tool for molecular diagnosis. *PLoS One*. 2013 JUN 14;8(6):e65574. PMID: 23940504 IF(2012): 3,730 5 YEAR IMPACT FACTOR (2012): 4,244 Q(2012) Q1 (7:56).
- CORTON M, TATU SD, AVILA FERNÁNDEZ A, VALLESPÍN E, TAPIAS I, CANTALAPIEDRA D, BLANCO KELLY F, RIVEIRO ALVAREZ R, BERNAL S, GARCÍA SANDOVAL B, BAIGET M, AYUSO C. High frequency of CRB1 mutations as cause of Early Onset Retinal Dystrophies in the Spanish population. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 FEB 5;8:20 PMID: 23379534. IF(2012): 4,315 5 YEAR IMPACT FACTOR (2012): 5,715 Q(2012) Q1 (26:121).

A destacar

22 publicaciones (IF acumulado: 82,455) y 2 capítulos en el libro "Luces y sombras en la investigación médica" y contribución en la elaboración de 2 guías clínicas:

- "Secuenciación genómica en la práctica clínica. Documento de conclusiones".
- "Proyecto de Orden por la que se concreta y actualiza la cartera común básica de Servicios asistenciales del Sistema Nacional de Salud. Noviembre de 2013".

12 proyectos financiados (4 públicos, 6 privados, 1 europeo y 1 intramural ACCI-CIBERER). Durante 2013 se concurrió a 6 convocatorias competitivas para la financiación de proyectos de investigación: - Conseguidos: 1 Contrato Sara Borrell y 1 de investigación en salud AES 2013 (PI13/00226).- 4 pendientes de resolución: 3 privados y 1 de la Comunidad de Madrid.

Participación en una EyeTN Initial Training Network (ITN): European Commission Marie Curie Initial Training Networks (ITN) (Call: FP7-PEOPLE-2012-ITN).

Participación en un EECC Fase II Multicéntrico (NoEUDRACT: 2011-004349-42) de Síndrome de X- Frágil.

Como resultado de la investigación se ha identificado 1 nuevo gen responsable de ER (pendiente de publicación) y 4 nuevas asociaciones genotipo-fenotipo (ABHD12 (PMID: 24697911) y 3 pendientes de publicación) y se han incorporado 7 nuevas pruebas a la Cartera de servicios (Distrofia Corneal tipo Lasik, Aciduria metilmalónica, Síndrome de Charge y 4 biomarcadores predictores de respuesta a fármacos: CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CES1). Recursos humanos: 3 contratados CIBERER (1 posdoctoral y 2 técnicos de laboratorio), 1 becario predoctoral Río Hortega (CM12/00013), 1 Sara Borrell (CD12/00676), 1 Técnico de Apoyo a la Investigación (CA12/00296), 1 Miguel Servet (CP12/03256) y un contrato de intensificación del ISCIII.

Participación en labores docentes para pregraduados (8 clases en Medicina, Ciencias y Enfermería de la UAM y 4 personas en prácticas), posgraduados (17 clases en másteres y 2 personas en prácticas) y otros 11 cursos de postgrado. Asimismo la U704 ha organizado 7 cursos propios, tanto nacionales como internacionales (sobre Investigación Traslacional y Medicina personalizada, Farmacogenética, Investigación y Terapias en ER).



PROGRAMA:
Medicina Genética

Grupo U705

Integrantes

CONTRATADOS

Alías Andreu, Laura
González Quereda, Lidia
Salazar Blanco, Juliana

ADSCRITOS

Baiget, Montserrat
Barceló Rubira, M^a Jesús
Cornet Ciurana, Mònica
del Río Conde, Elisabeth
Domenech María, Montserrat
Domingo Pedrol, Pere
Gallano Petit, M^a Pía
Juan Mateu, Jonás
Lassa Laborde, Adriana
Páez López-Bravo, David
Rodríguez Fernández, M^a José

Investigador Principal

Tizzano Ferrari, Eduardo



Contacto:

Servicio de Genética del Hospital de Sant Pau
Sant Quintí, 89. 08041 Barcelona

Teléfono: (+34) 93 553 73 76 · E.mail: mbaiget@santpau.cat

Website: <http://www.iib santpau.cat/portal/ca/iib/112458>

Principales líneas de investigación

- Estudio de la heterogeneidad clínico-genética de las distrofias de cinturas de transmisión autosómica recesiva y transmisión autosómico dominante.
- Estudio mutacional y de expresión en el gen de la disferlina: asociación con tres fenotipos diferentes: C63 Miopatía de Miyoshi y Miopatía Distal Anterior.
- Estudios de la patología molecular, mecanismos de enfermedad, expresión del gen SMN y de posibles genes modificadores en la atrofia muscular espinal.
- Desarrollo de iPSCs de pacientes con atrofia muscular espinal como modelo neuronal de estudio de la enfermedad.
- Estudio de la atrofia muscular espinal como enfermedad del desarrollo humano.
- Cáncer de mama hereditario.
- Identificación y caracterización de células tumorales circulantes (CTCs) en pacientes con cáncer de mama: identificación de un perfil pronóstico de expresión génica.
- Farmacogenética: Reacciones adversas a los medicamentos.
- Coagulopatías congénitas: patología molecular de las hemofilias y enfermedad de von Willebrand.
- Elaboración de paneles de diagnóstico molecular en patología monogénica hereditaria mediante el sistema de nanofluidos y secuenciación masiva.

Publicaciones científicas más relevantes

- MARTÍNEZ-HERNÁNDEZ R, BERNAL S, ALSO-RALLO E, ALÍAS L, BARCELÓ MJ, HEREU M, ESQUERDA JE, TIZZANO EF. Synaptic defects in type I spinal muscular atrophy in human development. *The Journal of Pathology* 2013. Jan;229(1):49-61. doi: 10.1002/path.4080.
- DOMINGO P, CABEZA MDEL C, TORRES F, SALAZAR J, GUTIERREZ MDEL M, MATEO MG, MARTÍNEZ E, DOMINGO JC, FERNÁNDEZ I, VILLARROYA F, RIBERA E, VIDAL F, BAIGET M. Association of thymidylate synthase polymorphisms with acute pancreatitis and/or peripheral neuropathy in HIV-infected patients on stavudine-based therapy. *PLoS One*. 2013;8(2):e57347. doi: 10.1371/journal.pone.0057347.
- JUAN-MATEU J, GONZÁLEZ-QUEREDA L, RODRÍGUEZ MJ, VERDURA E, LÁZARO K, JOU C, NASCIMENTO A, JIMÉNEZ-MALLEBRERA C, COLOMER J, MONGES S, LUBIENIECKI F, FONCUBERTA ME, PASCUAL-PASCUAL SI, MOLANO J, BAIGET M, GALLANO P. Interplay between DMD point mutations and splicing signals in Dystrophinopathy phenotypes. *PLoS One*. 2013;8(3):e59916. doi: 10.1371/journal.pone.0059916.
- SEBIO A, PÁEZ D, SALAZAR J, BERENGUER-LLERGO A, PARÉ-BRUNET L, LASA A, DEL RÍO E, TOBEÑA M, MARTÍN-RICHARD M, BAIGET M, BARNADAS A. Intergenic polymorphisms in the amphiregulin gene region as biomarkers in metastatic colorectal cancer patients treated with anti-EGFR plus irinotecan. *Pharmacogenomics J*. 2013 Aug 20. doi: 10.1038/tpj.2013.29.
- CORTON M, TATU SD, AVILA-FERNÁNDEZ A, VALLESPÍN E, TAPIAS I, CANTALAPIEDRA D, BLANCO-KELLY F, RIVEIRO-ALVAREZ R, BERNAL S, GARCÍA-SANDOVAL B, BAIGET M, AYUSO C. High frequency of CRB1 mutations as cause of Early-Onset Retinal Dystrophies in the Spanish population. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Feb 5;8:20.

A destacar

La U705 tiene una amplia experiencia y una larga trayectoria en investigación y diagnóstico en enfermedades raras, con líneas de trabajo consolidadas en los ámbitos de las enfermedades neuromusculares y hematológicas, de la Farmacogenética y de la Oncogenética. La actividad más relevante del grupo en el año 2013 se destaca a continuación.

La Unidad ha recibido financiación nacional e internacional para proyectos de investigación (del FIS/ISCIII y del MICINN y el MINCYT). Como resultado de esta financiación, la Unidad está desarrollando paneles de genes para así implementar la nueva tecnología NGS en la práctica clínica. Asimismo, la Unidad participa en el Human Variome Project con el estudio "Creación de una base de datos nacional de mutaciones en línea germinal".

Los resultados obtenidos con estos proyectos han permitido la publicación de 15 artículos científicos, el 80% de los cuales se situaron en el primer decil o el primer cuartil.

En cuanto a la investigación traslacional, la Unidad está realizando un ensayo clínico en Farmacogenética financiado por el FIS/ISCIII y participa en un ensayo clínico internacional en nmDBMD financiado por PTC Therapeutics. La Unidad también participa en registros internacionales como el DMD Registry (TREAT-NMD) y el Registro de pacientes con AME y colabora con sociedades científicas y asociaciones de pacientes (ASEM y SEN).

Y referente a las acciones de transferencia, la Unidad ha firmado dos contratos con entidades privadas (Gebro Pharma S.A. y Sistemas Genómicos S.L.) en el ámbito de la Farmacogenética.

La Unidad tiene una reconocida experiencia en la formación de investigadores y de estudiantes PhD y ha incorporado a una nueva investigadora financiada por la prestigiosa beca Río Hortega.

Coordina el primer postgrado en Farmacogenética y Farmacogenómica clínica (IL3-UB) a nivel nacional.

La Unidad organizó una reunión nacional de investigadores de AME en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, en mayo 2013.



PROGRAMA:
**Cáncer Hereditario y
Síndromes Relacionados**

Grupo U706

Integrantes

CONTRATADOS

Calvete Torres, Oriol
Gayarre Navarro, Javier
Inglada Pérez, Lucía

ADSCRITOS

Cascón Soriano, Alberto
Fernández de Gabriel, Victoria
García Pérez, María José
González Neira, Anna
Gracia Aznárez, Javier
Martínez Delgado, Beatriz
Osorio Cabrero, Ana Laura
Robledo Batanero, Mercedes
Rodríguez Gzlez. de Antona, Cristina
Urioste Azcorra, Miguel

Investigador Principal

Benítez Ortiz, Javier



Contacto:

CNIO / Programa Genética Cáncer Humano
C/ Melchor Fernández Almagro, 3. Madrid
Teléfono: (+34) 91 732 80 57
E.mail: jbenitez@cniio.es · Website: www.cniio.es

Principales líneas de investigación

- Cáncer de mama hereditario.
- S. de Inestabilidad Cromosómica.
- Epidemiología Genética.
- Alteraciones cromosómicas.
- Cáncer colorrectal hereditario.
- Cáncer endocrino familiar.
- Farmacogenética y cáncer.
- Cáncer de ovario hereditario.

Publicaciones científicas más relevantes

- MICHAILIDOU K, P. HALL ET AL. A. Dunning, J. Benitez, D. Easton (2013). Large scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk. *Nat Genet* 45, 353-361.
- COMINO-MÉNDEZ I, ET. AL. (2013). Tumoral EPAS1 (HIF2A) mutations explain sporadic pheochromocytoma and paraganglioma in the absence of erythrocytosis. *Hum Mol Genet* 22, 2169-2176.
- DE CUBAS AA, ET AL. (2013). Integrative analysis of miRNA and mRNA expression profiles in pheochromocytoma and paraganglioma identifies genotype-specific markers and potentially regulated pathways. *Endocr-Relat Cancer* 20, 477-493.
- GRACIA-AZNARES FJ, FERNÁNDEZ V ET AL. Devilee P, Benitez J. (2013) Whole exome sequencing suggest much of non BRCA1/2 breast cancer is due to moderate and low susceptibility allele. *Plos One* 8(2):e55681.
- OSORIO A, BOGLIOLO M, ET AL. , Surrallés J, Benítez J (2013). Evaluation of rare variants in the new fanconi anemia gene ERCC4 (FANCC) as familial breast/ovarian cancer susceptibility alleles. *Hum Mutat* 34(12):1615-8.

A destacar

La U706 está centrada en entender las bases genéticas del cáncer hereditario. El grupo tiene su principal actividad en el estudio del cáncer de mama y ovario, en el cáncer de colon y en los cánceres endocrinos.

En el primer caso es de destacar el conjunto de trabajos publicados en Abril en una monografía de Nature (Nat Collections iCOGS, April 2013) que incluye 9 Nat Genet y 2 Nat Communications identificando nuevos genes de susceptibilidad al cáncer de mama y ovario que además explican un importante porcentaje de riesgo de cancer familiar. Estos trabajos forman parte de los resultados obtenidos en el proyecto europeo COGS en el que J.Benitez coordinaba uno de los WPs y es a la vez coordinador de uno de los principales trabajos (Michailidou K et al, Nat Genet 2013).

Dentro del área del colon es de destacar la identificación de un nuevo gen AXIN2 que se asocia a una forma atenuada de cáncer de colon polipósico (APC).

En cuanto a los cánceres endocrinos cada año se pone de manifiesto la gran heterogeneidad genética que presentan. En ese sentido nuestro grupo ha demostrado por primera vez el papel que juega un nuevo gen EPAS1 en el desarrollo de los feocromocitomas/paragangliomas. Mutaciones somáticas en este gen se asociaron a una sobreexpresión de varios genes inducidos por hipoxia, añadiendo peso a la teoría que mantiene que la estabilización de HIF-alpha es importante para el desarrollo de tumores a partir de células cromafines. (Comino-Mendez I et al.. *Hum Mol Genet* 2013).

Finalmente poner de manifiesto el trabajo que se está realizando en la secuenciación masiva del exoma de familias con cáncer y heterogeneidad genética, y en síndromes de susceptibilidad al cáncer. Es una apuesta del grupo que se inició en 2010 y que está dando resultados de gran interés que se verán publicados en 2014 (Gracia Antares et al, *Plos One* 2013).



PROGRAMA:
Medicina Genética

Grupo U707

Integrantes

CONTRATADOS

Blanco López, Francisco Javier
Ojeda Fernández, M^ª Luisa

ADSCRITOS

Aristorena San Adrián, Mikel
Botella Cubells, Luisa María
Gallardo Vara, Eunáte
Garrido Martín, Eva María
Langa Poza, Carmen
Morales Angulo, Carmelo
Pérez de Molino Castellanos, Alfonso
Valbuena Díez, Ana Cristina
Zarrabeitia Puente, Roberto

Investigador Principal

Bernabéu, Carmelo



Contacto:

Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC
Departamento de Medicina Celular y Molecular
C/ Ramiro de Maeztu, 9. 28040 Madrid
Tel.: (+34) 91 837 31 12 · E.mail: bernabeu.c@cib.csic.es
Website: <http://www.cib.csic.es/es/grupo.php?idgrupo=22>

Principales líneas de investigación

- Estudios de expresión, función y estructura de endoglina y ALK1 y su relevancia en la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria y otras patologías como la preeclampsia.
- Estudios genéticos y celulares sobre la población española con Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria.
- Diagnóstico molecular y caracterización de mecanismos patogénicos de la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria en la vía de señalización del TGF-beta.
- Modelos celulares y animales para estudiar la función de endoglina y ALK1 en la fisiopatología.

Publicaciones científicas más relevantes

- GARRIDO-MARTÍN EM, BLANCO FJ, ROQUÉ M, NOVENSÁ L, TAROCCHI M, LEE UE, SUZUKI T, FRIEDMAN SL, BOTELLA LM, BERNABÉU C. Vascular injury triggers Kruppel-like factor 6 (KLF6) mobilization and cooperation with Sp1 to promote endothelial activation through upregulation of the Activin Receptor-Like Kinase 1 (ALK1) gene. *Circ. Res.* (2013) 112: 113-127.
- ROSSI E, SANZ-RODRÍGUEZ F, ELENO N, DÜWELL A, BLANCO FJ, LANGA C, BOTELLA LM, CABAÑAS C, LÓPEZ-NOVOA JM, BERNABEU C. Endothelial endoglin is involved in inflammation: role in leukocyte adhesion and transmigration. *Blood.* (2013) 121: 403-415.
- TABRUYN SP, HANSEN S, OJEDA-FERNÁNDEZ ML, BOVY N, ZARRABEITIA R, RECIO-POVEDA L, BERNABÉU C, MARTIAL JA, BOTELLA LM, STRUMAN I. MiR-205 is downregulated in hereditary hemorrhagic telangiectasia and impairs TGF-beta signaling pathways in endothelial cells. *Angiogenesis.* (2013) 16(4): 877-887.
- WOODERCHAK-DONAHUE WL, McDONALD J, O'FALLON B, UPTON PD, LI W, ROMAN BL, YOUNG S, PLANT P, FÜLÖP GT, LANGA C, MORRELL NW, BOTELLA LM, BERNABEU C, STEVENSON DA, RUNO JR, BAYRAK-TOYDEMIR P. BMP9 Mutations Cause a Vascular-Anomaly Syndrome with Phenotypic Overlap with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Am. J. Hum. Genet.* (2013) 93(3): 530-537.
- FONTALBA A, FERNÁNDEZ-LUNA JL, ZARRABEITIA R, RECIO-POVEDA L, ALBIÑANA V, OJEDA-FERNÁNDEZ ML, BERNABEU C, ALCARAZ LA, BOTELLA LM. Copy number variations in endoglin locus: mapping of large deletions in Spanish families with hereditary hemorrhagic telangiectasia type 1. *BMC Med. Genet.* (2013) Nov 25; 14(1):121.

A destacar

Esta unidad coordina estudios a nivel básico, clínico y traslacional sobre la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT). Esta enfermedad es causada por mutaciones en los genes de endoglina y de ALK1. Estos trabajos se han financiado principalmente con dos proyectos de investigación vigentes del Plan Nacional (SAF2010-19222 y SAF2011-23475) y con ayudas intramurales del CIBERER. La actividad investigadora sobre las bases moleculares de la HHT nos ha llevado a describir nuevas mutaciones con grandes deleciones en el gen de endoglina, así como la demostración por primera vez de que mutaciones en el gen BMP9 que dan lugar a una síndrome muy parecido al de HHT.

También hemos descrito una nueva función de endoglina en adhesión celular como ligando de integrinas. En cuanto a la clínica, como grupo de referencia de HHT en España se han realizado de protocolos de cribado, estudio molecular, consejo genético y terapias de soporte farmacológicas e intervencionistas.

Se ha coordinado una reunión en Zaragoza, donde han participado un gran número de clínicos lo que ha permitido crear la primera Red de HHT a nivel nacional. Hemos colaborado con distintas asociaciones nacionales e internacionales de pacientes de enfermedades raras, incluida FEDER. También hemos participado activamente en la organización de la 10th International Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Scientific Conference (Cork, Irlanda). En cuanto a la actividad traslacional, después de conseguir la designación del Raloxifeno como primer medicamento huérfano para HHT, hemos realizado estudios con Bazedoxifeno en mujeres post-menopáusicas con HHT con la intención de poder alcanzar su designación como medicamento huérfano. Respecto a la transferencia de tecnología, hemos solicitado una patente internacional PCT sobre un inhibidor de endoglina soluble y su posible aplicación en patologías como la preeclampsia, donde endoglina soluble tiene un efecto patogénico.



PROGRAMA:
Medicina Endocrina

Grupo U708

Integrantes

CONTRATADOS

Morte Molina, Beatriz

ADSCRITOS

Ceballos Martínez, Ainhoa

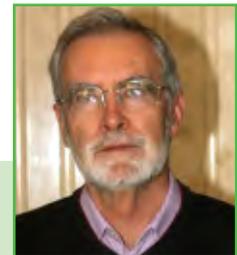
Gil Ibañez, Pilar

Martín Belinchón, Mónica

Morreale De Castro, Gabriella

Investigador Principal

Bernal Carrasco, Juan



Contacto:

Instituto de Investigaciones Biomédicas

Contacto: Beatriz Morte

C/ Arturo Duperier 4. Madrid · Tel.: (+34) 91 585 44 46·

E.mail: bmorte@iib.uam.es · Website: <http://www.iib.uam.es>

Principales líneas de investigación

- Hipotiroidismo Congénito: Mecanismos de acción de hormona tiroidea en cerebro, y fisiopatología de las alteraciones neurales en las deprivaciones de hormona tiroidea durante el periodo fetal y neonatal. Influencia de las hormonas tiroideas maternas y efecto de la hipotiroxinemia materna en la expresión de genes del cerebro fetal.
- Mutaciones de Slc16A2: Fisiopatología del síndrome de Allan-Herndon-Dudley, y papel de la deficiencia del transporte de T3 en el mismo, usando ratones knock out para el transportador. Desarrollo de alternativas terapéuticas basadas en el uso de análogos de hormonas tiroideas con transporte alternativo.
- Resistencia a hormonas tiroideas: Mecanismos de las alteraciones de retraso mental, síndrome de hiperactividad y falta de atención como consecuencia de las mutaciones del receptor de T3 tipo beta (THRB). Mecanismos moleculares de las resistencias a hormona tiroidea en ausencia de mutaciones de THRB.

Publicaciones científicas más relevantes

- GIL-IBÁÑEZ P, MORTE B, BERNAL J. Role of Thyroid Hormone Receptor Subtypes α and β on Gene Expression in the Cerebral Cortex and Striatum of Postnatal Mice. *Endocrinology* 154: 1940-1947, 2013.
- FERRARA AM, LIAO XH, GIL-IBÁÑEZ P, MARCINKOWSKI T, BERNAL J, WEISS RE, DUMITRESCU AM, REFETOFF S. Changes in thyroid status during perinatal development of MCT8-deficient male mice. *Endocrinology*. 154:2533-41, 2013.
- BERNAL J, MORTE B. Thyroid hormone receptor activity in the absence of ligand: Physiological and developmental implications. *Biochim Biophys Acta*. 1830: 3893-3899, 2013.
- RODRIGUES, T.B., CEBALLOS, A., GRIJOTA-MARTÍNEZ, C. NÚÑEZ, B., REFETOFF, S., CERDÁN, S., MORTE, B., BERNAL, J.: Increased oxidative metabolism and neurotransmitter cycling in the brain of mice lacking the thyroid hormone transporter Slc16a2 (Mct8). *PLOS One* 8(10): e74621, 2013.
- D. NAVARRO, M. ALVARADO, B. MORTE, D. BERBEL, J. SESMA, P. PACHECO, G. MORREALE DE ESCOBAR, J. BERNAL AND P. BERBEL. Late maternal hypothyroidism alters the expression of Camk4 in neocortical subplate neurons. A comparison with Nurr1 labeling. *Cerebral Cortex*, 2013 May 24. [Epub ahead of print].

A destacar

Nuestro grupo ha participado en la convocatoria E-RARE de 2013 junto a un grupo alemán y otro israelí, y el proyecto presentado "ALLAN-HERNDON-DUDLEY SYNDROME: MECHANISMS OF DISEASE AND THERAPEUTIC APPROACHES IN MODEL ORGANISMS" ha sido seleccionado para financiación a 3 años, de junio de 2014 a junio de 2017. Entre los proyectos concedidos es de mencionar un proyecto de la Fundación Mehuer, en la convocatoria sobre Medicamentos Huérfanos y Enfermedades Raras, titulado "ESTUDIO PRECLÍNICO DE LA EFECTIVIDAD DEL ANÁLOGO DE HORMONA TIROIDEA TRIAC EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE ALAN-HENDON-DUDLEY". Entre los resultados más relevantes del grupo, que en el momento presente están en fase de revisión editorial, están los relacionados con la patología del síndrome de Allan-Herndon-Dudley, resultado de una colaboración internacional con grupos de Chicago, Australia e Israel. Este estudio, en el que hemos usado muestras de cerebro de necropsias procedentes de Australia e Israel representa el primer estudio de la patología de este síndrome. Hemos descrito diversas alteraciones de la estructura de la corteza cerebral y del cerebelo en muestras de cerebro fetal de 30 semanas y de un niño de 11 años.

En cuanto a la guía clínica para el diagnóstico de este síndrome hemos continuado su distribución, por ejemplo con un seminario en el Hospital de San Joan de Deu, Barcelona, y como resultado se han diagnosticado casos adicionales de esta enfermedad. Entre las conferencias invitadas son de resaltar las pronunciadas en dos reuniones muy restringidas a expertos en mutaciones de MCT8, promovidas por familiares de pacientes, celebradas en enero de 2013 y enero de 2014 en Los Angeles, California, la conferencia inaugural sobre Resistencias a Hormona Tiroidea en el curso de formación continuada en Endocrinología, en Noviembre de 2013, organizado por la Sociedad Española de Endocrinología y laboratorios Lilly. En mayo de 2013 el Profesor de la Universidad de Chicago Samuel Refetoff realizó una estancia de 15 días en nuestro laboratorio con el programa "Fulbright Professor". Durante su visita, y con el patrocinio de CIBERER se organizó una sesión clínico-científica en el Hospital La Paz.



PROGRAMA:
Patología Neurosensorial

Grupo U709

Integrantes

CONTRATADOS

Sandonís Consuegra, África

ADSCRITOS

Beccari, Leonardo
Cardozo Ruiz, Marcos Julián
Crespo Galán, Inmaculada
Esteve Pastor, Pilar
Marco Ferreres, Raquel
Sánchez-Arrones, Luisa

Investigador Principal

Bovolenta Nicolao, Paola



Contacto:

Universidad Autónoma de Madrid
Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. CSIC-UAM.
c/ Nicolas Cabrera 1. 28049 Madrid. Teléfono: (+34) 91 196 47 18
E.mail: pbovolenta@cbm.csic.es
Website: <http://www.cbm.uam.es>

Principales líneas de investigación

- Determinación de la red transcripcional que regula el desarrollo ocular y su implicación en los trastornos congénitos del desarrollo.
- Estudio de las bases moleculares de las distrofias hereditarias de la retina y generación de modelos animales.
- Estudio de la función de la vía de señalización Shh y Wnt en guía axonal y sus implicaciones en los trastornos congénitos del sistema visual.
- Regulación de actividad metaloproteasas en el desarrollo del sistema nervioso y sus implicaciones en trastornos congénitos del desarrollo y homeostasis celular.
- Estudio de las bases fisiopatológicas de la Enfermedad de Lafora.

Publicaciones científicas más relevantes

- BECCARI L., MARCO-FERRERES, R AND BOVOLENTA P. (2013) The logic of Gene Regulatory Networks in early vertebrate forebrain patterning. *Mech. Dev.* 130, 95-111. (cover caption article).
- INDRIERI, A., CONTE, I., CHESI, GC, QUARTARARO, J., CERMOLA M, TATE, R., GHEZZI, D., ZEVIANI M, GOFFRINI, P., FERRERO, I., BOVOLENTA, P., AND FRANCO, B. (2013) The impairment of HCCS leads to MLS syndrome by activating a non-canonical cell death pathway in the brain and eyes. *EMBO Mol Med.* 5, 280-293. (cover caption article).
- FERRI A., FAVARO R.*, BECCARI L*, BERTOLINI J., TOSETTI V., VERZEROLI C., NIETO-LÓPEZ, F., MERCURIO S., LA REGINA, F., OTTOLENGHI S., BOVOLENTA P. AND NICOLIS, S.K. (2013) Sox2 is required for embryonic development of the ventral telencephalon through the activation of the ventral determinants Nkx2.1 and Shh. *Development* 140, 1250-1261. *Equally contributing.
- CONTE I. BANFI S AND BOVOLENTA P. (2013) Noncoding RNAs in the development of sensory organs and related diseases. *Cell. Mol. Life Sci.* 70:4141-415.
- SANCHEZ-ARRONES, L.*, NIETO-LÓPEZ, F.*, SANCHEZ-CAMACHO, C., CARRERES M.I., HERRERA, E., OKADA, A. AND BOVOLENTA, P. (2013) Shh/Boc signaling is required for sustained generation of ipsilateral-projecting ganglion cells in the mouse retina. *J. Neurosci.* 33, 8596-8607. (Featured article). *Equally contributing.

A destacar

Durante este año el equipo ha progresado de forma significativa en la elucidación de los mecanismos moleculares que subyacen a enfermedades oculares congénitas conocidas, así como en la identificación de las redes génicas que regulan el desarrollo del ojo de los vertebrados, un enfoque bien establecido y que ha llevado a lo largo de los años a la identificación de genes candidatos para microftalmia, coloboma y anoftalmia.

El trabajo del equipo ha tenido el apoyo de proyectos nacionales e internacionales y se ha presentado en ocho congresos internacionales con un total de diez comunicaciones. Las más relevantes representan ponencias invitadas en las siguientes conferencias: 1) Signaling in vertebrate hedgehog and Gli signaling in stem cells and cancer. Fondation des Treilles, France 15-20 April. 2) British Society for Developmental Biology (BSDB). Axon guidance and Regeneration. 28-30 August. Aberdeen University, Scotland, UK. 3) International Mammalian Genome Society. September 16-18. Salamanca (pleenary conference). 4) 2nd Meeting Portuguese Society for Developmental Biology (SPBD) 24-26 October. El equipo ha participado también en la organización, muy exitosa, del 8th European Zebrafish meeting in Barcelona.

Los diferentes miembros de la unidad han participado en actividades docentes y de divulgación, incluyendo la impartición de varios seminarios en centros nacionales e internacionales, la participación en el curso de Neurobiología del Desarrollo del Máster en Neurociencia de la UAM - Instituto Cajal; el curso de Desarrollo del Máster en Biología Molecular de la UAM y el segundo curso internacional "From Pigment Cell Development to Melanomas" Institut Curie/CNRS. Marco Cardozo defendió exitosamente (Sobresaliente Cum Laude) su tesis doctoral titulada "The Shh binding protein Cdon is required for patterning and morphogenesis of the vertebrate eye". Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de Madrid.



PROGRAMA:

Cáncer Hereditario y Síndromes Relacionados

Grupo U710

Integrantes

CONTRATADOS

Fernández García, María
García Gómez, María*
Hernando Rodríguez, Miriam*
Losada Bautista, Sergio*
Molina Estévez, Francisco Javier*
Pérez González, Laura
Sánchez Domínguez, Rebeca

ADSCRITOS

Aldea García, Montserrat
Almarza Novoa, Elena
Álvarez Ramos, Lara
Baños García, Rocío
Casado Olea, José Antonio
Cerrato Carrasco, Laura
Chinchón Córdoba, Raquel
Díez Cabezas, Begoña
García Bravo, María
Garín Ferreira, Marina Inmaculada
Güenechea Amurrio, Guillermo
Lamana Luzuriaga, M^a Luisa
León Rico, Diego
Lozano Vinagre, María de la Luz
Martínez Morilla, Sandra
Moleiro San Emeterio, Victoria
Navarro Ordoñez, Susana
Orman Bernal, Israel
Quintana Bustamante, Oscar
Río Galdo, Paula
Rodríguez Fornés, Fátima
Segovia Sanz, José Carlos
Yáñez González, Rosa M^a

Investigador Principal

Bueren, Juan Antonio



Contacto:

CIEMAT/Investigación Básica
Contacto: Juan A. Bueren; Guillermo Güenechea
Avenida Complutense, 40. Madrid · Teléfono: (+34) 91 346 65 18
E.mail: juan.bueren@ciemat.es / g.guenetxea@ciemat.es
Website: ciemat.es

Principales líneas de investigación

- Terapia génica y celular de enfermedades raras.
- Investigación y aplicaciones de las células madre.
- Investigación de las bases moleculares y genéticas de enfermedades raras que afectan al sistema hematopoyético.
- Biología del trasplante hematopoyético.

Publicaciones científicas más relevantes

- S NAVARRO, V MOLEIRO, F.J. MOLINA-ESTEVEZ, M.L. LOZANO, R CHINCHON, E ALMARZA, O QUINTANA-BUSTAMANTE, G MOSTOSLAVSKY, T MAETZIG, M GALLA, N HEINZ, B SCHIEDLMEIER, Y TORRES, U MODLICH, E SAMPER, P RÍO, J.C. SEGOVIA, A RAYA, G GÜENECHEA, J.C. IZPISUA-BELMONTE AND J.A. BUEREN. Generation of iPSCs from genetically corrected Brca2 hypomorphic cells: Implications in cell reprogramming and stem cell therapy. *Stem Cells*. Accepted manuscript online: 29 OCT 2013. DOI: 10.1002/stem.1586.
- OVIEDO A, YAÑEZ R, COLMENERO I, ALDEA M, RUBIO A, BUEREN JA, LAMANA ML. Reduced efficacy of mesenchymal stromal cells in preventing graft-versus-host disease in an in vivo model of haploidentical bone marrow transplant with leukemia. *Cell Transplant*. 2013;22(8):1381-94. doi: 10.3727/096368912X657666. Epub 2012 Oct 4.
- MOLINA-ESTEVEZ FJ, LOZANO ML, NAVARRO S, TORRES Y, GRABUNDZIJA I, IVICS Z, SAMPER E, BUEREN JA, GUENECHEA G. Impaired cell reprogramming in non homologous end joining deficient cells. *Stem Cells*. 2013 Aug;31(8):1726-30. doi: 10.1002/stem.1406.
- BOGLIOLO M, SCHUSTER B, STOECKER C, DERKUNT B, SU Y, RAAMS A, TRUJILLO JP, MINGUILLÓN J, RAMÍREZ MJ, PUJOL R, CASADO JA, BAÑOS R, RÍO P, KNIES K, ZÚÑIGA S, BENÍTEZ J, BUEREN JA, JASPERS NG, SCHÄRER OD, DE WINTER JP, SCHINDLER D, SURRALLÉS J. Mutations in ERCC4, encoding the DNA-repair endonuclease XPF, cause Fanconi anemia. *Am J Hum Genet*. 2013 May 2;92(5):800-6. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.04.002. Epub 2013 Apr 25.
- TREMBLAY JP, XIAO X, AARTSMA-RUS A, BARBAS C, BLAU HM, BOGDANOVA AJ, BOYCOTT K, BRAUN S, BREAKEYFIELD XO, BUEREN JA, BUSCHMANN M, BYRNE BJ, CALOS M, CATHOMEN T, CHAMBERLAIN J, CHUAH M, CORNETTA K, DAVIES KE, DICKSON JG, DUCHATEAU P, FLOTTE TR, GAUDET D, GERSBACH CA, GILBERT R, GLORIOSO J, HERZOG RW, HIGH KA, HUANG W, HUARD J, JOUNG JK, LIU D, LIU D, LOCHMÜLLER H, LUSTIG L, MARTENS J, MASSIE B, MAVILLO F, MENDELL JR, NATHWANI A, PONDER K, PORTEUS M, PUYMIRAT J, SAMULSKI J, TAKEDA S, THRASHER A, VANDENDRIESSCHE T, WEI Y, WILSON JM, WILTON SD, WOLFE JH, GAO G. Translating the genomics revolution: the need for an international gene therapy consortium for monogenic diseases. *Mol Ther*. 2013 Feb;21(2):266-8. doi: 10.1038/mt.2013.4.

A destacar

Esta línea se centra en el desarrollo de terapias innovadoras de patologías que afectan a las células de la sangre. Durante 2013, se han continuado los trabajos sobre enfermedades monogénicas de mal pronóstico, principalmente anemia de Fanconi, anemia por déficit en piruvato quinasa eritrocitaria y la inmunodeficiencia primaria LAD-1.

Entre los resultados más significativos obtenidos en 2013 destacan los análisis de la eficacia y seguridad de la terapia génica en un modelo de ratón con un vector lentiviral diseñado para su aplicación clínica en pacientes con anemia de Fanconi y el análisis de la implicación de la ruta de reparación NHEJ en la reprogramación de células adultas para generar células madre pluripotentes inducidas (iPSCs). También en relación con la anemia de Fanconi, se han generado por primera vez células iPSC reprogramadas corregidas genéticamente a partir de ratones deficientes en el gen BRCA2. Asimismo, se ha colaborado en el descubrimiento de un nuevo gen de Fanconi y en el desarrollo de nuevos transposones para el tratamiento de la enfermedad.

Respecto a los estudios realizados sobre la anemia por déficit en piruvato quinasa eritrocitaria, se ha demostrado la eficacia de las herramientas de edición génica generadas (TALE nucleasas) sobre células pluripotentes inducidas de estos pacientes. Ello ha permitido demostrar la corrección genética mediante recombinación homóloga de la deficiencia en piruvato quinasa eritrocitaria. En relación con este déficit, también se ha finalizado el desarrollo de un vector terapéutico para el tratamiento de la deficiencia en piruvato quinasa mediante terapia génica, para el que se solicitará próximamente la designación de medicamento huérfano.

En el campo de la inmunodeficiencia LAD-I, se ha investigado la relevancia de CD18 en las células madre hematopoyéticas utilizando un modelo de ratón de la enfermedad. Además, se ha generado una familia de vectores lentivirales, cuya funcionalidad está actualmente en evaluación.



PROGRAMA:
Medicina Genética

Grupo U711

Integrantes

CONTRATADOS

Brea Fernández, Alejandro José
Cruz Guerrero, Raquel
Santamariña Pena, Marta

ADSCRITOS

Amigo Lechuga, Jorge
Barros Angueira, Francisco
Blanco Arias, Patricia
Blanco Pérez, Ana
Camiña Tato, Montserrat
Fachal Vilar, Laura
Fernández Marmiesse, Ana
Fernández Prieto, Montserrat
Quintáns Castro, Beatriz
Ruiz Ponte, Clara
Sánchez Díaz, Paula
Sobrido Gómez, María Jesús
Vega Gliemmo, Ana Paula

Investigador Principal

Carracedo Álvarez, Ángel



Contacto:

Universidade de Santiago de Compostela
Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica
FPGMX. (C.H.U.S) Edif Consultas planta -2. 15706 Santiago de Compostela
Teléfono: (+34) 981 951 491
E.mail: esther.sande@usc.es · Website: <http://www.xenomica.org/>

Principales líneas de investigación

- Genética de enfermedades neurológicas y neuromusculares.
- Genética de cáncer hereditario colorrectal.
- Genética de cáncer hereditario mama y ovarios.
- Farmacogenética: Reacciones adversas a medicamentos.
- Genética de enfermedades oculares.
- Genética de enfermedades cardiovasculares.
- Genética de interacciones graves microorganismo-huésped.
- Caracterización de nuevos genes, mutaciones y relación genotipo-fenotipo en ataxias y paraparesias espásticas hereditarias.
- Herramientas bioinformáticas para bases de datos genéticas.
- Integración de datos genéticos y ambientales en modelos de etiología de ER mediante sistemas de información geográfica (epidemiología genética ecogeográfica). Análisis de patrones espaciales de enfermedades raras.
- Aspectos neurocognitivos en enfermedades genéticas raras: síndrome de Williams y síndrome de Smith-Magenis.

Publicaciones científicas más relevantes

- Transcriptome and genome sequencing uncovers functional variation in humans. LAPPALAINEN T, SAMMETH M, FRIEDLÄNDER MR, 'T HOEN PA, MONLONG J, RIVAS MA, GONZÁLEZ-PORTA M, KURBATOVA N, GRIEBEL T, FERREIRA PG, BARANN M, WIELAND T, GREGER L, VAN ITERSON M, ALMLÖF J, RIBECA P, PULYAKHINA I, ESSER D, GIGER T, TIKHONOV A, SULTAN M, BERTIER G, MACARTHUR DG, LEK M, LIZANO E, BUERMANS HP, PADIOLEAU I, SCHWARZMAYR T, KARLBERG O, ONGEN H, KILPINEN H, BELTRAN S, GUT M, KAHEM K, AMSTISLAVSKIY V, STEGLE O, PIRINEN M, MONTGOMERY SB, DONNELLY P, MCCARTHY MI, FLICEK P, STROM TM; GEUVADIS CONSORTIUM, LEHRACH H, SCHREIBER S, SUDBRAK R, CARRACEDO A, ANTONARAKIS SE, HÄSLER R, SYVÄNEN AC, VAN OMMEN GJ, BRAZMA A, MEITINGER T, ROSENSTIEL P, GUIGÓ R, GUT IG, ESTIVILL X, DERMITZAKIS ET, PALOTIE A, DELEUZE JF, GYLLENSTEN U, BRUNNER H, VELTMAN J, CAMBON-THOMSEN A, MANGION J, BENTLEY D, HAMOSH A. *Nature*. 2013 Sep 26;501(7468):506-11. doi: 10.1038/nature12531. PMID: 24037378.
- Association of thromboxane A1 synthase (TBXAS1) gene polymorphism with acute urticaria induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. VIDAL C, PORRAS-HURTADO L, CRUZ R, QUIRALTE J, CARDONA V, COLÁS C, CASTILLO LF, MARCOS C, SOTO T, LÓPEZ-ABAD R, HERNÁNDEZ D, TERESA AUDICANA M, ARMISÉN M, RODRÍGUEZ V, PEREZ-CARRAL C, MORENO E, CABAÑES R, COROMINAS M, PARRA A, LOBERA T, QUIÑONES D, OJEDA P, LUNA I, TORRES M, CARRACEDO A. *J Allergy Clin Immunol* 2013 Jun 10. pii: S0091-6749(13)00692-1. doi: 10.1016/j.jaci.2013.04.045. [Epub ahead of print] FI: 12,047.
- Somatic MLH1 promoter hypermethylation is a frequent event in lynch syndrome colorectal cancers. MOREIRA, L.; MUNOZ, J.; CUATRECASAS, M.; QUINTANILLA, I.; LEUZ, ML.; CARBALLAL, S.; OCANA, T.; FERNÁNDEZ, P.; ARNOLD, M.; PELLISE, M.; JOVER, R.; ANDREU, M.; CARRACEDO, A.; LLOR, X.; BOLAND, CR.; GOEL, A.; CASTELLS, A. Y BALAGUER, F. *Gastroenterology* 2013 May. Volume: 144 Issue: 5 Supplement: 1 Pages: S25-S25 FI: 12,821.
- Supercomplex assembly determines electron flux in the mitochondrial electron transport chain. LAPUENTE-BRUN E, MORENO-LOSHUERTOS R, ACÍN-PÉREZ R, LATORRE-PELLICER A, COLÁS C, BALSALBA E, PERALES-CLEMENTE E, QUIRÓS PM, CALVO E, RODRÍGUEZ-HERNÁNDEZ MA, NAVAS P, CRUZ R, CARRACEDO A, LÓPEZ-OTÍN C, PÉREZ-MARTOS A, FERNÁNDEZ-SILVA P, FERNÁNDEZ-VIZARRA E, ENRÍQUEZ JA. *Science* 2013 Jun 28;340(6140):1567-70. doi: 10.1126/science.1230381. FI: 31,027.
- Mutations in the gene encoding PDGF-B cause brain calcifications in humans and mice. KELLER A, WESTENBERGER A, SOBRIDO MJ, GARCÍA-MURIAS M, DOMINGO A, SEARS RL, LEMOS RR, ORDOÑEZ-UGALDE A, NICOLAS G, DA CUNHA JE, RUSHING EJ, HUGELSHOFER M, WURNIG MC, KAECH A, REIMANN R, LOHMANN K, DOBRIČIĆ V, CARRACEDO A, PETROVIĆ I, MIYASAKI JM, ABAKUMOVA I, MÄE MA, RASCHPERGER E, ZATZ M, ZSCHIEDRICH K, KLEPPER J, SPITERI E, PRIETO JM, NAVAS I, PREUSS M, DERING C, JANKOVIĆ M, PAUCAR M, SVENNINGSSON P, SALMINEJAD K, KHORSHID HR, NOVAKOVIĆ I, AGUZZI A, BOSS A, LE BER I, DEFER G, HANNEQUIN D, KOSTIĆ VS, CAMPION D, GESCHWIND DH, COPPOLA G, BETSHOLTZ C, KLEIN C, OLIVEIRA JR. *Nat Genet* 2013 Aug 4. doi: 10.1038/ng.2723. [Epub ahead of print] FI: 35,209.

A destacar

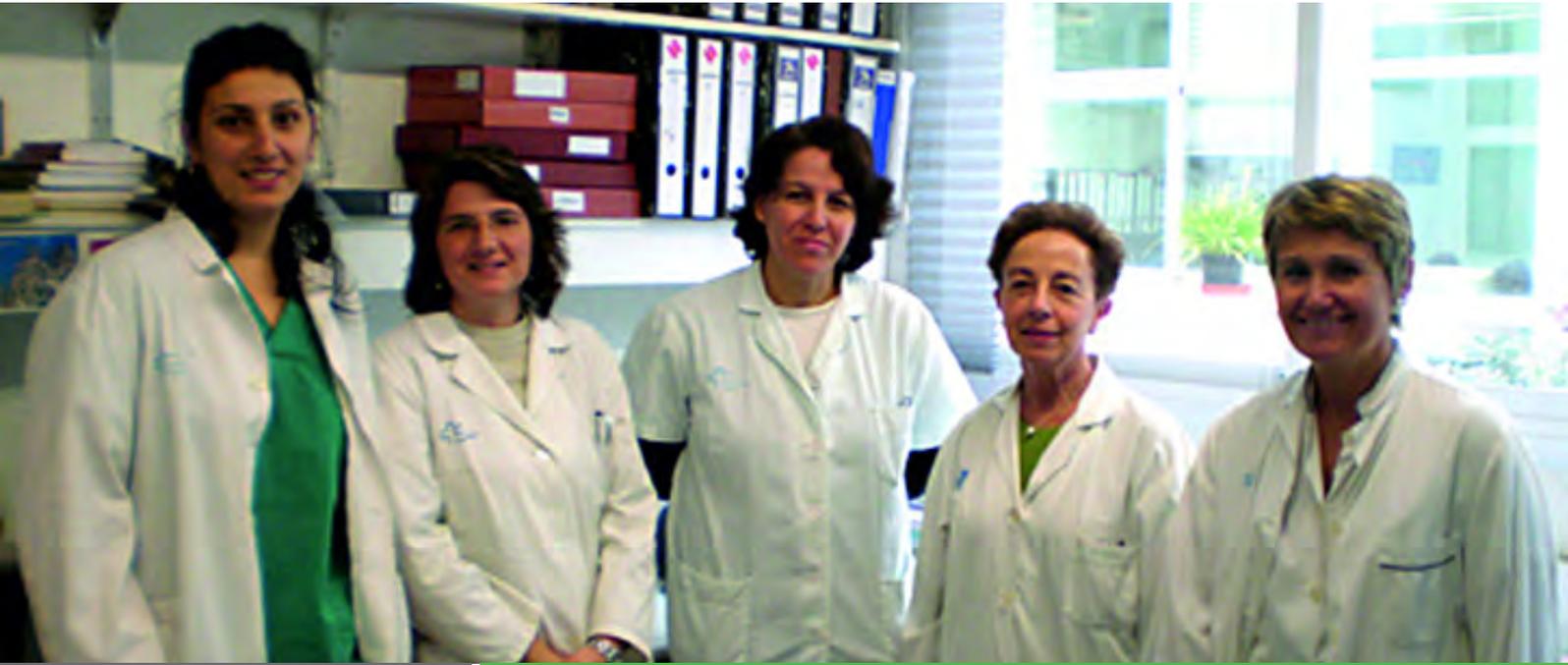
Uno de los aspectos más destacados de 2013 ha sido la publicación en revistas de elevado nivel de impacto de los resultados de una serie de investigaciones, como por ejemplo la identificación de mutaciones en el gen que codifica el PDGF -B como causa de calcificaciones cerebrales que se publicó en *Nature Genetics* y que ha sido co- liderado por investigadores del grupo, junto a la investigación básica sobre la función del ADN mitocondrial (Lapuente et al. *Science*) y sobre ARN seq. Estos últimos resultados pueden tener un profundo impacto en la investigación de las enfermedades raras.

En cuanto a los proyectos, en 2013 han finalizado Chibcha y GEUVADIS, 2 proyectos europeos en los que está pendiente la publicación de una serie de resultados relevantes. Así mismo, continúa nuestra participación en otros 2, HELIX y EU-GEI y hemos resultado beneficiarios de un nuevo proyecto, REQUITE (Validating predictive models of radiotherapy toxicity to improve quality-of-life and reduce side-effects in cancer survivors), liderado por la U. Manchester. También participamos en una COST y en varios Consorcios europeos e internacionales relacionados con ERs y dentro del proyecto Innopharma (financiado por MINEC=) para el descubrimiento temprano de fármacos, se ha realizado una convocatoria de EoI para llevar a cabo un screening de alto rendimiento sobre una serie de moléculas que podrían ser posibles dianas terapéuticas en una serie de enfermedades. Dos de las EoI seleccionadas son sobre ERs.

Respecto a la colaboración con entidades privadas, continúa adelante el proyecto LC-NGS APLICLINIC para la generación de herramientas bioinformáticas para la traducción de secuenciación de nueva generación en la práctica clínica.

En cuanto a la actividad traslacional, en 2013 los miembros del grupo han colaborado en la elaboración de una serie de directrices y acciones clínicas como p.e. la elaboración de esquemas de diagnóstico genético para el cáncer hereditario y la discapacidad intelectual y autismo en Galicia, el síndrome X frágil a nivel nacional y un intenso trabajo en el comité interdisciplinario en el IRDiRC.

Finalmente indicar que durante el último año los miembros del grupo han puesto en marcha dos spin-off: una cuya finalidad es la prestación de servicios de asesoramiento genético y otra que llevará a cabo actividades y prestación de servicios dirigidos a la formación, instrucción, educación relacionados con la investigación clínica, fundamentalmente en el campo de la farmacogenética.



PROGRAMA:
Medicina Endocrina

Grupo U712

Integrantes

CONTRATADOS

Fernández Cancio, Mónica

ADSCRITOS

Albisu Aparicio, María Ángeles
Andaluz López, Pilar
Audí Parera, Laura
Clemente León, María
Gussinyé Canadell, Miquel
Torán Fuentes, Nuria
Yeste Fernández, Diego

Investigador Principal

Carrascosa Lezcano, Antonio



Contacto:

Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR),
Institut Català de la Salut, CIBERER (ISCIII),
Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona.
Servicio de Pediatría. Hospital Vall d'Hebron. Paseo Vall d'Hebron 119.
Teléfono: (+34) 93 489 30 63 · E.mail: ancarrascosa@vhebron.net
Website: www.vhir.org

Principales líneas de investigación

- Regulación génica del crecimiento en población control y en poblaciones con retraso de crecimiento: genes GH1, GHR, GHRHR, IGF-1, IGF1R, VDR.
- Regulación de la proliferación y de la expresión génica por hormonas y factores de crecimiento, en el cartílago de crecimiento humano.
- Análisis de genes implicados en la diferenciación sexual humana: AR, SR-D5A2, HSD17B3, CYP17A1, CYP19A1, StAR, SF1, MAMLD1, GATA4. Búsqueda de nuevos genes.
- Genes implicados en la deficiencia congénita aislada de glucocorticoides: genes MC2R, MRAP, StAR, CYP11A1.
- Factores epidemiológicos y genéticos implicados en el desarrollo del raquitismo. Genes VDR, MC1R, TYR1, TYRP1-1, TYRP1-2, OCA2-1, OCA2-2, SLC45A2-1, SLC45A2-2, SLC24A5-1, KITLG-1.

Publicaciones científicas más relevantes

- LABARTA JI, BARRIO E, AUDÍ L, FERNÁNDEZ-CANCIO M, ANDALUZ P, DE ARRIBA A, PUGA B, CALVO MT, MAYAYO E, CARRASCOSA A, FERRÁNDEZ-LONGÁS A. Familial short stature and intrauterine growth retardation associated with a novel mutation in the IGF-I receptor (IGF1R) gene. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Feb;78(2):255-62. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04481.x. PubMed PMID: 22738321.
- AUDÍ L, CARRASCOSA A. Clinical usefulness of growth hormone secretion elicited by acute stimulation tests. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Aug;79(2):168-9. doi: 10.1111/cen.12173. Epub 2013 May 20. Erratum in: *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Dec;79(6):904. Laura, Audí [corrected to Audí, Laura]; Antonio, Carrascosa [corrected to Carrascosa, Antonio]. PubMed PMID: 23442210.
- CARRASCOSA A, AUDÍ L, FERNÁNDEZ-CANCIO M, YESTE D, GUSSINYE M, CAMPOS A, ALBISU MA, CLEMENTE M, BEL J, NOSÁS R, RABANAL M, DEL POZO C, GÓMEZ JM, MESA J; GROUP FOR SHORT STATURE STUDY. Height gain at adult-height age in 184 short patients treated with growth hormone from prepubertal age to near adult-height age is not related to GH secretory status at GH therapy onset. *Horm Res Paediatr*. 2013;79:145-56. doi: 10.1159/000348540. Epub 2013 Mar 28. PubMed PMID: 23548791.
- WIT JM, RANKE MB, ALBERTSSON-WIKLAND K, CARRASCOSA A, ROSENFELD RG, VAN BUUREN S, KRISTROM B, SCHOENAU E, AUDI L, HOKKEN-KOELEGA AC, BANG P, JUNG H, BLUM WF, SILVERMAN LA, COHEN P, CIANFARANI S, DEAL C, CLAYTON PE, DE GRAAFF L, DAHLGREN J, KLEINTJENS J, ROELANTS M. Personalized approach to growth hormone treatment: clinical use of growth prediction models. *Horm Res Paediatr*. 2013;79(5):257-70. doi: 10.1159/000351025. Epub 2013 May 28. PubMed PMID: 23735882.
- FERNÁNDEZ-REBOLLO E, LECUMBERRI B, GAZTAMBIDE S, MARTÍNEZ-INDART L, PEREZ DE NANCLARES G, CASTAÑO L; SPANISH PHP GROUP. Endocrine profile and phenotype-(epi)genotype correlation in Spanish patients with pseudohypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 May;98(5):E996-1006. doi: 10.1210/jc.2012-4164. Epub 2013 Mar 26. PubMed PMID: 23533243.

A destacar

OBJETIVOS Y LOGROS MÁS IMPORTANTES

- Puesta al día de las gráficas de crecimiento esquelético para la población española: niños prematuros y a término y niños normales hasta la talla adulta. Obtención de las diferentes gráficas para cada sexo y para los cinco grupos de inicio del brote de crecimiento puberal en la población normal. Diseño y distribución de un programa informático de libre uso para la evaluación antropométrica (Auxolog®: <http://www.estudiosdecrecimiento.es>). Colaboración con otros grupos de endocrinología pediátrica de España.
- Caracterización de las bases moleculares del retraso crónico armónico del crecimiento (GH1, GHRH, GHRHR, GHR, IGF1R). Colaboración con otros grupos nacionales e internacionales de endocrinología pediátrica.
- Análisis de la adecuación de los criterios clínicos, bioquímicos y moleculares para la clasificación de los niños con retraso crónico armónico del crecimiento y su respuesta al tratamiento con GH al final de 1er y 2º años, al inicio del brote de crecimiento puberal y al alcanzar la talla final. Colaboración con el Consell Assessor de la Generalitat de Catalunya.
- Caracterización de las bases moleculares de la insuficiencia suprarrenal de inicio precoz mediante la secuenciación de genes candidatos (MC2R, MRAP, StAR, CYP11A1). Colaboración con un grupo internacional de endocrinología pediátrica.
- Caracterización de las bases moleculares de las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) con cariotipo 46,XY (NR5A1, MAMLD1, LHCGR, StAR, CYP11A1, CYP17A1, HSD17B3, SRD5A2, AR). Colaboración con grupos nacionales e internacionales de endocrinología pediátrica.

FINANCIACIÓN

- Gobierno autonómico Catalán: Grupo consolidado del AGAUR (2009SGR31).
- BMBS COST Action BM1303 - A systematic Elucidation of Differences of Sex Development (DSDnet). MoU 003/13. CSO Approval 16/05/2013. Inicio 07/11/2013. Fin de la acción 06/11/2017.
- Industria farmacéutica: Ipsen: Base de datos de diagnóstico y tratamiento con Increlex® (IGF-1) (Proyecto NextOne) / Lilly: análisis del gen SHOX / Pfizer: estudio internacional colaborativo de farmacogenética de la respuesta al tratamiento con GH · estudios de antropometría · programa de obesidad.



PROGRAMA:
Medicina Mitocondrial

Grupo U713

Integrantes

CONTRATADOS

Cuevas Martín, M^a Carmen*
Nuñez de Arenas Flores, Cristina
Sánchez Aragón, María

ADSCRITOS

Casas López, Estela
Formentini, Laura
García Bermúdez, Javier
Martínez Jover, Estefanía
Martínez Reyes, Inmaculada
Santacatterina, Fulvio

Investigador Principal

Cuezva, José M.



Contacto:

Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" (CBMSO)
Universidad Autónoma de Madrid.

Departamento Dinámica y Función de Genoma.

C/ Nicolás Cabrera, 1. 28048 Madrid · Teléfono: (+34) 91 196 46 18

E.mail: jmcuezva@cbm.csic.es

Website: http://web4.cbm.uam.es/joomla-rl/index.php/es/index.php?option=com_content&view=article&id=529

Principales líneas de investigación

- Alteraciones de la biogénesis y/o función de la mitocondria en patología humana por causas genéticas y epigenéticas.
- Biosíntesis, ensamblaje y degradación del complejo V de la fosforilación oxidativa de la mitocondria: Identificación y caracterización funcional de las proteínas y micro-RNAs de unión al mRNA de la subunidad beta-F1-ATPasa.
- Desarrollo de modelos celulares y de ratón de enfermedades que cursan con la alteración de la fosforilación oxidativa mitocondrial.
- Desarrollo de plataformas proteómicas para la identificación de marcadores moleculares de utilidad en el estudio del metabolismo energético en enfermedades raras.
- Expresión de proteínas y desarrollo de anticuerpos monoclonales contra proteínas de la mitocondria y del metabolismo energético para el desarrollo de kits diagnóstico de patologías mitocondriales.

Publicaciones científicas más relevantes

- FORMENTINI L, PEREIRA MP, SÁNCHEZ-CENIZO L, SANTACATTERINA F, LUCAS JJ, NAVARRO C, MARTÍNEZ-SERRANO A, CUEZVA JM. (2014) In vivo inhibition of the mitochondrial H⁺-ATP synthase in neurons promotes metabolic preconditioning. *EMBO J.* 33(7):762-78.
- SÁNCHEZ-ARAGÓ M., GARCÍA-BERMÚDEZ J., MARTÍNEZ-REYES I., SANTACATTERINA F., CUEZVA JM. (2013) Degradation of IF1 controls energy metabolism during osteogenic differentiation of stem cells. *EMBO Rep.* 14(7):638-44.
- SÁNCHEZ-ARAGÓ M., FORMENTINI L., MARTÍNEZ-REYES I., GARCÍA-BERMEDEZ J., SANTACATTERINA F., SÁNCHEZ-CENIZO L., WILLERS IM., ALDEA M., NÁJERA L., JUARRÁN A., LÓPEZ EC., CLOFENT J., NAVARRO C., ESPINOSA E., CUEZVA JM. (2013) Expression, regulation and clinical relevance of the ATPase inhibitory factor 1 in human cancers. *Oncogenesis.* 2:e46.
- LÓPEZ-ERAUSKIN J., GALINO J., RUIZ M., CUEZVA JM., FABREGAT I., CACABELOS D., BOADA J., MARTÍNEZ J., FERRER I., PAMPLONA R., VILLARROYA F., PORTERO-OTÍN M., FOURCADE S., PUJOL A. (2013) Impaired mitochondrial oxidative phosphorylation in the peroxisomal disease X-linked adrenoleukodystrophy. *Hum Mol Genet.* 22(16):3296-305.
- SÁNCHEZ-ARAGÓ, M., FORMENTINI, L., CUEZVA, JM. (2013) Mitochondria-Mediated Energy Adaption in Cancer: The H(+)-ATP Synthase-Geared Switch of Metabolism in Human Tumors. *Antioxid Redox Signal.* 19(3):285-98.

A destacar

PROYECTOS

Ref.: BFU2010-18903. Título: Biogénesis de la mitocondria y su disfunción en patología. Presupuesto: 363.000€. 2011-2013. PI: José M. Cuezva Marcos.

Ref.: S2010/BMD-2402. Título: La mitocondria y su implicación en patología humana. Presupuesto: 795.800€. 2012-2015. PI: José M. Cuezva Marcos.

PATENTES

Autores: Fulvio Santacatterina, María Sánchez Aragón y José M. Cuezva. Título: "Procedimiento y kit de diagnóstico diferencial de una enfermedad que cursa con afectación muscular". Nº de Publicación: ES2432653. Fecha de publicación: 14/12/2013. Propietario: Universidad Autónoma de Madrid y CIBERER.

REGISTRO DE MARCA: PROTEOmAb.

Propietario: Universidad Autónoma de Madrid. Nº de marca: 3.055.803. Fecha de solicitud: 12/12/2012. Fecha de publicación: 14/03/2013.

El laboratorio ha desarrollado la Plataforma PROTEOmAb dirigida a la identificación y cuantificación de nuevos marcadores moleculares de enfermedad y/o a la respuesta a terapia, basado en tecnología de "Microarrays de Proteínas de Fase Reversa". Pretendemos ayudar a la comunidad clínica y científica en la evaluación y la traslación de marcadores del metabolismo energético.

(I) Grupo "Translation of Energy Metabolism" del Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12).

(II) Formamos parte del Consorcio MITOLAB de la Comunidad de Madrid, siendo J.M. Cuezva su Coordinador.

RESUMEN DE LAS PUBLICACIONES SELECCIONADAS

Hemos demostrado que el Factor Inhibidor 1 de la ATP sintasa (IF1) se expresa en hMSCs, pero no está expresado en células diferenciadas. En un modelo de ratón transgénico la expresión de IF1 en neurona inhibe la fosforilación oxidativa y regula la actividad de la glucólisis aerobia. Esto también se ha verificado en hMSCs. La activación de la degradación de IF1 actúa como un control que regula el metabolismo energético durante la diferenciación. Concluimos que IF1 es un importante marcador para mantener el estado quiescente y recientemente IF1 ha sido descrito como un regulador negativo de defectos de la respiración mitocondrial en patologías de enfermedades raras (*Cell Reports* 7, 1-8, 2014).



PROGRAMA:
**Cáncer Hereditario y
Síndromes Relacionados**

Grupo U714

Integrantes

CONTRATADOS

Gómez LLames, Sara M^a
Lezcano Valverde, José María

ADSCRITOS

Almarza Gómez, David
Carretero Trillo, Marta
Cuadrado Corrales, M^a Natividad
Duarte González, Blanca
Escámez Toledano, María José
García Díez, Marta
Guerrero Aspizua, Sara
Holguín Fernández, Almudena
Illera Esteban, Nuria
Larcher Laguzzi, Fernando
Meana Infiesta, Álvaro
Murillas Angoiti, Rodolfo
Retamosa Cervantes, M^a Luisa
Sánchez Jimeno, Carolina

Investigador Principal

Del Río Nechaevsky, Marcela



Contacto:

Unidad Mixta CIEMAT-UC3M
Contacto: María José Escámez
Avda. Complutense 40, Edif. 70A-despacho P0. 14. 28040 Madrid
Teléfono: (+34) 91 496 25 26
E.mail: mj.escamez@ciemat.es; marcela.delrio@ciemat.es; mrnechae@ing.uc3m.es
Websites: www.ciemat.es · www.uc3m.es

Principales líneas de investigación

- Diseño y desarrollo de nuevas herramientas terapéuticas para enfermedades raras de piel basadas en terapia celular y terapia Génica.
- Biología de la célula madre epidérmica adulta y su empleo en medicina regenerativa.
- Regeneración cutánea: Estudio de los mecanismos moleculares involucrados en la cicatrización e identificación de nuevas dianas terapéuticas.
- Estudio de las bases moleculares de enfermedades ampollas hereditarias: Epidermolisis Bullosa y S. Kindler.
- Desarrollo de modelos animales humanizados de enfermedades raras de la piel.
- Regeneración ósea por ingeniería tisular empleando células madre mesenquimales.

Publicaciones científicas más relevantes

- CHAMORRO C, ALMARZA D, DUARTE B, LLAMES SG, MURILLAS R, GARCÍA M, CIGUDOSA JC, ESPINOSA-HEVIA L, ESCÁMEZ MJ, MENCÍA A, MEANA A, GARCÍA-ESCUADERO R, MORO R, CONTI CJ, DEL RÍO M, LARCHER F. Keratinocyte cell lines derived from severe generalized recessive epidermolysis bullosa patients carrying a highly recurrent COL7A1 homozygous mutation: models to assess cell and gene therapies in vitro and in vivo. *Exp Dermatol.* 2013; 22(9):601-3. doi: 10.1111/exd.12203.
- SANCHEZ-JIMENO C, CUADRADO-CORRALES N, ALLER E, GARCÍA M, ESCÁMEZ MJ, ILLERA N, TRUJILLO-TIEBAS MJ, AYUSO C, MILLÁN JM, DEL RÍO M. Recessive dystrophic epidermolysis bullosa: the origin of the c.6527insC mutation in the Spanish population. *Br J Dermatol.* 2013;168(1):226-9. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11128.x.
- AUFVENNENNE K, LARCHER F, HAUSSEY I, DUARTE B, OJI V, NIKOLENKO H, DEL RÍO M, DATHE M, TRAUPE H. Topical enzyme-replacement therapy restores transglutaminase 1 activity and corrects architecture of transglutaminase-1-deficient skin grafts. *Am J Hum Genet.* 2013; 93(4):620-30. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.08.003.
- PUIG-BUTILLE JA, ESCÁMEZ MJ, GARCÍA-GARCÍA F, TELL-MARTI G, FABRA A, MARTÍNEZ-SANTAMARÍA L, BADENAS C, AGUILERA P, PEVIDA M, DOPAZO J, DEL RÍO M, PUIG S. Capturing the biological impact of CDKN2A and MC1R genes as an early predisposing event in melanoma and non melanoma skin cancer. *Oncotarget.* 2013; 5 (6): 1439-51.
- COLUCCIO A, MISELLI F, LOMBARDO A, MARCONI A, MALAGOLI TAGLIAZUCCHI G, GONÇALVES MA, PINCELLI C, MARUGGI G, DEL RÍO M, NALDINI L, LARCHER F, MAVILIO F, RECCHIA A. Targeted gene addition in human epithelial stem cells by zinc-finger nuclease-mediated homologous recombination. *Mol Ther.* 2013; 21(9):1695-704.

A destacar

La Unidad 714 lleva líneas de investigación de carácter básico y traslacional en patologías raras dermatológicas, tales como la Epidermolisis Bullosa, el síndrome de Netherton, la Paquioniquia congénita, el Xeroderma Pigmentoso o el síndrome de Kindler, entre otras. Durante 2013 resaltamos la concesión de fondos para la realización de un ensayo clínico nacional y la incorporación al proyecto europeo GENEGRAFT, el primer ensayo clínico de Terapia Génica para Epidermolisis Bullosa, basado íntegramente en una estrategia publicada y patentada por nuestro grupo. Además nuestra Unidad colabora con distintos hospitales Españoles en el tratamiento de úlceras crónicas mediante el empleo de piel bioingenierizada/terapia celular, en el contexto de USO COMPASIVO. También cabe destacar la transferencia del Know-How de la producción de sustitutos dérmicos a la Unidad de Terapia Celular del Hospital Niño Jesús. Siguiendo en el ámbito traslacional es necesario resaltar la actividad de nuestro grupo en el DIAGNÓSTICO MOLECULAR de las distintas formas de Epidermolisis. Dicha actividad está recogida en ORPHANET y en la actualidad cuenta con financiación propia del CIEMAT. Por último mencionar la participación de U714 en la creación de REGISTROS de pacientes y la realización de ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS en colaboración con el ISCIII-Instituto de Enfermedades Raras, otras unidades CIBERER e investigadores clínicos de diversos hospitales.

Entre las acciones de transferencia más relevantes en 2013 se encuentra la creación de un SPIN-OFF así como la explotación de 2 de nuestras patentes para el tratamiento de enfermedades raras de piel y hueso.

En 2013, la U714 ha contado con financiación Pública Nacional (1 proyecto SAF, 1 proyecto FIS, 1 proyecto del Ministerio de Sanidad y Política Social: Ensayo Clínico y 1 proyecto INNPACTO) y Autonómica (2 proyectos de la CAM) así como Privada (1 proyecto de la Fundación Ramón Areces). El grupo recibió además financiación Europea (proyecto Eranet, subcontratación). Finalmente, cabe destacar la concesión de 2 proyectos ACCI (intramurales).



PROGRAMA:
Medicina Genética

Grupo U715

Integrantes

CONTRATADOS

Alemán Ramos, Alejandro
Bleda Latorre, Marta
Jiménez Almazán, Jorge
Salavert Torres, Francisco

ADSCRITOS

Alloza Anguiano, Eva
Al-Shahrour Nuñez, Fátima
Conesa Cegarra, Ana
Dopazo Secchi, Hernán
García García, Francisco
Montaner González, David
Tárraga Giménez, Joaquín

Investigador Principal

Dopazo Blázquez, Joaquín



Contacto:

Centro de Investigación Príncipe Felipe
Genómica Computacional
c/Eduardo Primo Yufera, 3 · 46012, Valencia
E.mail: jdopazo@cipf.es · Website: <http://bioinfo.cipf.es/>

Principales líneas de investigación

- Transcriptómica: Análisis de datos, tanto de microarrays como de ultrasecuenciación.
- Genotipado (GWAS): tanto con arrays como con ultrasecuenciación.
- Interpretación funcional de datos de experimentos genómicos desde la perspectiva de la biología de sistemas. Incluye el uso de módulos funcionales no estructurados, como Gene Ontology (GO) y estructurados como pathways, redes de interacción de proteínas o redes transcripcionales.
- Desarrollo de software para análisis e integración de datos genómicos. Proyecto Babelomics (<http://www.babelomics.org>).
- Aproximaciones de biología de sistemas al estudio de enfermedades raras.
- Manejo y análisis de distintos tipos de datos de ultrasecuenciación. Además de transcriptómica (RNA-seq) y análisis de variación, también se analiza Chip-seq, variaciones en el número de copia y otras alteraciones cromosómicas (translocaciones, inversiones, etc.).

Publicaciones científicas más relevantes

- SEBASTIÁN-LEÓN P, CARBONELL J, SALAVERT F, SANCHEZ R, MEDINA I, DOPAZO J. 2013. Inferring the functional effect of gene expression changes in signaling pathways. *Nucleic Acids Res.* 41:W213-7.
- FERNÁNDEZ RM, BLEDA M, LUZÓN-TORO B, GARCÍA-ALONSO L, ARNOLD S, SRIBUDIANI Y, BESMOND C, LANTIERI F, DOAN B, CECCHERINI I, LYONNET S, HOFSTRA RM, CHAKRAVARTI A, ANTIÑOLO G, DOPAZO* J, BORREGO* S. 2013. Pathways systematically associated to Hirschsprung's disease. *Orphanet J Rare Dis.* 8(1):187.
- MEDINA I, SALAVERT F, SANCHEZ R, DE MARIA A, ALONSO R, ESCOBAR P, BLEDA M, DOPAZO J. 2013. Genome Maps, a new generation genome browser. *Nucleic Acids Res.* 41:W41-6.
- DE CASTRO-MIRÓ M, POMARES E, LORÉS-MOTTA L, TONDA R, DOPAZO J, MARFANY G, GONZÁLEZ-DUARTE R. 2014. Combined genetic and high-throughput strategies for molecular diagnosis of inherited retinal dystrophies. *PLoS ONE.*;9(2):e88410.
- DOPAZO J. 2013 Genomics and transcriptomics in drug discovery. *Drug Discov Today.*19(2):.126-132.

A destacar

La línea de trabajo principal del grupo es el análisis de datos genómicos, especialmente en el contexto de enfermedades raras, desde una perspectiva computacional y de biología de sistemas. Esto da al grupo un carácter transversal y una orientación claramente traslacional.

Los resultados más relevantes del grupo incluyen varias herramientas computacionales, entre las que merece destacarse el visor genómico GenomeMaps (Medina et al., 2013, NAR). Esta herramienta permite la representación de distintas características genómicas en el contexto del genoma usando una tecnología de transferencia de datos inteligente basada en Google Maps, que puede transferir enormes volúmenes de datos de forma interactiva. Una prueba de su eficiencia es el hecho de que el International Cancer Genome Consortium (ICGC) ha escogido a Genome Maps como el visor genómico oficial del consorcio (véase el ICGC data portal: <http://dcc.icgc.org/>), donde es usado por miles de investigadores de todo el mundo.

Usando los desarrollos hechos para el análisis de datos genómicos hemos participado en el análisis de numerosos proyectos de secuenciación de exoma completo (WES), de un gran número de individuos, algunos de los cuales se empezaron a publicar ya durante 2013, dentro del contexto del CIBERER. Por ejemplo, nuestros análisis descubrieron nuevas mutaciones con un claro potencial diagnóstico en enfermedades metabólicas (Tort et al., 2013, *Mol Genet Metab*), distrofias retinales degenerativas (Méndez-Vidal et al., 2013 *Mol Vis*) o neurocristopatías intestinales (Fernández et al., 2013 *Orphanet J Rare Dis.*).

El aspecto más estratégico de nuestro trabajo es la interpretación de los datos genómicos. Recientemente, nos hemos interesado por el estudio del impacto de las desregulaciones génicas o las mutaciones en redes de señalización y las consecuencias funcionales correspondientes. Hemos desarrollado una herramienta de web que permite transformar datos genómicos en consecuencias fenotípicas, revelando detalles que de otra manera no se habrían podido descubrir. (Sebastián-León et al., NAR).



PROGRAMA:
**Medicina Pediátrica
y del Desarrollo**

Grupo U716

Integrantes

CONTRATADOS

Pinto Dos Santos, Mónica
Rozen, Esteban Javier

ADSCRITOS

Arato, Krisztina
Arbonés de Rafael, María L.
Balducci, Elisa
Bofill de Ros, Xavier
de la Luna Gargantilla, Susana
Di Vona, Chiara
Dierssen Sotos, Mara
Martínez de Lagran Cabredo, María
Najas Sales, Sonia
Raya Vaquera, Alicia
Segarra-Martínez, Anabel José
Sobrevals, Luciano

Investigador Principal

Fillat, Cristina



Contacto:

IDIBAPS
Rosselló, 149-153. 08036 Barcelona
Teléfono: (+34) 93 227 54 00 / 45 79
E.mail: cfillat@clinic.ub.es
Website: <http://www.idibaps.org/>

Principales líneas de investigación

- Terapia génica.
- Identificación de factores implicados en cáncer de páncreas familiar.
- Modelos murinos de trastornos neuropsiquiátricos.
- Neurodegeneración.
- Retraso mental.
- Bases moleculares y celulares de aneuploidías del cromosoma 21.

Publicaciones científicas más relevantes

- Triplication of DYRK1A causes retinal structural and functional alterations in Down syndrome. LAGUNA A, BARALLOBRE MJ, MARCHENA MÁ, MATEUS C, RAMÍREZ E, MARTÍNEZ-CUE C, DELABAR JM, CASTELO-BRANCO M, DE LA VILLA P, ARBONÉS ML. *Hum Mol Genet*. 2013 Jul 15;22(14):2775-84. PMID: 23512985.
- Environmental enrichment rescues DYRK1A activity and hippocampal adult neurogenesis in TgDyrk1A. PONS-ESPINAL M, MARTÍNEZ DE LAGRAN M, DIERSSEN M. *Neurobiol Dis*. 2013 Dec;60:18-31. PMID: 23969234.
- Normalization of Dyrk1A expression by AAV2/1-shDyrk1A attenuates hippocampal-dependent defects in the Ts65Dn mouse model of Down syndrome. ALTAFAJ X, MARTÍN ED, ORTIZ-ABALIA J, VALDERRAMA A, LAO-PEREGRÍN C, DIERSSEN M, FILLAT C. *Neurobiol Dis*. 2013 Apr;52:117-27. PMID: 23220201.
- Hippocampal hyperexcitability underlies enhanced fear memories in TgNTRK3, a panic disorder mouse model. SANTOS M, D'AMICO D, SPADONI O, AMADOR-ARJONA A, STORK O, DIERSSEN M. *J NEUROSCI*. 2013 Sep 18;33(38):15259-71. PMID: 24048855.
- Intraductal delivery of adenoviruses targets pancreatic tumors in transgenic Ela-myc mice and orthotopic xenografts. JOSÉ A, SOBREVALS L, MIGUEL CAMACHO-SÁNCHEZ J, HUCH M, ANDREU N, AYUSO E, NAVARRO P, ALEMANY R, FILLAT C. *Oncotarget*. 2013 Jan;4(1):94-105. PMID: 23328228.

A destacar

El equipo centra su investigación en el estudio de las bases moleculares, los mecanismos fisiopatológicos y la investigación terapéutica de enfermedades genéticas y trastornos del desarrollo que afectan al sistema nervioso central, con especial énfasis en el estudio de los fenotipos asociados a las aneuploidías del cromosoma 21 (HSA21). También dedica parte de su labor al desarrollo de estrategias terapéuticas para tumores poco frecuentes. En 2013, las contribuciones del grupo han demostrado que la sobreexpresión del gen del HSA21 DYRK1A conlleva alteraciones en el neurodesarrollo que contribuyen a fenotipos asociados al Síndrome de Down (SD), tales como el fenotipo motor o las alteraciones celulares y electrofisiológicas de la retina. Nuestros resultados también han mostrado que, en el adulto, la sobreexpresión de DYRK1A está ligada a efectos deletéreos en el sistema colinérgico, así como a alteraciones en plasticidad sináptica y en la neurogénesis en hipocampo. Alteraciones en la neurogénesis adulta, han podido ser parcialmente revertidas farmacológicamente por un inhibidor de la quinasa. La contribución patológica en el contexto trisómico se ha evidenciado mediante la reversión parcial de algunas alteraciones tras la normalización de la expresión de la proteína por terapia génica en ratones trisómicos. En relación con RCAN1, otro de los genes claves en SD, el grupo ha contribuido a demostrar que su sobreexpresión está asociada a la disfunción del sistema inmune en SD.

Destacamos el desarrollo de un ensayo clínico (NCT01699711) en colaboración con el IMIM-Hospital del Mar sobre la "Utilización de la epigalocatequina galato para modular Dyrk1A y APP y evaluar su impacto sobre el rendimiento cognitivo en pacientes con síndrome de Down" y la concesión del XIII Premio de Investigación Ramon Trias Fargas 2013 sobre el síndrome de Down al trabajo "Aprendiendo sobre el síndrome de Down de la mano de los virus" presentado por nuestro grupo.



PROGRAMA:
Medicina Mitocondrial

Grupo U717

Integrantes

CONTRATADOS

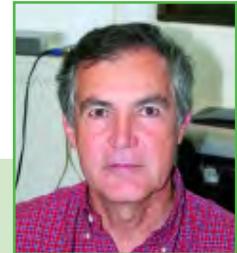
Gallardo Pérez, María Esther

ADSCRITOS

Bornstein Sánchez, Belén
Clemente Pérez, Paula
Echevarría Zamora, Lucía
Fernández Moreno, Miguel Ángel
Galera Monge, Teresa
García Vallejo, Carmen
Prior De Castro, Carmen
Sánchez Martínez, Álvaro

Investigador Principal

Garesse Alarcón, Rafael



Contacto:

Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols"
CSIC-UAM.

Dep. de Modelos Experimentales de Enfermedades Humanas
C/ Arzobispo Morcillo, 4. 28029 Madrid · Teléfono: (+34) 91 497 54 08
E.mail: rafael.garesse@uam.es · Website: <http://www.iib.uam.es>

Principales líneas de investigación

- Identificación y caracterización de nuevas proteínas reguladoras de la función OXPHOS.
- Análisis en cíbridos transmitocondriales de mutaciones en el genoma mitocondrial asociadas a fenotipo de LHON o sordera neurosensorial.
- Caracterización molecular en pacientes con defectos de comunicación intergenómica.
- Enfermedades mitocondriales con expresión fenotípica predominante en músculo cardíaco: caracterización molecular y análisis en cíbridos transmitocondriales de mutaciones novedosas en el genoma mitocondrial.
- Desarrollo de modelos animales de enfermedades mitocondriales en *Drosophila melanogaster*.
- Generación de células iPS portadoras de mutaciones en genes estructurales y reguladores de la función OXPHOS.

Publicaciones científicas más relevantes

- ZAMBRANO A, GARCÍA-CARPISO V, GALLARDO ME, VILLAMUERA R, GÓMEZ-FERRERÍA MA, PASCUAL A, BUISINE N, SACHS LM, GARESSE R, ARANDA A. The thyroid hormone receptor BETA; induces DNA damage and premature senescence. *J Cell Biol.* (Figura del artículo seleccionada como portada de la revista). ISSN 0021-9525. 2014/ 204(1)/ 129-46. D.O.I. 10.1083/jcb.201305084.
- FERNÁNDEZ-MORENO MA, HERNÁNDEZ R, ADÁN C, ROBERTI M, BRUNI F, POLOSA PL, CANTATORE P, MATSUSHIMA Y, KAGUNI LS, GARESSE R. Drosophila nuclear factor DREF regulates the expression of the mitochondrial DNA helicase and mitochondrial transcription factor B2 but not the mitochondrial translation factor B1. *BBA-Gene Regul Mech.* ISSN 1874-9399. 2013/ 1829(10)/ 1136-46. D.O.I. 10.1016/j.bbagr.2013.07.006.
- CLEMENTE P, PERALTA S, CRUZ-BERMEDEZ A, ECHEVARRÍA L, FONTANESI F, BARRIENTOS A, FERNÁNDEZ-MORENO MA, GARESSE R. hCOA3 stabilizes cytochrome c oxidase 1 (COX1) and promotes cytochrome c oxidase assembly in human mitochondria. *J Biol Chem* ISSN 0021-9258. 2013/ 288(12)/ 8321-8331. D.O.I. 10.1074/jbc.M112.422220.
- GALLARDO ME, GARCÍA-PAVÍA P, CHAMORRO R, VÁZQUEZ ME, GÓMEZ-BUENO M, MILLÁN I, ALMOGUEIRA B, DOMINGO V, SEGOVIA J, VILCHES C, ALONSO-PULPÓN L, GARESSE R, BORNSTEIN B. Mitochondrial haplogroups associated with end-stage heart failure and coronary allograft vasculopathy in heart transplant patients. *Eur Heart J.* ISSN 0195-668X. 2012/ 33(3)/ 346-53 D.O.I. 10.1093/eurheartj/ehr280.
- PERALTA S, CLEMENTE P, SÁNCHEZ-MARTÍNEZ A, CALLEJA M, HERNÁNDEZ-SIERRA R, MATSUSHIMA Y, ADÁN C, UGALDE C, FERNÁNDEZ-MORENO MÁ, KAGUNI LS, GARESSE R. Coiled coil domain-containing protein 56 (CCDC56) is a novel mitochondrial protein essential for cytochrome c oxidase function. *J Biol Chem.* ISSN: 0021-9258. 2012/ 287(29)/ 24174-24185. D.O.I. 10.1074/jbc.M112.343764.

A destacar

Los objetivos de la unidad U717 se centran en diferentes aspectos de la fisiopatología mitocondrial. Los resultados más relevantes en el año 2013 son:

- Identificación de nuevos genes potencialmente implicados en enfermedades mitocondriales (EM) (GatC y hCOA3). Los resultados obtenidos han sido publicados (2 en *J Cell Science*, 1 en *JBC* y 1 en *BJ*).
- Caracterización bioquímica de híbridos transmitocondriales de pacientes con LHON y de la tumorigenicidad de mutaciones en el ADN mitocondrial. Los resultados obtenidos han dado lugar a dos publicaciones (en preparación).
- Estudio de la implicación del receptor beta de la hormona tiroidea en daño a DNA y senescencia prematura publicado en la prestigiosa revista de primer decil (1D) (*J. Cell Biol.*)
- Caracterización molecular y funcional de mutaciones en el genoma mitocondrial y nuclear en pacientes con miocardiopatía mitocondrial y análisis de la influencia del fondo genético mitocondrial en el desarrollo de insuficiencia cardiaca refractaria y en la incidencia de complicaciones post-transplante. Estos estudios han conducido a varias publicaciones, entre ellas, un artículo en la prestigiosa revista de 1D, *Eur. Heart J.*, otro en la revista *Mitochondrion* y otro en la revista *Circ. J.* En estos artículos la Dra. Gallardo (contratada CIBERER) es primer firmante o corresponsal.
- Generación de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) para el estudio y aproximación a terapia de las EM. Para la consecución de este proyecto hemos contado con la financiación durante el año 2013 de un proyecto de acciones cooperativas y colaborativas intramurales CIBERER (13-717/132.05) que ha contado con la participación de un becario lanzadera CIBERER, un proyecto FIS ya terminado (PI10/00703) y de otro recién concedido (PI13/00556: Enero 2014- Diciembre 2016). En la actualidad, ya hemos generado varias líneas de iPSC de pacientes con EM que estamos caracterizando. Esta línea de investigación (supervisada por la Dra. Gallardo) junto con la de identificación de nuevos genes reguladores de la función OXPHOS serán las líneas de investigación prioritarias de nuestro grupo para los próximos años.



PROGRAMA:
Patología Neurosensorial

Grupo U718

Integrantes

ADSCRITOS
de Castro Miró, Marta
Marfany Nadal, Gemma
Riera Gibernau, Marina
Sava, Florentina

Investigador Principal

González Duarte, Roser



Contacto:

Universitat de Barcelona, Departament de Genètica
Departament de Genètica. Facultat de Biologia.
Edifici Prevosti, 2^a planta. c/ Avda. Diagonal, 643. 08028 Barcelona
Teléfono: (+34) 93 402 10 34 · E.mail: rgonzalez@ub.edu
Website: <http://www.ub.edu/genetica>

Principales líneas de investigación

- Estudio de las bases genéticas y moleculares de las distrofias de retina.
- Análisis mutacional directo de los genes responsables de las distrofias hereditarias de la retina.
- Construcción y optimización de chips de DNA para el diagnóstico indirecto de los genes que causan distrofias hereditarias de la retina en familias aisladas. Aplicación para el diagnóstico genético de la última versión del chip para 100 genes de distrofias de retina.
- Búsqueda de nuevos genes causantes de distrofias de retina en familias afectas mediante exome/enrichment y massive DNA sequencing.
- Análisis funcional de CERKL, mediante estudios en líneas celulares y del modelo animal construido por el equipo, ratón knockout CERKL^{-/-}.

Publicaciones científicas más relevantes

- FATHINAJAFABADI, A.; PÉREZ-JIMÉNEZ, E.; RIERA, M.; KNECHT, E; GONZÁLEZ-DUARTE, R. CERKL, a retinal disease gene, encodes an mRNA-binding protein that localizes in compact and untranslated mRNPs associated to microtubules. PLoS One 9 (2): e87898, 2014.
- CASTRO-MIRÓ, M.; POMARES, E.; LORÉS-MOTTA, L.; TONDA R.; DOPAZO, J.; MARFANY, G.; GONZÁLEZ-DUARTE, R. Combined genetic and high-throughput strategies for the molecular diagnosis of inherited retinal dystrophies. PLoS One 9 (2): e88410, 2014.
- RIERA, M.; BURGUERA, D.; GARCÍA-FERNÁNDEZ, J.; GONZÁLEZ-DUARTE, R. CERKL Knockdown Causes Retinal Degeneration in Zebrafish. PLoS One 8 (5) e64048, 2013.
- GARANTO, A.; MANDAL, N.A.; EGIDO-GABÁS, M.; MARFANY, G.; FABRIÀS, G.; ANDERSON, R.E.; CASAS, J.; GONZÁLEZ-DUARTE, R. Specific sphingolipid content decrease in Cerkl knockdown mouse retinas. Experimental Eye Research 110: 96-106, 2013.
- GARANTO A.; VICENTE-TEJEDOR J.; RIERA M.; DE LA VILLA P.; GONZÁLEZ-DUARTE R.; BLANCO R.; MARFANY G. The use of alternative promoters turns a targeted knockout of the Retinitis Pigmentosa gene Cerkl into a knockdown with mild affectation of the retinal ganglion cell layer. Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Basis of Disease 1822: 1258 -1269, 2012.

A destacar

- Actualmente, se desconoce la función del gen CERKL (CERamide Kinase Like), gen que causa retinitis pigmentosa y distrofia de conos y bastones. Hemos identificado su localización subcelular y los complejos moleculares que forma en distintas líneas celulares, incluyendo células derivadas de precursoras de fotorreceptores. Utilizando un panel de marcadores moleculares hemos demostrado que CERKL es un componente mayoritario de mRNPs compactos, que se asocian a otros complejos RNP y forman gránulos de estrés (SG), P-bodies y polisomas. Estos resultados apuntan a que CERKL juega un papel inesperado en la estabilidad, protección y/o transporte de mRNAs, funciones que nunca habían sido anteriormente descritas en ningún gen de la familia DR y que señalan nuevas vías de estudio y nuevas dianas moleculares que serán relevantes para el estudio de los desórdenes hereditarios de la retina (Ref 1).
- Hemos construido y optimizado un CHIP de DNA (RD-chip) basado en el análisis highthroughput de haplotipos con 768 marcadores SNPs muy próximos a 100 genes RD. El análisis es rápido y económico. Con este chip hemos analizado un panel de 36 familias Españolas. Hemos identificado 12 mutaciones nuevas en 9 genes RD y 12 conocidas y hemos alcanzado el diagnóstico completo en el 50% de los casos. Los genes más RD más frecuentes son USH2A and CRB1. Además se han identificado nuevas familias aptas para la búsqueda genómica de nuevos genes RD. La eficiencia del chip es del 47%, lo cual coincide con la eficacia máxima actual de los métodos de secuenciación masiva. (Ref 2)
- Cerkl es un gen de copia única y una isoforma mayoritaria que se expresa en la retina embrionaria de pez zebra. Mediante inyección con morfolidos en embriones tempranos se ha inhibido la expresión de este gen (>95%). Los animales modelo presentan un incremento de la apoptosis, severas alteraciones en la morfología de la retina, ausencia del segmento externo de los fotorreceptores y disminución del tamaño ocular. Este modelo es muy útil para identificar las causas de la degeneración retiniana debida a CERKL. (Ref 3.)



PROGRAMA:
**Medicina Pediátrica
y del Desarrollo**

Grupo U719

Integrantes

CONTRATADOS

Acosta Rojas, Emilia R.
Demicheva, Elena
Rodríguez Sureda, Víctor Manuel

ADSCRITOS

Amat Roldán, Iván
Borrel Vilaseca, Antoni
Cararach Ramoneda, Vicent
Casals Font, Elena
Cobo Cobo, Teresa
Crispi Brillas, Fátima
Domínguez Luengo, M^a Carmen
Eixarch Roca, Elisenda
Figueras Retuerta, Francesc
Hernández Andrade, Edgar
Martín Gallán, María Pilar
Martínez Crespo, José María
Palacio Riera, Monserrat
Puerto Navarro, Bienvenido
Sanz Cortés, Magdalena
Torres Martínez, Iratxe

Investigador Principal Gratacós, Eduard



Contacto:

Servicio de Medicina Materno Fetal
Instituto de Investigaciones Biomédicas
August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Corporació Sanitària Clínic
C/ Sabino de Arana, 1. 08028 Barcelona · Teléfono: (+34) 93 227 93 33
E.mail: gratacos@clinic.ub.es
http://www.ciberer.es/index.php?option=com_wrapper&Itemid=120&lang=spanish

Principales líneas de investigación

- Daño neurológico de origen fetal y perinatal.
- Enfermedades de origen placentario y programación fetal de la disfunción cardíaca post-natal.
- Cirugía fetal de alta complejidad: complicaciones de la gestación gemelar monocorial y hernia diafragmática congénita.
- Diagnóstico prenatal de anomalías genéticas y cromosómicas.
- Enfermedades metabólicas hereditarias (EMH).
- Estudio del estrés oxidativo, potencial antioxidante y senescencia celular prematura en los síndromes de Down y de Cockayne
- Investigación de mecanismos patogénicos de enfermedad de las patologías lisosomales.

Publicaciones científicas más relevantes

- SANZ-CORTES M, CARBAJO RJ, CRISPI F, FIGUERAS F, PINEDA-LUCENA A, GRATACOS E. Metabolic profile of umbilical cord blood plasma from early and late intrauterine growth restricted (IUGR) neonates with and without signs of brain vasodilation. PLoS One 2013;8:e80121.
- MUÑOZ-MORENO E, ARBAT-PLANA A, BATALLE D, SORIA G, ILLA M, PRATS-GALINO A, ET AL. A magnetic resonance image based atlas of the rabbit brain for automatic parcellation. PLoS One 2013;8:e67418.
- ILLA M, EIXARCH E, BATALLE D, ARBAT-PLANA A, MUÑOZ-MORENO E, FIGUERAS F, ET AL. Long-term functional outcomes and correlation with regional brain connectivity by MRI diffusion tractography metrics in a near-term rabbit model of intrauterine growth restriction. PLoS One 2013;8:e76453.
- VALENZUELA-ALCARAZ B, CRISPI F, BIJNENS B, CRUZ-LEMINI M, CREUS M, SITGES M, ET AL. Assisted reproductive technologies are associated with cardiovascular remodeling in utero that persists postnatally. Circulation 2013;128:1442–50.
- BATALLE D, MUÑOZ-MORENO E, FIGUERAS F, BARGALLÓ N, EIXARCH E, GRATACOS E. Normalization of similarity-based individual brain networks from gray matter MRI and its association with neurodevelopment in infants with intrauterine growth restriction. Neuroimage 2013;83:901–11.

A destacar

La Unidad 719 está formada por un equipo clínico y básico. Es uno de los pocos grupos especializados en medicina fetal en España, incluyendo en sus ámbitos patologías fetales y del embarazo clasificadas como enfermedades raras, entre ellas todas las malformaciones fetales, preeclampsia o distres respiratorio agudo del neonato. La investigación se orienta hacia (1) mecanismos fisiopatológicos y programación fetal, (2) biomarcadores bioquímicos y de imagen, (3) desarrollo de terapias. El grupo es interdisciplinar y cuenta con clínicos, biólogos y bioingenieros.

Entre nuestros principales hitos conseguidos en el 2013 a nivel científico y traslacional destacamos:

- Caracterización de los efectos del retraso de crecimiento fetal y de las cardiopatías congénitas mediante biomarcadores de imagen (Neuroimage 2013, PLoS One 2013).
- En cardiología fetal, desarrollo de métodos para el estudio de función cardíaca fetal, y caracterización del impacto de diversas enfermedades en la función cardíaca fetal. Por primera vez hemos demostrado que la reproducción asistida se asocia a programación cardiovascular en niños (Circulation 2013).
- Consolidación de la primera unidad monográfica de neurología fetal, con aplicación de nuevos biomarcadores y protocolos de exploración del SNC fetal.
- Creación -primera en España- de la unidad de función cardíaca fetal, con algoritmos propios, para predicción de pronóstico en cardiopatía congénita.
- Desarrollo de un nuevo método de análisis cuantitativo de imagen, en colaboración con nuestra spin-off Transmural Biotech, para la predicción del riesgo de distres respiratorio neonatal. La patente se depositó a finales de setiembre 2013.
- Coordinación Proyecto FetalMed-PhD: el primer Joint Doctorate en Medicina Fetal financiado por la Comunidad Europea – Erasmus Mundus Joint Doctorate. Con una financiación de 5.920.000€. Fecha Inicio: 2013.



PROGRAMA:
**Medicina Metabólica
Hereditaria**

Grupo U720

Integrantes

CONTRATADOS

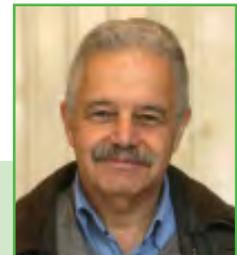
Cózar Morillo, Mónica
Fernández Castillo, Noelia
Urreizti Frexedas, Roser

ADSCRITOS

Balcells Comas, Susana
Canals Montferrer, Isaac
Carreño, Oriol
Cormand Rifà, Bru
Gómez Grau, Marta
Rodríguez Pascau, Laura
Sánchez Ollé, Gessamí
Sarrion Pérez-Caballero, Patricia
Serra Vinardell, Jenny
Sintas Vives, Cèlia
Toma, Claudio
Torrico Avilés, Bárbara
Vilageliu Arqués, Lluisa

Investigador Principal

Grinberg Vaisman, Daniel



Contacto:

Universidad de Barcelona. Dpto. de Genética.
Facultad de Biología.

Av. Diagonal 643, 08028 Barcelona · Teléfono: (+34) 93 403 57 16

E.mail: dgrinberg@ub.edu

Website: <http://www.ub.edu/genetica/humana/grup.htm>

Principales líneas de investigación

- Estudio genético y molecular de enfermedades lisosomales.
- Estudio genético y molecular del síndrome de Costello.
- Homocisteína y patología.
- Bases genéticas de patologías óseas.
- Bases genéticas de enfermedades neurológicas.
- Estudio genético de la exostosis múltiple hereditaria.
- Identificación del gen responsable del síndrome de Opitz C mediante secuenciación del exoma.

Publicaciones científicas más relevantes

- SARRIÓN P, SANGORRIN A, URREIZTI R, DELGADO A, ARTUCH R, MARTORELL L, ARMSTRONG J, ANTON J, TORNER F, VILASECA MA, NEVADO J, LAPUNZINA P, ASTEGGIANO CG, BALCELLS S, GRINBERG D. Mutations in the EXT1 and EXT2 genes in Spanish patients with multiple osteochondromas. *Sci Rep.* 3:1346, 2013.
- YOSKOVITZ G, GARCÍA-GIRALT N, RODRÍGUEZ-SANZ M, URREIZTI R, GUERRI R, ARIÑO-BALLESTER S, PRIETO-ALHAMBRA D, MELLIBOVSKY L, GRINBERG D, NOGUES X, BALCELLS S, DIEZ-PÉREZ A. Analyses of RANK and RANKL in the post-GWAS context: functional evidence of vitamin D stimulation through a RANKL distal region. *J Bone Miner Res.*28: 2550-60, 2013.
- BRANDS MM, HOOGEVEEN-WESTERVELD M, KROOS MA, NOBEL W, RUIJTER GJ, OZKAN L, PLUG I, GRINBERG D, VILAGELIU L, HALLEY DJ, PLOEG AT, REUSER AJ. Mucopolysaccharidosis type VI phenotypes-genotypes and antibody response to galsulfase. *Orphanet J Rare Dis.* 8:51, 2013.
- CROSS-DISORDER GROUP OF THE PSYCHIATRIC GENOMICS CONSORTIUM, LEE SH, RIPKE S, NEALE BM, FARAONE SV, ..., CORMAND B, ..., ET AL. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat Genet.* 2013 Sep;45(9):984-94, 2013.
- CARREÑO O, COROMINAS R, SERRA SA, SINTAS C, FERNÁNDEZ-CASTILLO N, VILA-PUEYO M, TOMA C, GENÉ GG, PONS R, LLANEZA M, SOBRIDO MJ, GRINBERG D, VALVERDE MÁ, FERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ JM, MACAYA A, CORMAND B. Screening of CACNA1A and ATP1A2 genes in hemiplegic migraine: clinical, genetic, and functional studies. *Mol Genet Genomic Med.* 1:206-22, 2013.

A destacar

El grupo estudia las bases genéticas y moleculares de enfermedades monogénicas y complejas, desarrolla modelos para las mismas y ensaya nuevas aproximaciones terapéuticas. Algunos de los resultados obtenidos son los siguientes:

Enfermedades lisosomales: Se ha desarrollado, mediante la utilización de células iPS, un modelo neuronal de la enfermedad de Sanfilippo C que recapitula el fenotipo de esta patología. Para la enfermedad de Niemann-Pick C se está obteniendo un ratón con una mutación generadora de un pseudoexon para analizar el fenotipo y realizar ensayos de terapia con oligonucleótidos antisentido.

Dentro del proyecto para identificar el gen del síndrome de Opitz C se incluyeron algunos pacientes con el síndrome de Bohring-Opitz, en uno de los cuales se identificó una nueva mutación en el gen ASXL1.

Enfermedades óseas: Se realizó el estudio mutacional de un gran grupo de pacientes con osteocondromatosis múltiple españoles y latinoamericanos, se ha concluido un estudio sobre el fenotipo de alta masa ósea en el que se pudo demostrar que el mismo puede tener una base monogénica en algunos casos y multifactorial en otros, y se ha puesto en marcha un proyecto de resacuenciación de loci asociados con osteoporosis para identificar variantes raras que puedan ser causa de la mencionada asociación. **Enfermedades neuropsiquiátricas:** Se han realizado estudios de secuenciación masiva de exomas en familias multiplex con autismo para identificar variantes genéticas raras de susceptibilidad.

A nivel de aplicaciones terapéuticas, se ha realizado estudios de moléculas potencialmente capaces de corregir mutaciones nonsense, de productos con actividad chaperona para la enfermedad de Gaucher y para la gangliosidosis GM1. Este último proyecto se está desarrollando mediante un convenio de cooperación con la empresa Minoryx Therapeutics.

La financiación se ha obtenido de proyectos nacionales (SAF2011-25431, SAF2012-33484) e internacionales (PIB2010AR-00473; FP7-HEALTH, EU, 602805-2).



PROGRAMA:
Medicina Genética

Grupo U721

Integrantes

CONTRATADOS

Aguado Muñoz, Carmen

ADSCRITOS

Armengod González, María Eugenia
Montaner Fayos, Asunción

Investigador Principal

Knecht, Erwin



Contacto:

Fundación Centro de Investigación Príncipe Felipe.
Cont.: Carmen Aguado Muñoz (caguado@cipf.es).
C/ Eduardo Primo Yúfera, 3. Valencia.
Tel.: (+34) 96 328 96 80 · E.mail: eknecht@cipf.es
Website: www.cipf.es

Principales líneas de investigación

- Lipofuscinosis ceroideas neuronales.
- Enfermedad de Danon.
- Enfermedad de Lafora.
- X-adrenoleucodistrofia.
- Retinitis pigmentosa.
- MELAS.
- Cáncer de mama hereditario.

Publicaciones científicas más relevantes

- LAUNAY N, RUIZ M, FOURCADE S, SCHLÜTER A, GUILERA C, FERRER I, KNECHT E, PUJOL A (2013). Oxidative stress regulates the ubiquitin-proteasome system and immunoproteasome functioning in a mouse model of X-adrenoleukodystrophy. *Brain* 136, 891-904.
- VIDAL-DONET JM, CÁRCCEL-TRULLOLS J, CASANOVA B, AGUADO C, KNECHT E (2013). Alterations in ROS activity and lysosomal pH account for distinct patterns of macroautophagy in LINCL and JNCL fibroblasts. *PLoS One* 8(2):e55526.
- MORUNO-MANCHÓN JF, PÉREZ-JIMÉNEZ E, KNECHT E (2013). Glucose induces autophagy under starvation conditions by a p38 MAPK-dependent pathway. *Biochem. J.* 449, 497-506.
- GARCÍA-GIMÉNEZ JL, SECO-CERVERA M, AGUADO C, ROMÁ-MATEO C, DASÍ F, PRIEGO S, MARKOVIC J, KNECHT E, SANZ P, PALLARDÓ FV (2013). Lafora disease fibroblasts exemplify the molecular interdependence between thioredoxin 1 and the proteasome in mammalian cells. *Free Radic. Biol. Med.* 65, 347-359.
- ERRAFIY R, AGUADO C, GHISLAT G, ESTEVE JM, GIL A, LOUFI M, KNECHT E (2013). PTEN increases autophagy and inhibits the ubiquitin-proteasome pathway in glioma cells Independently of its lipid phosphatase activity. *PLoS One* 8(12):e83318.

A destacar

Nuestro laboratorio, aparte de por el CIBER, está financiado por la Marató de TV3 (Ref. 110131), el MINECO (Ref. BFU2011-22630) y el programa Prometeo para grupos de excelencia de la Comunidad Valenciana (Ref. 2012/061). Investigamos la relevancia de las alteraciones en las vías de degradación intracelular de proteínas y su regulación en enfermedades raras, concretamente:

- Lipofuscinosis ceroides neuronales (NCL). Además de similitudes, hemos encontrado diferencias en fibroblastos procedentes de pacientes de la variante infantil tardía (LINCL/CLN2) y juvenil (JNCL/CLN3) de NCL que explicarían la aparición más temprana de síntomas en los primeros. Concretamente, la acumulación de ROS es mayor en CLN2 por la pérdida de actividad de la enzima TPP1, que sólo sería parcial y debida a un aumento del pH lisosomal en CLN3.
- Enfermedad de Lafora. Junto con otros seis laboratorios del CIBER formamos el Consorcio de Lafora que estudia coordinadamente esta patología. Durante 2013 hemos encontrado como más relevante para la patogenia de esa enfermedad en todos sus modelos: I) una formación defectuosa de autofagosomas, y II) un incremento en el estrés oxidativo causado por defectos en la autofagia y en la respuesta del sistema antioxidante, sobre todo la isoforma mitocondrial de la superóxido dismutasa (MnSOD) y la catalasa.
- X-adrenoleucodistrofia: Colaborando con la U759, hemos encontrado que existe un bloqueo en el flujo autofágico dependiente de la activación de mTOR.
- Retinitis pigmentosa (RP): En colaboración con la U718 hemos mostrado que CERKL (Ceramide Kinase-Like), uno de los genes implicado en RP, es un componente de mRNPs compactos y sin traducir y de otros complejos de RNPs (gránulos de estrés, "P-bodies", polisomas). CERKL se une por su mitad amino-terminal a mRNAs e interacciona con proteínas como eIF3B, PABP, HSP70 y RPS3.

Por último y durante 2013 también se han defendido y han obtenido la máxima calificación tres Tesis doctorales (Ghita Ghislat, Félix Moruno y Rajaa Errafiy).



PROGRAMA:
Medicina Mitocondrial

Grupo U722

Integrantes

CONTRATADOS

Garrabou Tornos, Glòria
Morén Núñez, Constanza*

ADSCRITOS

Grau Junyent, Josep M^a

Investigador Principal

Cardellach López, Francesc



Contacto:

Hospital Clinic de Barcelona (HCB)

Contacto: Glòria Garrabou / Constanza Morén

c/ Villarroel, 170. Barcelona · Teléfono: (+34) 93 227 54 00

E.mail: fcardell@clinic.ub.es

<http://www.idibaps.org/recerca/704/recerca-muscular-i-funcio-mitocondrial>

Principales líneas de investigación

- Desarrollo del Grupo de Trabajo de atención a pacientes adultos con enfermedades raras (básicamente de tipo metabólico y mitocondrial, entre otras).
- Patología mitocondrial: Bases moleculares de las enfermedades mitocondriales y procesos celulares.
- Patología Muscular (mitocondrial, inflamatoria, autoinmune y tóxica).
- Toxicidad por fármacos que cursa con afectación y manifestaciones clínicas de origen mitocondrial (Lipodistrofia, hiperlactatemia, neuropatía periférica, infertilidad, problemas obstétricos, miopatía).
- Toxicidad por tabaco y monóxido de carbono que cursa con afectación y manifestaciones clínicas de base mitocondrial.
- Base mitocondrial de la enfermedad de Parkinson asociada a mutaciones en los genes Parkin y LRRK2 (formas consideradas como enfermedad rara).
- Base mitocondrial de la miositis por cuerpos de inclusión.
- Función mitocondrial en el estudio de la terapia génica en MNGIE.
- Implicación mitocondrial en el Síndrome X-Frágil.
- Base mitocondrial en el crecimiento intrauterino restringido.

Publicaciones científicas más relevantes

- Chewing-induced segmental myoclonus in a patient with Leigh syndrome. NAVARRO-OTANO J, VALLS-SOLÉ J, GUAITA M, SANTAMARIA J, CARDELLACH F, MUÑOZ E. *Mov Disord.* 2013 Oct;28(12):1756-7. PMID: 23780927.
- Study of oxidative, enzymatic mitochondrial respiratory chain function and apoptosis in perinatally HIV-infected pediatric patients. MORÉN C, GARRABOU G, NOGUERA-JULIAN A, ROVIRA N, CATALÁN M, HERNÁNDEZ S, TOBIÁS E, CARDELLACH F, FORTUNY C, MIRÓ Ò. *Drug Chem Toxicol.* 2013 Oct;36(4):496-500. PMID: 23534415.
- First description of phosphofructokinase deficiency in Spain: identification of a novel homozygous missense mutation in the PFKM gene. VIVES-CORRONS JL, KORALKOVA P, GRAU JM, MAÑÚ PEREIRA MDEL M, VAN WIJK R. *Front Physiol.* 2013 Dec 30;4:393. PMID: 24427140.
- AGC1-malate aspartate shuttle activity is critical for dopamine handling in the nigrostriatal pathway. LLORENTE-FOLCH I, SAHÚN I, CONTRERAS L, CASAREJOS MJ, GRAU JM, SAHEKI T, MENA MA, SATRÚSTEGUI J, DIERSSEN M, PARDO B. *J Neurochem.* 2013 Feb;124(3):347-62. PMID: 23216354.
- Increased IL-17A expression in temporal artery lesions is a predictor of sustained response to glucocorticoid treatment in patients with giant-cell arteritis. ESPÍGOL-FRIGOLÉ G, CORBERA-BELLALTA M, PLANAS-RIGOL E, LOZANO E, SEGARRA M, GARCÍA-MARTÍNEZ A, PRIETO-GONZÁLEZ S, HERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ J, GRAU JM, RAHMAN MU, CID MC. *Ann Rheum Dis.* 2013 Sep 1;72(9):1481-7. PMID: 22993227.

A destacar

Integramos un equipo multidisciplinar de investigadores básicos y médicos especialistas que enmarca su actividad traslacional en el manejo clínico de pacientes y en la investigación de las bases moleculares, biomarcadores y potenciales tratamientos para las patologías asociadas. En 2013 hemos participado en:

- PIBER-1 con el PdI-Medicina Mitocondrial para estudiar el EXOMA de pacientes con ER mitocondriales.
- PIBER-2 con U701-U717-U723-U727 para estudiar los síndromes de mantenimiento del ADN mitocondrial, depleción y deleciones múltiples.
- PIBER-3 y 4 de investigación clínica y terapéutica en: (a) patología muscular (terapia génica en MNGIE con U701-U714 y búsqueda de nuevos marcadores en la IBM con U703 o en la poli/dermatomiositis con U713); (b) mitocondriopatías secundarias (con U701-U727); (c) implicación mitocondrial en enfermedades comunes/raras de tipo obstétrico (como el CIR con U719) o neurodegenerativas (como el síndrome del X-frágil con U726 o la enfermedad de Parkinson con CIBERNED). Estos proyectos, financiados a través de 4 FIS, 1 ACCI y 2 FIPSE, coexisten con otros al margen de financiación con U743-U713-U701-U727-U737.
- PITER-1 en: (a) diagnóstico de ER (con U701-U729-U717-U737); (b) traslación al SNS de métodos diagnósticos (con U717-U737-U701-U723-U727-U729); (c) elaboración de guías clínicas; y (d) desarrollo de la 'Unidad de pacientes adultos con Errores Congénitos del Metabolismo' y del 'Grupo de Trabajo en ER del adulto' formada por U703-U737-U722 y numerosos servicios del HCB.
- PITER-2 proporcionando numerosas muestras de pacientes con ER al biobanco-CIBERER.
- PITER-3 para formación de estudiantes (en 2013 2 grado; 3 máster; 2 doctorandos; 1 ayuda predoctoral CIBERER; 5 residentes), programa de tutorías CIBERER y docencia universitaria (grado/máster).

Participamos en programas de movilidad, cursos/reuniones CIBERER, publicaciones, congresos internacionales, guías clínicas y consultas sobre pacientes con ER formuladas al CIBERER.

Nuestras perspectivas contemplan una actividad dirigida a la investigación/diagnóstico de ER en un marco traslacional, consolidando las dos Unidades de pacientes con ER antes mencionadas.



PROGRAMA:
Medicina Mitocondrial

Grupo U723

Integrantes

CONTRATADOS

Blázquez Encinar, Alberto
Jiménez García, Sara

ADSCRITOS

Atencia Cibreiro, Gabriela
Cabello Fernández, Ana
de la Torre, Paz
Del Hoyo Gordillo, Pilar
Delmiro Magdalena, Aitor
Domínguez González, Cristina
Esteban Pérez, Jesús
García Redondo, Alberto
García Silva, María Teresa
García-Consuegra Galiana, Inés
Marín Buera, Lorena
Martínez Azorín, Francisco
Morán Bermejo, María
Rivera Gorrin, Henry
Rubio Muñoz, Juan Carlos
Rufián Vázquez, Laura
Ugalde Bilbao, Cristina

Investigador Principal

Martín Casanueva, Miguel A.



Contacto:

Servicio Madrileño de la Salud. I+12.
Lab. Enfermedades Raras, Mitocondriales y Neuromusculares
Hospital Univ. 12 de Octubre. Edif. CAA; Pta. 6ª; Bl. D (laboratorios). Madrid.
Tels: (+34) 91 779 28 75 / 91 779 26 04.
E.mail: mamcasanueva@h12o.es; labmito@h12o.es
Websites: <http://www.imas12.es>;
http://www.madrid.org/cs/Satellite?pagename=Hospital12Octubre/Page/H120_home

Principales líneas de investigación

- Enfermedades mitocondriales e intolerancias al ejercicio: aplicación y desarrollo de nuevos métodos y estandarización de los mismos de diagnóstico molecular e implementación de sistemas de control calidad de diagnóstico molecular. Identificación de nuevos genes y caracterización de nuevas mutaciones.
- Bases bioquímicas y moleculares de deficiencias de complejo I y complejo III de cadena respiratoria mitocondrial.
- Evaluación de los complejos respiratorios por electroforesis nativa y su translación a la clínica.
- Otras líneas de enfermedades raras extra-mitocondriales: Intolerancias metabólicas al ejercicio: Registros, historia natural y relación genotipo-fenotipo en la glucogénesis tipo V (enfermedad de McArdle) o Esclerosis lateral amiotrófica: aplicación de modelos celulares y animales para el conocimiento de las bases moleculares y fisiopatológicas de la ELA familiar.
- Dinámica mitocondrial y autofagia: I) papel de la dinámica mitocondrial y de la autofagia (y mitofagia) en modelos celulares de enfermedades mitocondriales; II) Alteraciones mitocondriales y de la ruta autofágica en un modelo murino de enfermedad injerto contra huésped.
- Estudio del consumo de oxígeno en pacientes como marcador de enfermedad mitocondrial.
- Identificación y validación de biomarcadores de enfermedades mitocondriales.

Publicaciones científicas más relevantes

- LUCIA A, QUINLIVAN R, WAKELIN A, MARTÍN MA, ANDREU AL. The 'McArdle paradox': exercise is a good advice for the exercise intolerance. *Br J Sports Med*; 2013; 47:728-9.
- DELMIRO A, RIVERA H, GARCÍA-SILVA MT, QUIJADA-FRAILE P, GARCÍA-CONSUEGRA I, MARTÍN-HERNÁNDEZ E, SIMÓN R, MORENO-IZQUIERDO A, MARTÍN MA, ARENAS J, MARTÍNEZ-AZORÍN. Whole-Exome Sequencing Identifies a Mutation of the Mitochondrial MT-ND1 Gene Associated with epileptic encephalopathy: West síndrome evolving to Lennox-Gastaut síndrome. *Hum Mutat* 2013; 34:1623-7.
- VILLAR P, BRETÓN B, GARCÍA-PAVÍA P, GONZÁLEZ-PÁRAMOS C, BLÁZQUEZ A, GÓMEZ-BUENO M, GARCÍA-SILVA T, GARCÍA-CONSUEGRA I, MARTÍN MA, GARESSE R, BORNSTEIN B, GALLARDO ME. Cardiac Dysfunction in Mitochondrial Disease. *Circ J* 2013; 77:2799-806.
- BARRIENTOS A, UGALDE C. I Function, Therefore I Am: Overcoming Skepticism about Mitochondrial Supercomplexes. *Cell Metab* 2013; 18:147-9.
- GARCÍA-REDONDO A, DOLS-ICARDO O, ROJAS-GARCÍA R, ESTEBAN-PÉREZ J, CORDERO-VÁZQUEZ P, MUÑOZ-BLANCO JL, CATALINA I, GONZÁLEZ-MUÑOZ M, VARONA L, SARASOLA DA P, LARRODÉ P, CAPABLO JL, PASCUAL-CALVET J, GOÑI M, MORGADO Y, GUITART M, MORENO-LAGUNA S, RUEDA A, MARTÍN-ESTEFANÍA C, CEMILLÁN C, BLESÁ R, LLEÓ A. Analysis of the C9orf72 gene in patients with amyotrophic lateral sclerosis in Spain and different populations worldwide. *Hum Mutat* 2013; 34:79-82.

A destacar

En 2013 investigadores del grupo han liderado 5 proyectos activos del Plan Nacional-ISCIII relacionados con las líneas de investigación generales: enfermedades mitocondriales, intolerancias neurometabólicas al ejercicio y esclerosis lateral amiotrófica:

- Biomarcadores y etiopatogenia de la ELA: Expresión génica en linfocitos y comportamiento de células madre de neuroepitelio olfativo;
- Desarrollo de una nueva estrategia para el diagnóstico genético de enfermedades mitocondriales que son causadas por genes nucleares;
- Identificación y validación de biomarcadores de enfermedades mitocondriales;
- Tasa de consumo de oxígeno en enfermedades mitocondriales: del cultivo celular a la práctica clínica;
- Medicina mitocondrial: configuración de una estrategia para la identificación genético-molecular de pacientes OXPHOS (grupo coordinador; coordinado U701 CIBERER).

Lideramos el WP "Methodology and Registry" del proyecto EU-EAHC: European registry of patients with McArdle disease and very rare muscle glycogenolytic disorders (MGD) (PR-MDMGD). Lideramos proyectos de financiación privada relacionados con enfermedades mitocondriales y ELA (BioCross, Fundación Mutua Madrileña, Fundela); y estamos involucrados en consorcios de Biociencias-Comunidad de Madrid en los que participan otros grupos CIBERER U743; U717; U713. Participamos en un ensayo clínico de ELA: Memantine (Ebixa) for functional disability in amyotrophic lateral sclerosis. Coordinamos un proyecto CIBERER intramural (ACCI) en colaboración con U701 y U727 para determinar los modificadores genéticos de mutaciones homoplásmicas. El grupo como laboratorio clínico ha logrado introducir en la cartera de servicios del hospital la prueba/método "depleción de mtDNA" previamente consensuada en PdI Medicina Mitocondrial-CIBERER. El grupo está orientando su esfuerzo actualmente y en el futuro próximo hacia aplicación de nuevos métodos genéticos y la búsqueda de biomarcadores para mejorar el diagnóstico de enfermedad mitocondrial, hacia el entendimiento de su fisiopatología, y hacia la identificación de dianas terapéuticas utilizando modelos celulares y animales; así como hacia comprensión de la fisiopatología y de la utilización del ejercicio como terapia en la enfermedad de McArdle (glucogenosis tipo V).

PROGRAMA:
**Medicina Pediátrica
y del Desarrollo**

Grupo U724

Integrantes

CONTRATADOS

Manzanares Martínez, Fco. Javier
Martínez Fernández, M^a Luisa

ADSCRITOS

Aparicio Lozano, Paulino
Arroyo Carrera, Ignacio
Barcia Ruiz, José María
Bermejo Sánchez, María Eva
Beseler Soto, Beatriz
Blanco García, Manuel
Calvo Aguilar, María José
Canduela Martínez, Víctor Manuel
Centeno Malfaz, Fernando
Colli Lista, Gloria
Cuevas Catalina, Lourdes
Esteban Marfil, María Victoria
Felix Rodríguez, Valentín José
Foguet Vidal, Antoni
Galán Gómez, Enrique
Gallardo Hernández, Francisca Luisa
García García, Ángel
García González, María del Mar
García Martínez, María José
García Vicent, Consuelo
García-Alix Pérez, Alfredo
Gomar Morillo, Juan Luis
Gómez Martín, Hilario
González de Dios, Francisco Javier
Huertas Camacho, Héctor
Lara Palma, Ana María
López Soler, José Antonio
Martín Sanz, Feliciano
Martínez Guardia, Nieves
Marugán Isabel, Víctor Manuel
Mayoral González, Begoña
Mejías Pavón, Consuelo
Moral García, Ángel
Mousallem Dimiam, Assaf
Nieto Conde, María del Carmen
Ochoa Sangrador, Carlos
Oliván del Cacho, María Jesús
Paisán Grisolía, Luis
Pi Castán, Graciela
Riaño Galán, Isolina
Rodríguez Pando, M^a del Carmen
Rosal Roig, Jaume
Rota Zapata, Lucía
Sánchez Estévez, Carlos
Sanchís Calvo, María Amparo
Silveira Cancela, Manuel
Suarez Menéndez, M^a Etelvina
Vázquez García, María Socorro
Zuazo Zamalloa, Ester



Investigador Principal

Martínez-Frías, M^a Luisa



Contacto:

Ctro. de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC)
Centro mixto ISCIII - ASEREMAC
Instituto de Salud Carlos III. Madrid
ECEMC-CIAC. Av. de Monforte de Lemos nº 3-5. Pabellón 3-1^a pl.
Teléfono: (+34) 91 822 24 24 · E.mail: mlmartinez.frias@isciii.es

Principales líneas de investigación

- Investigación sobre ctogenética y genética molecular de niños que nacen con malformaciones y otros defectos congénitos.
- Investigación sobre identificación de factores teratogénicos en el ser humano. Identificación de causas ambientales de los defectos congénitos en niños recién nacidos.
- Investigación sobre los aspectos clínico-etiológicos de los niños que nacen con malformaciones y otros defectos congénitos.
- Investigación sobre los aspectos epidemiológicos (tanto descriptivos como analíticos) de niños que nacen con malformaciones y otros defectos congénitos.

Publicaciones científicas más relevantes

- MARTÍNEZ-FRÍAS ML, MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ ML. A highly specific coding system for the different structural chromosomal alterations. *Am J Med Genet A*. 2013 Apr, 161A:732-736. PMID: 23495121. doi: 10.1002/ajmg.a.35787. Epub 2013 Mar 12.
- CARRASCOSA-ROMERO MC, SUELA J, PARDAL FERNÁNDEZ JM, BERMEJO-SÁNCHEZ E, VIDAL COMPANY A, MACDONALD A, TÉBAR GIL R, MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ ML, MARTÍNEZ-FRÍAS ML. A 2.84 Mb deletion at 21q22.11 in a patient clinically diagnosed with Marden-Walker syndrome. *Am J Med Genet A*. 2013 Sep; 161(9): 2281-2290. PMID: 23894067. doi: 10.1002/ajmg.a.35862. Epub 2013 Jul 25.
- VALLEJO OG, BENÍTEZ SÁNCHEZ M DEL C, CÁNOVAS CS, ONTIVEROS JD, RUIZ JIMÉNEZ JI, BERMEJO-SÁNCHEZ E, MARTÍNEZ-FRÍAS ML. Patient with disorganization syndrome: surgical procedures, pathology, and potential causes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2013 Dec;97(12):781-785. PMID: 24307594. doi: 10.1002/bdra.23203. Epub 2013 Dec 4.
- Report: "Primary Prevention of Congenital Anomalies: Recommendations on Policies to be considered for the primary prevention of congenital anomalies in National Plans and Strategies on Rare Diseases". Autores: DOMENICA TARUSCIO AND EUROCAT PRIMARY PREVENTION WORKING GROUP, 2013. <http://www.eurocat-network.eu/content/EUROCAT-EUROPLAN-Primary-Preventions-Reccomendations.pdf>
- SANCHIS CALVO A, ROSELLÓ-SASTRE E, MARCOS PUIG B, BALANZÁ CHANCOSA R, PÉREZ EBRI ML, ALCOVER BARRACHINA I, CAMARASA LILLO N, BERMEJO-SÁNCHEZ E, ESCANDÓN ALVAREZ J. [Evolution of the frequency of congenital defects in newborn infants and fetuses from terminations of pregnancy after prenatal diagnosis in the period 1982-2009]. *Med Clin (Barc)*. 2013 Aug 17;141(4):152-8. PMID: 22841468. doi: 10.1016/j.medcli.2012.05.021. Epub 2012 Jul 28. Spanish.

A destacar

- Red Clínica ECEMC (Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas) (más de 400 médicos de toda España).
- Valoración clínico-dismorfológica de 850 recién nacidos con defectos congénitos (DC) en España.
- Estudio citogenético (alta resolución y molecular): 225 muestras del entorno ECEMC.
- 474 consultas de médicos al SITTE (Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español).
- 3.737 consultas al SITE (Servicio de Información Telefónica para la Embarazada).
- Vigilancia Epidemiológica de DC en España.
- Vigilancia europea de DC en EUROCAT (www.eurocat-network.eu).
- Vigilancia epidemiológica mundial de DC en ICBDSR (www.icbdsr.org).
- "EUROCAT Joint Action (2011-2013)", EAHC, EU Health Programme 2008-2013. IP: Helen Dolk. Ref.2010 22 04.
- Proyecto: "Investigación sobre los aspectos clínicos y etiológicos de las fisuras craneo-faciales atípicas congénitas". IP: E. Bermejo-Sánchez. PI12/00759.
- Convenio ISCIII-ASEREMAC 2013. "Investigación sobre los aspectos clínico-etiológicos y epidemiológicos de los niños que nacen con malformaciones y otros DC". IP: M.L. Martínez-Frías.
- Convenios ASEREMAC-Consejerías de Sanidad de diferentes CCAA. "Investigación clínica, epidemiológica, citogenética y teratológica de los niños con malformaciones y otros DC". IP: M.L. Martínez-Frías.
- Vicepresidencia Executive Committee del ICBDSR.
- Participación en ENTIS (<http://entis-org.eu/>) y OTIS (<https://mothertobaby.org>).
- Guías clínicas: Publicación de 6 "Propositus".
- Edición del "Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología" VI, 2 (2012) (<http://revistas.isciii.es/revistas.jsp?id=ECEMC>).
- Docencia en el Máster Atención Temprana (Málaga) y Máster Oficial "Conocimiento actual de las Enfermedades Raras". Universidad Internacional de Andalucía.
- Organización de:
 - "XXXVI Reunión Anual del ECEMC" y "Curso de Actualización sobre la Investigación de los DC". Estepona. 2,2 créditos CFCS Comunidad de Madrid-SNS. Expte.13/7653.
 - "Jornada sobre Dismorfología. Definición de los distintos conceptos y su utilidad para la práctica clínica en la era molecular". 0,7 créditos CFCS Comunidad de Madrid-SNS. Expte.13/9556). ENS, Madrid.
 - "40th Annual Meeting ICBDSR". San José (Costa Rica).



PROGRAMA:
**Medicina Pediátrica
y del Desarrollo**

Grupo U726

Integrantes

CONTRATADOS

Álvarez Mora, M^a Isabel
Martínez Elurbe, Dei
Puig Butillé, Joan Anton

ADSCRITOS

Aguilera Peiro, Paula
Badenas Orquín, Celia
Carrera Álvarez, Cristina
Jiménez Sánchez, M^a Doleres
Madrigal Bajo, Irene
Malvey Guilera, Josep
Margarit Torrent, Esther
Puig Sardà, Susana
Rodríguez-Revenga Bodi, Laia
Sánchez Díaz, Aurora
Soler Casas, Ana

Investigador Principal

Milà Recasens, Montserrat



Contacto:

Hospital Clínic, Serv. de Bioquímica y Genética Molecular,
Corporació Sanitària Clínic, Barcelona.
Direcció postal: C/ Villarroel 170
Teléfono: (+34) 93 227 54 00 · E.mail: mmila@clinic.ub.es
Website: <http://www.idibaps.org/recerca/team/110/genetica>

Principales líneas de investigación

- Retraso mental de origen genético.
- Melanoma cutáneo familiar.
- Genodermatosis.
- Trastorno del Espectro Autista.
- Síndrome X frágil.

Publicaciones científicas más relevantes

- ILES MM. ET AL. GENOMEL CONSORTIUM; Q-MEGA and AMFS Investigators. A variant in FTO shows association with melanoma risk not due to BMI. *Nat Genet.* 2013 Apr;45(4):428-32, 432e1. IF: 35.209.
- PUIG-BUTILLE JA, ESCÁMEZ MJ, GARCÍA-GARCÍA F, TELL-MARTI G, FABRA A, MARTÍNEZ-SANTAMARÍA L, BADENAS C, AGUILERA P, PEVIDA M, DOPAZO J, DEL RÍO M, PUIG S. Capturing the biological impact of CDKN2A and MC1R genes as an early predisposing event in melanoma and non melanoma skin cancer. *Oncotarget.* 2013 Dec 16. [Epub ahead of print] IF: 6.636.
- SILVA F, RODRÍGUEZ-REVENGA L, MADRIGAL I, ALVAREZ-MORA MI, OLIVA R, MILÀ M. High apolipoprotein E4 allele frequency in FXTAS patients. *Genet Med.* 2013 Aug;15(8):639-42. IF: 5.56.
- BREA-FERNÁNDEZ A, CAMESELLE-TEIJEIRO J, ALENDA C, FERNÁNDEZ-ROZADILLA C, CUBIELLA J, CLOFENT J, REÑÉ J, ANIDO U, MILÀ M, BALAGUER F, CASTELLS A, CASTELLVI-BEL S, JOVER R, CARRACEDO A, RUIZ-PONTE C. High incidence of large deletions in the PMS2 gene in Spanish Lynch syndrome families. *Clin Genet.* 2013 Jul 9. doi: 10.1111/cge.12232. [Epub ahead of print] IF: 4.247.
- ALVAREZ-MORA MI, RODRÍGUEZ-REVENGA L, MADRIGAL I, TORRES-SILVA F, MATEU-HUERTAS E, LIZANO E, FRIEDLÄNDER MR, MARTÍ E, ESTIVILL X, MILÀ M. MicroRNA expression profiling in blood from fragile X-associated tremor/ataxia syndrome patients. *Genes Brain Behav.* 2013 Aug;12(6):595-603. IF: 3.597.

A destacar

En el año 2013, el grupo ha publicado 26 artículos originales sobre patologías asociadas a la premutación del gen FMR1, discapacidad intelectual, bases genéticas del melanoma familiar y otras genodermatosis; y la guía clínica para el Síndrome del X-Frágil ("Clinical guideline of gene FMR1-associated diseases: fragile X syndrome, primary ovarian insufficiency and tremor-ataxia syndrome."). Por otro lado, el grupo ha organizado 2 congresos internacionales:

- European Organisation for Research and Treatment of Cancer- EORTC (Palma de Mallorca, 12-14 Septiembre 2013).
- Discapacidad intelectual: desafíos diagnósticos en los array de CGH y la secuenciación de nueva generación (Barcelona, 3 y 4 de Octubre 2013).

El grupo ha obtenido 5 proyectos competitivos:

- "DIAGNOSTICS— Diagnosis of skin cancer using optics"(CIP-ICT-PSP-2013-7; COMPETITIVENESS AND INNOVATION FRAMEWORK PROGRAMME(CIP).
- "Estudio de la vía del estrés oxidativo y disfunción mitocondrial en pacientes FXTAS. Búsqueda de un marcador específico para el diagnóstico presintomático y pronóstico de la enfermedad". (PI12/00879, ISCIII).
- "Utilización de las regiones homocigotas del genoma para la identificación de genes pronósticos en melanoma y el desarrollo de un panel molecular de pronóstico" (PI12/00840, ISCIII).
- "Implementación de la medicina personalizada basada en la susceptibilidad genética y firmas moleculares en el tumor en el melanoma cutáneo: identificación de nuevas dianas para el tratamiento del melanoma" (Num: 20133134, La Marató TV3).
- "Identificación de nuevos mecanismos fisiopatológicos en el Síndrome de Kindler."(13-726/142.04, CiberER-ISCIII).

Se ha iniciado el ensayo clínico (fase II) NCT01855971 "Estrogen Receptors Beta (ER-B) as Therapeutic Targets for the Improvement of Cognitive Performance in Fragile-X (TESXF)." Fragile X Foundation USA.

Por último, durante el 2013 el grupo ha procedido a la caracterización molecular de familias afectadas de discapacidad intelectual, melanoma familiar y otras genodermatosis (ej. *Phacomatosis pigmentovascularis*) mediante la metodología "Whole Exome Sequencing".



PROGRAMA:
Medicina Mitocondrial

Grupo U727

Integrantes

CONTRATADOS

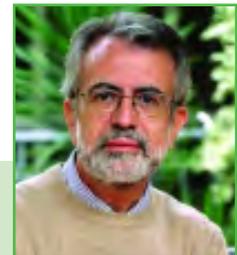
Emperador Ortiz, Sonia
López Gallardo, Ester

ADSCRITOS

Llobet Sesé, Laura
López Pérez, Manuel J.
Ruiz Pesini, Eduardo

Investigador Principal

Montoya Villarroya, Julio



Contacto:

Universidad de Zaragoza
Dep.de Bioquímica, Biología Molecular y Celular
C/ Miguel Servet, 177 · Teléfono: (+34) 976 761 614
E.mail: jmontoya@unizar.es

Principales líneas de investigación

- Diagnóstico genético-molecular de enfermedades del DNA mitocondrial y estudio del mecanismo fisiopatogénico de las mutaciones.
- Estudio de las variantes genéticas poblacionales en el mtDNA que provocan susceptibilidad a las enfermedades multifactoriales.
- Caracterización de factores ambientales que interaccionan con el fondo genético en el desarrollo de la susceptibilidad.
- Búsqueda de fármacos que actúen a nivel del sistema OXPHOS.
- Dolor y fatiga crónica humana.
- Utilización de células madre euploides para el estudio de los mecanismos fisiopatológicos de las nuevas mutaciones en el DNA mitocondrial.
- Variación del mtDNA y enfermedades neurodegenerativas.
- Mejora del modelo de cíbridos para el estudio de mutaciones patológicas.

Publicaciones científicas más relevantes

- PACHEU-GRAU, D., GOMEZ-DURAN, A., IGLESIAS, E., LÓPEZ-GALLARDO, E., MONTOYA, J., RUIZ-PESINI, E. "Mitochondrial antibiograms in personalized medicine". *Hum Mol Genet.* 22, 1132-1139, 2013.
- LLOBET, L., GÓMEZ-DURÁN, A., ICETA, R., IGLESIAS, E., MONTOYA, J., MARTÍN-MARTÍNEZ, J., ARA, J. R., RUIZ-PESINI, E. "Stressed cybrids model demyelinated axons in multiple sclerosis". *Metabolic Brain Disease* 28, 639-645, 2013.
- MONTERO, R., GRAZINA, M., LÓPEZ-GALLARDO, E., MONTOYA, J., BRIONES, P., NAVARRO-SASTRE, A., LAND, J. M., HARGREAVES, I. P., ARTUCH, R. "Coenzyme Q deficiency in mitochondrial DNA depletion syndromes". *Mitochondrion* 13, 337-341, 2013.
- LORENTE, L., ICETA, R., MARTÍN, M. M., LÓPEZ-GALLARDO, E., SOLÉ-VIOLÁN, J., BLANQUER, J., LABARTA, L., DÍAZ, C., BORREGUERO-LEÓN, J. M., JIMÉNEZ, A., MONTOYA, J., RUIZ-PESINI, E. "Severe septic patients from mitochondrial DNA haplogroup JT show higher survival rates: A multicenter, observational and prospective study". *PLoS ONE.* 8 (9), e73320, 2013. (doi: 10.1371/journal.pone.0073320).
- PALACÍN, M., COTO, E., LLOBET, L., PACHEU-GRAU, D., MONTOYA, J., AND RUIZ-PESINI, E. "FK506 affects mitochondrial protein synthesis and oxygen consumption in human cells". *Cell Biology and Toxicology.* 29, 407-414, 2013.

A destacar

Diagnóstico genético-molecular de enfermedades del DNA mitocondrial. Construcción de cíbridos transmitocondriales que pueden diferenciarse a neuronas conteniendo mitocondrias de pacientes para el estudio del mecanismo fisiopatogénico de las mutaciones nuevas. Estudio de las variantes genéticas poblacionales en el mtDNA que provocan susceptibilidad a las enfermedades multifactoriales. Caracterización de factores ambientales y genéticos-nucleares que interaccionan con el fondo genético en el desarrollo de la susceptibilidad. Búsqueda de fármacos que actúen a nivel del sistema OXPHOS. Dolor y fatiga crónica humana.

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

- Eduardo Ruiz Pesini. "Toxicogenómica del sistema de fosforilación oxidativa en la enfermedad de Parkinson" Instituto de Salud Carlos III. Fondo de Investigación Sanitaria PI11/01301 Duración: 2012-2014.
- Julio Montoya Villarroya. "Nuevas mutaciones en el DNA mitocondrial asociadas a enfermedades: Caracterización en cíbridos transmitocondriales de líneas celulares inmortalizadas y en células madre adultas humanas" Instituto de Salud Carlos III. Fondo de Investigación Sanitaria PI10/00662 Duración: 2011-2014 (Intrasalud).

TESIS DOCTORALES PRESENTADAS EN 2013

- Mutaciones en el mtDNA asociadas a enfermedades: déficit del complejo IV de la cadena respiratoria y otras alteraciones. María Dolores Herrero Martín, Universidad de Zaragoza. Facultad de Veterinaria. 12 de Julio de 2013. Calificación: Apto "cum laude".

CONFERENCIAS

- Hospital Son Espases. Palma de Mallorca. 30 de Enero de 2013. "Genética de las enfermedades mitocondriales".
- Asociación de Enfermos de Patología Mitocondrial. Madrid. 26 de Octubre de 2013. "Hacia una terapia genica de las enfermedades mitocondriales hereditarias".
- CREER (Centro de Referencia Estatal de Enfermedades Raras). Burgos. 13 de noviembre de 2013. "Modelos celulares para la confirmación de la patogenicidad de nuevas mutaciones en el mtDNA y su aplicación al estudio de posibles compuestos terapéuticos y terapia génica para las enfermedades mitocondriales".



PROGRAMA:
Patología Neurosensorial

Grupo U728

Integrantes

CONTRATADOS

Garrido Martínez, Gema
Gómez Rosas, Elena
Morín Rodríguez, Matías

ADSCRITOS

Borreguero Escribano, Lucía
Charaf Hasbani, Sara Romina
Del Castillo Fdez. del Pino, Fco. Javier
Del Castillo Fdez. del Pino, Ignacio
Domínguez Ruiz, María
Gandia Ferri, Marta
Hernández Chico, Concepción
Hernández Imaz, Elisabete
Hernández López, Alba Marina
Martín Santo Domingo, Yolanda
Mayo Merino, Fernando
Meleán Gumiel, Germán
Moreno Herrero, Felipe
Olavarrieta Scappini, Luz Leticia
Rodríguez Alvarez, Fco. Javier
Rodríguez Ballesteros, Montserrat
Ruiz Palmero, Laura
Santos Serrao de Castro, Luciana
Villamar López, Manuela

Investigador Principal

Moreno Pelayo, Miguel Ángel



Contacto:

Servicio de Genética. Hospital Ramón y Cajal
Ctra. Colmenar, km 9. 28034 Madrid
Teléfono: (+34) 91 336 85 41
E.mail: mmorenop@salud.madrid.org

Principales líneas de investigación

- Hipoacusias hereditarias (sindrómicas y no sindrómicas): identificación de nuevos genes, epidemiología genética mediante aproximaciones OMICAS (NGS y aCGH), estudios funcionales y generación de modelos murinos.
- Bases hereditarias del Glaucoma y de la patología de segmento anterior del ojo.
- Hidradenitis supurativa: identificación de genes responsables, epidemiología genética y estudios funcionales.
- Síndrome SAPHO (osteomielitis multifocal recurrente crónica): identificación del gen responsable.
- Neurofibromatosis tipo 1 y 2, y síndromes neuro-cardiofacial-cutáneos.
- Atrofia muscular espinal.
- microRNA cure: Modulación de microRNAs para eliminar los reservorios de latencia en pacientes infectados con VIH.
- Bases genético-moleculares de la patología de Chiari.
- Estudio de inmunodeficiencias primarias asociadas al complejo TCR/CD3 y a defectos de reparación del DNA.

Publicaciones científicas más relevantes

- LEGAN PK, GOODYEAR RJ, MORÍN M, MENCIA A, POLLARD H, OLAVARRIETA L, KORCHAGINA J, MODAMIO-HOYBJOR S, MAYO F, MORENO F, MORENO-PELAYO MA, RICHARDSON GP. Three deaf mice: mouse models for TECTA-based human hereditary deafness reveal domain-specific structural phenotypes in the tectorial membrane. *Hum Mol Genet*. 2014 May 15;23(10):2551-68.
- SCHRADERS M, RUIZ-PALMERO L, KALAY E, OOSTRIK J, DEL CASTILLO FJ, SEZGIN O, BEYNON AJ, STROM TM, PENNINGRS RJ, SECO CZ, OONK AM, KUNST HP, DOMÍNGUEZ-RUIZ M, GARCÍA-ARUMI AM, DEL CAMPO M, VILLAMAR M, HOEFSLOOT LH, MORENO F, ADMIRAAL RJ, DEL CASTILLO I, KREMER H. Mutations of the gene encoding otogelin are a cause of autosomal-recessive nonsyndromic moderate hearing impairment. *Am J Hum Genet*. 2012 Nov 2;91(5):883-9.
- HEIDENREICH M, LECHNER SG, VARDANYAN V, WETZEL C, CREMERS CW, DE LEENHEER EM, ARÁNGUEZ G, MORENO-PELAYO MA, JENTSCH TJ, LEWIN GR. KCNQ4 K⁺ channels tune mechanoreceptors for normal touch sensation in mouse and man. *Nature Neurosci*, 15:138-145 (2011).
- MORIN M, BRYAN KE, MAYO-MERINO, F, GOODYEAR R, MENCIA A, MODAMIO-HOYBJOR S, DEL CASTILLO I, CABALKA JM, RICHARDSON G, MORENO F, RUBENSTEIN PA, MORENO-PELAYO MA. In vivo and in vitro effects of two novel gamma actin (ACTG1) mutations that cause DFNA20/26 hearing impairment. *Hum Mol Genet*, 18: 3075-3089 (2009).
- MENCIA A, MODAMIO-HØYBJØR S, REDSHAW N, MORÍN M, MAYO-MERINO F, OLAVARRIETA L, AGUIRRE LA, DEL CASTILLO I, STEEL KP, DALMAY T, MORENO F, MORENO-PELAYO MA. Mutations in the seed region of human miR96 are responsible for non-syndromic progressive hearing loss. *Nature Genet*, 41:609-613 (2009).
- LEWIS M, QUINT E, GLAZIER A, FUCHS H, HRABÉ DE ANGELIS M, LANGFORD C, VAN DONGEN S, ABREU-GOODGER C, PIIPARI M, REDSHAW N, DALMAY T, MORENO PELAYO MA, ANTON J ENRIGHT. AJ & STEEL KP. An ENU-induced mutation of miR-96 associated with progressive hearing loss in mice. *Nature Genet*, 41:614-618 (2009).

A destacar

La U728 ha centrado su investigación en los últimos 20 años en distintas patologías de base genética como la neurofibromatosis, atrofia muscular espinal y desordenes neurosensoriales como las sorderas hereditarias y anomalías del segmento anterior del ojo. La hipoacusia hereditaria se caracteriza por su elevada heterogeneidad genética y es una de las líneas que más activamente hemos estado desarrollando en los últimos años con numerosos logros en el campo de la investigación traslacional, innovación y transferencia al mercado. En 2013 estas líneas de investigación están siendo financiadas por 7 proyectos de investigación (FIS, Fundación Ramón Areces, Proyecto de Cooperación Internacional, CNPQ-Brasil) que han dado lugar a 7 publicaciones en revistas internacionales de primer cuartil y a 19 comunicaciones a congreso, 9 de ellas en congresos internacionales. En el campo de la transferencia de conocimiento, hemos suscrito 4 licencias de explotación comercial para herramientas diagnósticas basadas en tecnologías de nueva generación (aCGH y NGS) para las hipoacusias que han sido diseñadas y validadas en nuestro laboratorio. A su vez hemos publicado una guía clínica "EMQN Best Practice guidelines for diagnostic testing of mutations causing non-syndromic hearing impairment at the DFNB1 locus" en el campo del diagnóstico de las hipoacusias hereditarias.

Nuestro laboratorio en el 2013 ha sido coorganizador del XXVII congreso de la Asociación Nacional de Genética Humana celebrado en Madrid y miembro del comité organizador del 50th Inner Ear Biology Workshop en Alcalá de Henares.



PROGRAMA:
Medicina Mitocondrial

Grupo U729

Integrantes

CONTRATADOS

Cascajo Almenara, María Victoria
Gavilán Naranjo, Angela M^a
Sánchez Cuesta, Ana M^a

ADSCRITOS

Arroyo Luque, Antonio
Asencio Salcedo, Claudio
Ballesteros Simarro, Manuel Ángel
Brea Calvo, Gloria
Cordero Morales, Mario David
García-Teston Páez, Elena
González Mariscal, Isabel
Guerra Pérez, Ignacio
Jiménez Hidalgo, M^a Auxiliadora
López Lluch, Guillermo
López Martín, José Manuel
Martín-Montalvo Sánchez, Alejandro
Miranda Vizuete, Antonio
Moreno Fernández-Ayala, Daniel
Padilla López, Sergio
Rodríguez Aguilera, Juan Carlos
Rodríguez Hernández, M^a Ángeles
Sánchez Alcazar, José Antonio
Santa Cruz Calvo, Sara
Santos Ocaña, Carlos
Siendones Castillo, Emilio
Vázquez Fonseca, Luis
Velázquez Dorado, Almudena

Investigador Principal

Navas Lloret, Plácido



Contacto:

Universidad Pablo de Olavide
carretera de Utrera, km 1. 41013 Sevilla
Teléfono: (+34) 954 349 385
E.mail: pnavas@upo.es
Website: www.upo.es

Principales líneas de investigación

- Enfermedad mitocondrial por deficiencias de coenzima Q.
- Mecanismos de regulación de la biosíntesis de coenzima Q.
- Estructura molecular del complejo de síntesis de CoQ y su relación con la deficiencia secundaria.
- Otras líneas extramitocondriales:
 - Metabolismo y envejecimiento.
 - Cambios epigenéticos inducidos por intervenciones alimentarias y el ejercicio.

Publicaciones científicas más relevantes

- MARTÍN-MONTALVO A, GONZÁLEZ-MARISCAL I, POMARES-VICIANA T, PADILLA-LÓPEZ S, BALLESTEROS M, VAZQUEZ-FONSECA L, GANDOLFO P, BRAUTIGAN DL, NAVAS P, SANTOS-OCAÑA C. The phosphatase Ptc7 induces coenzyme Q biosynthesis by activating the hydroxylase Coq7 in yeast. *J Biol Chem.* 288(39):28126-37 (2013).
- LAPUENTE-BRUN E, MORENO-LOSHUERTOS R, ACÍN-PÉREZ R, LATORRE-PELLICER A, COLÁS C, Balsa E, PERALES-CLEMENTE E, QUIRÓS PM, CALVO E, RODRÍGUEZ-HERNÁNDEZ MA, NAVAS P, CRUZ R, CARRACEDO Á, LÓPEZ-OTÍN C, PÉREZ-MARTOS A, FERNÁNDEZ-SILVA P, FERNÁNDEZ-VIZARRA E, ENRÍQUEZ JA. Super-complex assembly determines electron flux in the mitochondrial electron transport chain. *Science* 340(6140):1567-70 (2013).
- MONTERO R, GRAZINA M, LÓPEZ-GALLARDO E, MONTOYA J, BRIONES P, NAVARRO-SASTRE A, LAND JM, HARGREAVES IP, ARTUCH R; O'CALLAGHAN MM, JOU, C, JIMENEZ C, BUJÁN N, PINEDA M, GARCÍA-CAZORLA A, NASCIMENTO A, PEREZ-DUEÑAS B, RUIZ-PESINI E, FRATTER C, SALVIATI L, SIMÕES M, MENDES C, JOÃO-SANTOS M, DIOGO L, GARCÍA P, NAVAS P. Coenzyme Q₁₀ deficiency in mitochondrial DNA depletion syndromes. *Mitochondrion* 13(4):337-41 (2013).
- FERNÁNDEZ-AYALA DJ, GUERRA I, JIMÉNEZ-GANCEDO S, CASCAJO MV, GAVILÁN A, DIMAURO S, HIRANO M, BRIONES P, ARTUCH R, DE CABO R, SALVIATI L, NAVAS P. Survival transcriptome in the coenzyme Q10 deficiency syndrome is acquired by epigenetic modifications: a modelling study for human coenzyme Q10 deficiencies. *BMJ* 3(3). pii: e0025242013.
- JIMENEZ-GOMEZ Y, MATTISON JA, PEARSON KJ, MARTÍN-MONTALVO A, PALACIOS HH, SOSSONG AM, WARD TM, YOUNTS CM, LEWIS K, ALLARD JS, LONGO DL, BELMAN JP, MALAGON MM, NAVAS P, SANGHVI M, MOADDEL R, TILMONT EM, HERBERT RL, MORRELL CH, EGAN JM, BAUR JA, FERRUCCI L, BOGAN JS, BERNIER M, DE CABO R. Resveratrol improves adipose insulin signaling and reduces the inflammatory response in adipose tissue of rhesus monkeys on high-fat, high-sugar diet. *Cell Metab.* 18(4):533-45 (2013).

A destacar

DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO/MOLECULAR. El grupo de investigación U729 ha mantenido su actividad traslacional por nuestro continuo servicio a los hospitales públicos y privados de Andalucía en el diagnóstico de patologías mitocondriales. Se reciben todos los lunes las biopsias musculares ordenadas en su mayoría por los neuropediatras que analizamos tanto en las actividades de los complejos respiratorios como en el contenido de coenzima Q10. En caso positivo, recibimos una biopsia de piel para intentar el diagnóstico molecular. En el año 2013 realizamos el análisis de 250 biopsias.

PROYECTOS. Durante 2013 participamos en tres proyectos aprobados, los dos primeros de la convocatoria de 2012 pero iniciados en 2013 y el tercero aprobado el pasado año que ha comenzado a principios de año.

- Coenzyme Q10 deficiency syndrome: understanding the genotype-phenotype association and metabolic dysfunction through generation of induced pluripotent stem cells (ipscs) from patient-specific uncorrected and genetically-corrected cells. ERANET-RARE 2012 (2013-2015) IP: Pablo Menéndez.
- Utilización de células madre pluripotentes inducidas (iPS) para el estudio y tratamiento de enfermedades mitocondriales. CIBERER ACCI 2012 (2013-2014) IP: Rafael Garesse.
- Terapia del síndrome de deficiencia de CoQ10. Junta de Andalucía-Proyectos de Excelencia CTS 943 IP: Plácido Navas

RESULTADOS. Los resultados más importantes obtenidos por nuestro grupo son.

- La demostración que los niveles del genoma mitocondrial están relacionados con la actividad de la cadena respiratoria condicionando una deficiencia secundaria de CoQ10.
- Hemos desarrollado un ratón KO para el gen ADCK2 que mimetiza perfectamente la patología del metabolismo de los ácidos grasos que muestran los pacientes con una mutación en heterocigosis de este gen.
- Hemos obtenido células pluripotentes inducidas (iPSCs) a partir de fibroblastos de un paciente con mutación en el gen COQ4 para estudiar la influencia de la mutación en la diferenciación hacia motoneurona.



PROGRAMA:
**Medicina Metabólica
Hereditaria**

Grupo U730

Integrantes

CONTRATADOS

González Simarro, Laura
López de Heredia Alonso, Miguel

ADSCRITOS

Mañas Prieto, Sandra
Prat Pedrola, Esther
Vilches Caubet, Clara

Investigador Principal Nunes, Virginia



Contacto:

IDIBELL/ Genética Molecular Humana
Gran Vía de L'Hospitalet, n 199
08908 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona
Teléfono: (+34) 93 260 74 06 · E.mail: vnunes@idibell.cat
<http://www.idibell.cat/modul/genetica-molecular-humana/ca>

Principales líneas de investigación

- Transportadores heteroméricos de aminoácidos (cistinuria y lisinuria).
- Genética mitocondrial.
- Modelo knockout para la leucoencefalopatía megalencefálica (MLC1).
- Estudio molecular de síndrome de Wolfram.
- Nuevos ensayos genéticos y bioquímicos para identificar MLC1 interactoma.
- Caracterización del knockout de ratón para el transportador LAT-2.
- Generación y caracterización del doble knockout LAT-2/Tat1.

Publicaciones científicas más relevantes

- Differential cystine and dibasic amino acid handling after loss of function of the amino acid transporter b₀+AT (Slc7a9) in mice. DI GIACOPO A, RUBIO-ALIAGA I, CANTONE A, AR-TUNC F, REXHEPAJ R, FREY-WAGNER I, FONT-LLITJÓS M, GEHRING N, STANGE G, JAENECKE I, MOHEBBI N, CLOSS EI, PALACÍN M, NUNES V, DANIEL H, LANG F, CAPASSO G, WAGNER CA. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013 Dec 15;305(12):F1645-55. doi: 10.1152/ajprenal.00221.2013. Epub 2013 Oct 9.
- EURO-WABB: an EU rare diseases registry for Wolfram syndrome, Alström syndrome and Bardet-Biedl syndrome. FARMER A, AYMÉ S, DE HEREDIA ML, MAFFEI P, MCCAFFERTY S, MŁYNARSKI W, NUNES V, PARKINSON K, PAQUIS-FLUCKLINGER V, ROHAYEM J, SINNOTT R, TILLMANN V, TRANEBJAERG L, BARRETT TG. *BMC Pediatr*. 2013 Aug 27;13:130. doi: 10.1186/1471-2431-13-130.
- Insights into MLC pathogenesis: GlialCAM is an MLC1 chaperone required for proper activation of volume-regulated anion currents. CAPDEVILA-NORTES X, LÓPEZ-HERNÁNDEZ T, APAJA PM, LÓPEZ DE HEREDIA M, SIRISI S, CALLEJO G, ARNEDO T, NUNES V, LUKACS GL, GASULL X, ESTÉVEZ R. *Hum Mol Genet*. 2013 Nov 1;22(21):4405-16. doi: 10.1093/hmg/ddt290. Epub 2013 Jun 20.
- Protein kinase CK2-dependent phosphorylation of the human Regulators of Calcineurin reveals a novel mechanism regulating the calcineurin-NFATc signaling pathway. MARTÍNEZ-HØYER S, ARANGUREN-IBÁÑEZ A, GARCÍA-GARCÍA J, SERRANO-CANDELAS E, VILARDELL J, NUNES V, AGUADO F, OLIVA B, ITARTE E, PÉREZ-RIBA M. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Oct;1833(10):2311-21. doi: 10.1016/j.bbamcr.2013.05.021. Epub 2013 Jun 1.
- Genotypic classification of patients with Wolfram syndrome: insights into the natural history of the disease and correlation with phenotype. DE HEREDIA ML, CLÈRIES R, NUNES V. *Genet Med*. 2013 Jul;15(7):497-506. doi: 10.1038/gim.2012.180. Epub 2013 Feb 21.

A destacar

Durante 2013 el grupo ha conseguido 1 nuevo proyecto, del FIS (PI13/00121), ha iniciado el proyecto de la fundación ELA (2012-014C2B) y ha seguido disfrutando de los proyectos europeo EUROWABB (EAHC- 20101215) y del SGR (SGR 2009-1490) y ha participado en la secuenciación del exoma desde el CIBERER.

El grupo trabaja activamente en los siguientes temas:

- Síndrome de Wolfram: Durante 2013 se publicó un artículo con un estudio de asociación genético-clínico con 400 pacientes. Se ha propuesto una nueva clasificación de pacientes basados en su genotipo y aportado nuevos datos sobre la historia natural de la enfermedad. Se ha continuado analizando la relación entre síntomas y los grupos genotípicos asignados según el artículo. Se ha continuado con el trabajo colaborativo en EUROWABB que ha dado lugar a múltiples comunicaciones en congresos, a la publicación de guías clínicas y a 1 artículo.
- MLC: Se ha publicado 1 artículo demostrando el papel de GlialCAM como chaperona de MLC1 necesaria para regular las corrientes aniónicas implicadas en la regulación de volumen. Se ha seguido con la caracterización del modelo KO generado para esta enfermedad y que se ha publicado a principios de 2014.
- Transportadores heteroméricos de aminoácidos. Se ha continuado con la caracterización de los modelos KO de ratón para LAT2 y LAT2/TAT1. LAT2 es el responsable del eflujo de glutamina en músculo (no publicado). También estamos estudiando la implicación de LAT2 y TAT1 en la reabsorción de aminoácidos en riñón y su relación con otros transportadores de aminoácidos. Se ha publicado 1 artículo estudiando el ratón KO para b₀+AT.

Guías clínicas: Se han publicado las guías clínicas para los síndromes de Wolfram, Bardet-Biedl y Alström, dentro del proyecto EUROWABB.

El grupo también realizó diagnóstico genético en familias con cistinuria y LPI analizando los genes SLC3A1, SLC7A9, SLC7A7.



PROGRAMA:
**Medicina Metabólica
Hereditaria**

Grupo U731

Integrantes

CONTRATADOS

Bartoccioni, Paola Chiara
Bial Mula, Susanna
Fort Baixeras, Joana

ADSCRITOS

Bodoy Salvans, Susana
Chillaron Chaves, Josep J.
Kowalczyk, Lukasz
Ratera Bastardas, María Merce
Rodríguez De la Ballina, Laura
Rosell Febres, Albert
Valencia Sanmiguel, Eva María
Vázquez Ibar, José Luis

Investigador Principal

Palacín Prieto, Manuel



Contacto:

Institut de Recerca en Biomedicina (IRB Barcelona)
Contacto: Olga Bausà
C/ Baldiri i Reixac 10. 08028 Barcelona · Teléfono: (+34) 93 403 71 98
E.mail: olga.bausa@irbbarcelona.org
Website: www.irbbarcelona.org

Principales líneas de investigación

- Estructura-función de los transportadores heteroméricos de aminoácidos.
Fisiopatología de la reabsorción renal de aminoácidos.

Publicaciones científicas más relevantes

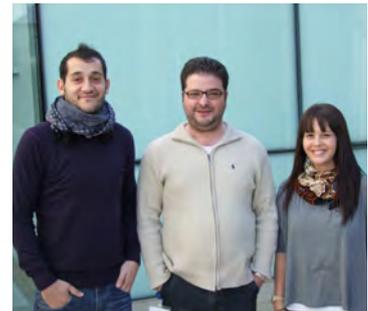
- Differential cystine and dibasic amino acid handling after loss of function of the amino acid transporter b⁰,+AT (Slc7a9) in mice. DI GIACOPO A, RUBIO-ALIAGA I, CANTONE A, ARTUNC F, REXHEPAJ R, FREY-WAGNER I, FONT-LLITJÓS M, GEHRING N, STANGE G, JAENECKE I, MOHEBBI N, CLOSS EI, PALACÍN M, NUNES V, DANIEL H, LANG F, CAPASSO G, WAGNER CA. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013 Dec 15;305(12):F1645-55.
- Mfn2 modulates the UPR and mitochondrial function via repression of PERK. MUÑOZ JP, IVANOVA S, SÁNCHEZ-WANDELMER J, MARTÍNEZ-CRISTÓBAL P, NOGUERA E, SANCHO A, DÍAZ-RAMOS A, HERNÁNDEZ-ALVAREZ MI, SEBASTIÁN D, MAUVEZIN C, PALACÍN M, ZORZANO A. *EMBO J*. 2013 Aug 28;32(17):2348-61.
- The SLC3 and SLC7 families of amino acid transporters. FOTIADIS D, KANAI Y, PALACÍN M. *Mol Aspects Med*. 2013 Apr-Jun;34(2-3):139-58.
- The small SLC43 family: facilitator system I amino acid transporters and the orphan EEG1. BODOY S, FOTIADIS D, STOEGER C, KANAI Y, PALACÍN M. *Mol Aspects Med*. 2013 Apr-Jun;34(2-3):638-45. doi: 10.1016/j.mam.2012.12.006.
- Expression of human heteromeric amino acid transporters in the yeast *Pichia pastoris*. COSTA M, ROSELL A, ÁLVAREZ-MARIMON E, ZORZANO A, FOTIADIS D, PALACÍN M. *Protein Expr Purif*. 2013 Jan;87(1):35-40.

A destacar

Nuestro resultado más relevante sobre enfermedades raras durante 2013 ha sido la obtención del primer modelo estructural de un transportador heteromérico de aminoácidos (HAT) humano. En 2013 publicamos la expresión de HATs humanos en la levadura *Pichia* (artículo 5 en la sección anterior). Ésta ha sido la base para la obtención del primer modelo estructural de 4F2hc/LAT2 humano. Si bien la resolución de este modelo es baja (21 Å), ha sido suficiente para demostrar que el ectodominio de la subunidad pesada 4F2hc interacciona con la práctica totalidad de los bucles extracelulares de la subunidad ligera LAT2 estabilizándola. Este modelo es ahora el paradigma estructural de dos transportadores mutados en aminoacidurias humanas como son las cistinurias de tipos A, B y asilada, y la lisinuria con intolerancia a proteínas (LPI). Estos resultados han sido publicados a principios de 2014 (Rosell A, Meury M, Álvarez-Marimon E, Costa M, Pérez-Cano L, Zorzano A, Fernández-Recio J, Palacín M, Fotiadis D (2014) *Proc Natl Acad Sci U S A*. 111:2966-71). Esta investigación ha sido financiada por los proyectos EDICT (7FP.Health-2007-2.1.1-5 201924) y SAF 2012-40080 (MICINN).

Nuestro liderazgo en la estructura de los transportadores HAT nos ha permitido obtener financiación para la resolución atómica de homólogos bacterianos del transportador mutado en LPI, 4F2hc/y+LAT1 (Fundación Ramón Areces) y para el diseño de inhibidores del transportador 4F2hc/xCT, diana terapéutica en gliomas (Fundació La Marató -TV3).

En un estudio colaborativo con diferentes unidades del CIBERER hemos expresado en bacteria y purificado la quinasa BCKDK humana que controla el catabolismo de aminoácidos neutros ramificados. Es la primera vez que se consigue y ha permitido determinar la actividad enzimática residual de mutaciones que causan un nuevo déficit neurológico humano. Estos resultados han sido publicados a principios de 2014 (García-Cazorla A et al. *Hum Mutat*. 2014 Apr;35(4):470-7).



PROGRAMA:
Medicina Genética

Grupo U732

Integrantes

CONTRATADOS

Bolínches Amorós, Aranzazu*
Cerveró Gómez, Diego Isidoro*
Espinós Armero, Carmen**
Estela Bolta, Anna*
González Cabo, M^a Pilar
Juárez Gómez, Paula*
Lupo Barretta, Vincenzo*
Martínez Rubio, M^a Dolores
Molla Moliner, Belén

ADSCRITOS

Alarcón Hernandis, Benito
Barneo Muñoz, Manuela
Capilla Villanueva, Amalia
Galindo Orozco, Máximo Ibo

Investigador Principal

Palau Martínez, Francesc



Contacto:

Centro de Investigación Príncipe Felipe
Contacto: Belén Mollá
C/ Eduardo Primo Yúfera, 3. 46012 Valencia
Teléfono: (+34) 96 328 96 81 · E.mail: fpalau@cipf.es
<https://www.cipf.es/web/portada/genetica-y-medicina-molecular>

Principales líneas de investigación

- Genética y epidemiología molecular de enfermedades raras neurológicas.
- Neurobiología y fisiopatología celular de las neuropatías de Charcot-Marie-Tooth mitocondriales (CMT4A, CMT2K, CMT2A) y CMT4C, de la ataxia de Friedreich y de la distrofia muscular de Duchenne.
- Modelos animales y celulares de enfermedad genética: genómica comparativa y funcional de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth y de las ataxias cerebelosas, y biología de la polaridad plana.

* A cargo de proyecto

** Miguel Servet

Publicaciones científicas más relevantes

- PLA-MARTÍN D, RUEDA CB, ESTELA A, SÁNCHEZ-PIRIS M, GONZÁLEZ-SÁNCHEZ P, TRABA J, DE LA FUENTE S, SCORRANO L, RENUA-PIQUERAS J, ALVAREZ J, SATRÚSTEGUI J, PALAU F. Silencing of the Charcot-Marie-Tooth disease-associated gene GDAP1 induces abnormal mitochondrial distribution and affects Ca²⁺ homeostasis by reducing store-operated Ca²⁺ entry. *Neurobiol Dis* 2013; 55: 140-51. doi: 10.1016/j.nbd.2013.03.010. Epub 2013 Mar 28. PMID: 23542510.
- GOUTTENNOIRE EA, LUPO V, CALPENA E, BARTESAGHI L, SCHÜPFER F, MÉDARD JJ, MAURER F, BECKMANN JS, SENDEREK J, PALAU F, ESPINÓS C, CHRAST R. Sh3tc2 deficiency affects neuregulin-1/ErbB signaling. *Glia* 2013; 61: 1041-51. doi: 10.1002/glia.22493. Epub 2013 Apr 2. PMID: 23553667.
- GONZÁLEZ-CABO P, PALAU F. Mitochondrial pathophysiology in Friedreich's ataxia. *J Neurochem* 2013; 126 (Suppl. 1): 53-64. doi: 10.1111/jnc.12303. Review. PMID: 23859341.
- SIVERA R, SEVILLA T, VÍLCHÉZ JJ, MARTÍNEZ-RUBIO D, CHUMILLAS MJ, VÁZQUEZ JF, MUELLER L, MILLÁN JM, PALAU F, ESPINÓS C. Charcot-Marie-Tooth disease: genetic and clinical spectrum in a Spanish clinical series. *Neurology* 2013; 81: 1617-25. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a9f56a. Epub 2013 Sep 27. PMID: 24078732.
- SEVILLA T, MARTÍNEZ-RUBIO D, MÁRQUEZ C, PARADAS C, COLOMER J, JAJO T, MILLÁN JM, PALAU F, ESPINÓS C. Genetics of the Charcot-Marie-Tooth disease in the Spanish Gypsy population: the hereditary motor and sensory neuropathy-Russe in depth. *Clin Genet* 2013; 83: 565-70. doi: 10.1111/cge.12015. Epub 2012 Oct 10. PMID: 22978647.

A destacar

El grupo está financiado por proyectos competitivos internacionales (7º PM; IR-DiRC/ISCIII), estatales (Plan Nacional I+D+i; AES), autonómicos (Prometeo GV) y fundaciones privadas (Fundación Marató TV3, Fundación A. Koplowitz, Fundación I. Gemio). Mantiene por otra parte un elevado grado de colaboración con otros grupos del CIBERER a través de proyectos competitivos (IRDiRC/ISCIII – J.M. Millán, J. Satrústegui, F. Pallardó y J.M. Cuezva; Prometeo GV – P. Sanz y V. Rubio).

Los hitos del grupo son:

- Genética y fisiopatología de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) – Se investiga las causas genéticas de estas neuropatías hereditarias, con búsqueda de nuevos genes CMT y mutaciones (Sivera et al. *Neurology* 2013) y la patogenia que subyace a las formas asociadas con genes mitocondriales (GDAP1 y MFN2) y con el gen desmilitinante SH3TC2. Hemos encontrado dos nuevos genes, en fase de validación funcional, y descrito los mecanismos patogénicos y la fisiopatología celular de las formas AR-CMT2K/CMT4A (GDAP1) y CMT4C (SH3TC2). Entre los logros alcanzados hay que reseñar los siguientes: a) confirmación de la participación de GDAP1 en la dinámica y distribución mitocondrial; b) demostración del papel de GDAP1 en la interacción mitocondria-retículo endoplásmico y el mecanismo SOCE de la homeostasis del calcio en la patogenia del déficit de GDAP1 (Pla-Martín et al. *Neurobiol Dis* 2013).
- Neurobiología y fisiopatología celular de la ataxia de Friedreich (FRDA) – Estudiamos la fisiopatología de la FRDA en un modelo de silenciamiento del gen FXN en la línea de neuroblastoma SH-SY5Y, y en el ratón transgénico YG8R (González-Cabo y Palau *J Neurochem* 2013). El resultado más relevante ha sido el establecimiento de la relación entre el déficit de frataxina y la senescencia celular (Bolinches-Amorós et al., *Front Cell Neurosci*, en prensa).

En resumen, los hitos del grupo se pueden resumir en: (I) nivel científico competitivo en el campo de las enfermedades neuromusculares, (II) cooperación con otros grupos del CIBERER (Spanish CMT Consortium), (III) capacidad de traslación clínica (Servicio de Genómica y Genética Traslacional del CIPF), y (IV) liderazgo internacional en el campo de la ER con participación en el EUCERD y proyectos europeos (EFACTS, EUCERD Joint Action, Orphanet).



PROGRAMA:
**Cáncer Hereditario y
Síndromes Relacionados**

Grupo U733

Integrantes

CONTRATADOS

García Giménez, José Luis
Seco Cervera, Marta*

ADSCRITOS

Markovic, Jelena
Rus Rus, Ariana Diana
Santángelo Magrini, Gustavo

Investigador Principal

Pallardó Calatayud, Federico



Contacto:

Universitat de València
Dept. Fisiología Facultat de Medicina.
Av/ Blasco Ibañez, 10. 46010 Valencia. Teléfono: (+34) 96 386 46 46
E.mail: Federico.v.pallardo@uv.es; j.luis.García@uv.es

Principales líneas de investigación

- Fisiopatología del estrés oxidativo en la anemia de Fanconi y en ataxia de Friedreich.
- Perfil oxidativo en fibroblastos de síndrome de Kindler.
- Regulación del ciclo celular en síndrome de Down.
- Bases epigenéticas en enfermedades raras.

Publicaciones científicas más relevantes

- GARCÍA-GIMÉNEZ JL, SECO-CERVERA M, AGUADO C, ROMÁ-MATEO C, DASÍ F, PRIEGO S, MARKOVIC J, KNECHT E, SANZ P, PALLARDÓ FV. Lafora disease fibroblasts exemplify the molecular interdependence between thioredoxin 1 and the proteasome in mammalian cells. *Free Radic Biol Med* 2013; 2013 Jul 9. [Epub ahead of print].
- PAGANO G, TALAMANCA AA, CASTELLO G, D'ISCHIA M, PALLARDÓ FV, PETROVIC S, PORTO B, TIANO L, ZATTERALE A. Bone marrow cell transcripts from Fanconi anaemia patients reveal in vivo alterations in mitochondrial, redox and DNA repair pathways. *Eur J Haematol* 2013; 2013 Aug. 91(2):141-51.
- SANDOVAL J, PEIRÓ-CHOVA L, PALLARDÓ FV, GARCÍA-GIMÉNEZ JL. Epigenetic biomarkers in laboratory diagnostics: emerging approaches and opportunities. *Expert Rev Mol Diagn* 2013; 2013 Jun. 13(5):457-71.
- PAGANO G, TALAMANCA AA, CASTELLO G, D'ISCHIA M, PALLARDÓ FV, PETROVIC S, PORTO B, TIANO L, ZATTERALE A. From clinical description to in vitro and animal studies, and backwards to patients: Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Fanconi anaemia. *Free Radic Biol Med* 2013; 2013 Jan 29. [Epub ahead of print].
- GARCÍA-GIMÉNEZ JL, OLASO G, HAKE S, BÖNISCH C, WIEDEMANN S, MARKOVIC J, DASÍ F, GIMENO A, PEREZ-QUILIS C, CAPDEVILA M, PALACIOS O, VINA J, PALLARDO F. Histone H3 glutathionylation in proliferating mammalian cells destabilizes nucleosomal structure. *Antioxid Redox Signal* 2013; 2013 Mar 31. [Epub ahead of print].

A destacar

- Premio Saving Live at Birth. USAID and Grand Challenges Canada. Washington, July 2013. Financiación del proyecto titulado "HIST-BIRTH: Innovative and rapid point-of-care histone test strips for early diagnosis of sepsis in pregnancy and childbirth", un proyecto internacional colaborativo entre la U733 (Universitat de València, Universitat Politècnica de València, International University of Kampala (Uganda) y la empresa Bioarray S.L).
- El Dr. José Luis García-Giménez es galardonado con el Premio Nacional de Jóvenes Emprendedores del INJUVE, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para constituir la Empresa Epidisease S.L. Un proyecto de empresa que pretende trasladar el conocimiento de las tecnologías existentes o de nuevo desarrollo para realizar análisis epigenéticos innovadores para la mejora de la salud.
- Organización del Curso de Formación especializada en la Escuela Valenciana de Estudios de la Salud para el personal sanitario de la Generalitat Valenciana. Curso de 28 horas titulado "Enfermedades raras: investigación, atención clínica y concienciación social" (Código: 31314601ª; DOGV: 6944 del 16.01.2013). Curso en el que han participado profesores pertenecientes al CIBERER, personal clínico de centros de referencia estatales para las ER, biobanco CIBERER y Orphanet.
- Financiación de proyectos de Investigación. Financiación del proyecto Estudio de miRNAs en pacientes de Ataxia de Friedreich. Implicaciones Diagnósticas y Terapéuticas: proyecto de Investigación en Salud-AES. ISCIII. PI12/22263. Investigador Principal: Federico V. Pallardó. Reconocimiento al Dr. José Luis García Giménez de la categoría de Investigador emergente del Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA y financiación de un proyecto emergente titulado "Identificación de histonas circulantes en plasmas de pacientes con Sepsis grave y shock séptico". Financiación de un proyecto de investigación por The European Society for Spin para el proyecto de investigación "Epigenetic Factors and Adolescent Idiopathic Scoliosis". Las muestras biológicas de los pacientes para todos estos estudios han sido depositadas en el CIBERER-Biobank y en el Biobanco INCLIVA.
- Aprobación de la creación del Máster en Enfermedades Raras (ADEIT-UV) para su puesta en marcha en 2014. Código.13721390.



PROGRAMA:
Medicina Genética

Grupo U734

Integrantes

CONTRATADOS

Alquézar Burillo, Carolina
Horrillo Ledesma, Angélica

ADSCRITOS

Fontela Casado, Tomás
García Arias-Salgado, Elena
Martín Requero, Ángeles
Sánchez Ayuso, Matilde

Investigador Principal

González Manchón, Consuelo



Contacto:

CIB, CSIC, Dep. de Medicina Celular y Molecular
C/ Ramiro de Maéztu, 9. 28040 Madrid.

Tel.: (+34) 91 837 31 12 · E.mail: cgmanchon@cib.csic.es

Website: <https://www.cib.csic.es/es/grupo.php?idgrupo=58>

<https://www.cib.csic.es/es/grupo.php?idgrupo=57>

Principales líneas de investigación

- Producción de modelos animales de la enfermedad X-linked hiper IgM. Preparación de ratones CD40L^{-/-} específicamente en plaquetas y/o células del endotelio vascular y análisis fenotípico comparativo con ratones CD40L^{-/-} totales.
- Bases moleculares de la hiperreactividad plaquetaria asociada a procesos trombóticos.
- Utilización de líneas linfoblásticas de pacientes de Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), demencia frontotemporal (asociada a mutaciones en progranulina), y de enfermos de Alzheimer para el estudio sistémico de los mecanismos de control de supervivencia/muerte celular, asociados a la neurodegeneración.
- Bases moleculares de síndromes hemorrágicos (tromboastenia de Glanzmann, síndrome de Bernard-Soulier, deficiencia de FXIII).
- Función del complejo GPIb-IX en la activación plaquetaria por trombina.
- Producción de modelos animales con ablación condicional del gen de la podocalixina en diversos tejidos.

Publicaciones científicas más relevantes

- N. ESTERAS, C. ALQUÉZAR, A. DE LA ENCARNACIÓN, A. VILLAREJO, F. BERMEJO-PAREJA, MARTÍN-REQUERO A. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24499616>. Calmodulin levels in blood cells as a potential biomarker of Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* (2013) 5(6):55.
- N. ESTERAS, C. ALQUÉZAR, E. BIALOPIOTROWICZ, F. BERMEJO-PAREJA, U. WOJDA, A. MARTÍN-REQUERO. Downregulation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 activity by Calmodulin KII modulates p21(Cip1) levels and survival of immortalized lymphocytes from Alzheimer's disease patients. *Neurobiol Aging* (2013) 34(4):1090-100.
- C. ALQUEZAR, N. ESTERAS, ANA DE LA ENCARNACIÓN, A. MARTÍN-REQUERO. Therapeutic Approaches for the treatment of frontotemporal lobar degeneration. *Current Topics in Pharmacology* (2013) Vol 17, 1, 85-101.
- FERNÁNDEZ D, HORRILLO A, ALQUEZAR C, GONZÁLEZ-MANCHÓN C, PARRILLA R, AYUSO MS [2013] Control of cell adhesion and migration by Podocalyxin. Implication of Rac1 and Cdc42. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2013) 432(2):302-7.

A destacar

Hemos completado el desarrollo y caracterización fenotípica de modelos murinos con ablación de CD40L específica de tejido. La anulación de CD40L en distintos estadios del desarrollo hematopoyético ha proporcionado información relevante sobre la etiopatogenia y manifestaciones clínicas de la hiper-IgM ligada al cromosoma-X (ORPHA69712), enfermedad rara debida a mutaciones del gen Cd40lg. La publicación de este trabajo nos ha permitido establecer interesantes colaboraciones con grupos extranjeros para el estudio de otros aspectos de la enfermedad.

Los estudios realizados en un modelo de ratón deficiente en podocalicina (Podxl) desarrollado en nuestro laboratorio han desvelado el papel de esta proteína en el control de la permeabilidad vascular e indican que estos animales representan una excelente herramienta para estudiar las vasculitis (ORPHA52759), grupo de enfermedades raras para las que no existe hasta la fecha ningún modelo animal modificado genéticamente, por lo que se está evaluando la patentabilidad de este modelo. Hemos demostrado que CDK6/pRb puede ser una nueva diana para el tratamiento de la demencia lobar frontotemporal (FTLD) asociada a la deficiencia de progranulina (PGRN). Dado que la expresión de CDK6 es regulada epigenéticamente, hemos evaluado el reposicionamiento de drogas, como inhibidores de histona deacetilasas, hacia el tratamiento de la FTLD.

Hemos descrito que el déficit de PGRN regula CDK6 mediante la alteración de la vía ERK1/2. El tratamiento con inhibidores de esta vía, Selmetunib y MEK162, utilizados actualmente en el tratamiento de algunos tumores, así como la restauración de los niveles de PGRN con SAHA o cloroquina, revierte los efectos causados por la deficiencia en PGRN, lo que sugiere que estas drogas podrían ser útiles para el tratamiento de la FTLD.

Hemos detectado alteraciones en los niveles de calmodulina en células periféricas y plasma de pacientes de Alzheimer, que podrían servir como biomarcador para el diagnóstico precoz de la EA.

PROYECTOS:

- SAF2011-28603 (2012-2014) IP: A. Martín Requero.
- XVI Convocatoria. Enfermedades raras. Fundación Ramón Areces (2012-2015) IP: A. Martín Requero.
- BFU2010-15237 (2011-2014) IP: C. González Manchón.



PROGRAMA:
**Medicina Pediátrica
y del Desarrollo**

Grupo U735

Integrantes

CONTRATADOS

Cuscó Martí, Ivon
Gutiérrez Arumi, Armand
Serra Juhé, Clara

ADSCRITOS

Antonell Boixader, Anna
Campuzano Uceda, Victoria
del Campo Casanelles, Miguel
Flores Peirats, Raquel
Palacios Verdú, María Gabriela
Pérez García, Debora
Rodríguez Santiago, Benjamín
Segura Puidemon, María
Serra Juhé, Clara

Investigador Principal

Pérez Jurado, Luis A.



Contacto:

DCEX, Universitat Pompeu Fabra
PRBB, C/ Dr. Aiguader, 88. 08003 Barcelona
Teléfono: (+34) 93 316 98 56
E.mail: luis.perez@upf.edu · Website: www.upf.edu/genetica

Principales líneas de investigación

- Elucidación de la base molecular y mecanismos patogénicos del síndrome de Williams (SW).
- Estudio de la plasticidad del genoma humano y susceptibilidad a enfermedad.
- Generación y análisis de modelos de ratón para el síndrome de Williams.
- Estudio de las bases genéticas del trastorno del espectro autista (TEA).
- Investigación clínica y terapéutica en genética médica: síndrome de Williams, síndrome de Marfan y conectivopatías, nuevos síndromes genómicos, autismo.
- Desarrollo y validación de tecnología de alto rendimiento para aplicaciones diagnósticas en genética médica.

Publicaciones científicas más relevantes

- TOMA C, HERVÁS A, TORRICO B, BALMAÑA N, SALGADO M, MARISTANY M, VILELLA E, AGUILERA F, OREJUELA C, CUSCÓ I, DEL CAMPO M, PÉREZ-JURADO LA, CABALLERO-ANDALUZ R, DE DIEGO-OTERO Y, PÉREZ-COSTILLAS L, RAMOS-QUIROGA JA, RIBASÉS M, BAYÉS M, CORMAND B. Analysis of two language-related genes in autism: a case-control association study of FOXP2 and CNTNAP2. *Psychiatr Res* 23: 82-5 (2013).
- MAKRYTHANASIS P, VAN BON B, STEEHOUWER M, RODRÍGUEZ-SANTIAGO B, SIMPSON M, DIAS P, ANDERLID B, ARTS P, BHAT M, AUGELLO B, BIAMINO E, BONGERS E, DEL CAMPO M, CORDEIRO I, CUETO-GONZÁLEZ A, CUSCÓ I, DESHPANDE C, FRYSSIRA E, IZATT L, FLORES R, GALÁN E, GENER B, GILISSEN C, GRANNE-MAN S, HOYER J, YNTEMA H, KETS C, KOOLEN D, MARCELIS C, MEDEIRA A, MICALE L, MOHAMMED S, DE MUNNIK S, NORDGREN A, PSONI S, REARDON W, REVENCU N, ROSCIOLI T, RUITERKAMP-VERSTEEG M, SANTOS H, SCHOUMANS J, SCHUURS-HOEIJMAKERS J, SILENGO M, TOLEDO L, VENDRELL T, VAN DER BURGT I, VAN LIER B, ZWEIER C, REYMOND A, TREMBATH R, PEREZ-JURADO L, DUPONT J, DE VRIES B, BRUNNER H, VELTMAN J, MERLA G, ANTONARAKIS S, HOISCHEN A. MLL2 mutation detection in 86 patients with Kabuki syndrome: a genotype-phenotype study. *Clin Genet*. 84(6):539-45 (2013).
- TOMA C, HERVÁS A, BALMAÑA N, SALGADO M, MARISTANY M, VILELLA E, AGUILERA F, OREJUELA C, CUSCÓ I, GALLASTEGUI F, PÉREZ-JURADO LA, CABALLERO-ANDALUZ R, DE DIEGO Y, GUZMÁN-ÁLAREZ G, RAMOS-QUIROGA J-A, RIBASÉS M, BAYÉS M, CORMAND B. Neurotransmitter systems and neurotrophic factors in autism: association study of 37 candidate genes suggests the involvement of DDC. *World J Bio Psych*. 14(7):516-27 (2013).
- SEGURA-PUIMEDON M, BORRALLERAS C, PÉREZ-JURADO LA, CAMPUZANO V. TFII-I regulates target genes in the PI-3K and TGF-beta signaling pathways through a novel DNA binding motif. *Gene* 25:527(2):529- 36 (2013).
- SAILANI MR, MAKRYTHANASIS P, VALSESIA A, SANTONI F, DEUTSCH S, POPADIN K, BOREL C, MIGLIAVACCA E, SHARP AJ, DURIAUX SAIL G, FALCONNET E, RABIONET K, SERRA JUHÉ C, VICARI S, LAUX D, GRATTAU Y, DEMBOUR G, MEGARBANE A, TOURAINE R, STORA S, KITSIOU S, FRYSSIRA H, CHATZISEVASTOU-LOUKIDOU C, KANAVAKIS E, MERLA G, BONNET D, PÉREZ-JURADO LA, ESTIVILL X, DELABAR JM, ANTONARAKIS SE. The complex SNP and CNV genetic architecture of the increased risk of congenital heart defects in Down syndrome. *Genome Res*. 23(9):1410-21 (2013).

A destacar

Además de mantener productividad en nuestras líneas de investigación estables, hemos desarrollado una línea innovadora para analizar nuevas inversiones cromosómicas que ha permitido una publicación reciente de alto impacto (AJHG, Mar 2014). El grupo ha obtenido financiación competitiva para tres nuevos proyectos de investigación: El primero permite consolidar de una línea de trabajo en inversiones cromosómicas como variantes de susceptibilidad a enfermedad germinal y somática (FIS PI13/02481); el segundo profundiza en las bases moleculares del autismo (FIS PI13/00823); y el tercero nos permitirá buscar fármacos para dos dianas concretas de los problemas médicos más relevantes en el síndrome de Williams-Beuren (Innopharma).

Además de diversas comunicaciones (orales y en pósters) en reuniones internacionales, incluyendo el premio Henning Anderson a la mejor comunicación en el congreso de la European Society for Pediatric Endocrinology (ESPE, Milán, 09-2013), hemos sido invitados como ponentes para la sesión plenaria del Annual Meeting of the European Cytogenetics Association, en Dublín (06-2013), en el Congreso de la Asociación Española de Genética Humana en Madrid (04-2013) (ambas sobre mosaicismo clonal detectable) y en el Meeting Human Genome Variation en Seul, Korea, (09-2013) (sobre inversiones). Las actividades de transferencia se han seguido canalizando a través de la spin-off qGenomics que ha desarrollado y comercializado nuevas herramientas diagnósticas incluyendo un método de estudio de portadores de enfermedades recesivas graves basado en NGS (para parejas prospectivas y programas de donación de gametos), así como para el estudio de neonatos con alteraciones bioquímicas en programas de cribado neonatal.

Con relación a la actividad de translación, hemos reinstaurado las consultas multidisciplinarias para enfermedades raras en el Hospital del Mar de Barcelona, acreditada por el departamento de Salud de la Generalitat de Cataluña como Unidad de Pericia Clínica (UEC) para enfermedades cognitivoconductuales de base genética.



PROGRAMA:
**Medicina Metabólica
Hereditaria**

Grupo U737

Integrantes

CONTRATADOS

Arias Dimas, Ángela Yasmina
Oreiro García, María Teresa*
Tort Escalé, Frederic

ADSCRITOS

Briones Godino, María Paz
Buján Murlá, Núria
Coll Rosell, María José
Couce Picó, M^a Luz
Fernández Sierra, Cristina
Ferrer Cortés, Xenia
García Villoria, Judit
Girós Blasco, María Luisa
Gort Mas, Laura
Lluch Mir, Montserrat
Macias Vidal, Judit
Matalonga Borrell, Leslie
Pàmols Ros, Teresa

Investigador Principal

Ribes, Antonia



Contacto:

Hospital Clínico
Servicio de Bioquímica y Genética Molecular
Sección de Errores Congénitos del Metabolismo-IBC
Edificio Helios III, planta baja, C/ Mejía Lequerica s/n. 08028 Barcelona
Teléfono: secretaría (+34) 93 227 56 72
E.mail: aribes@clinic.ub.es · Website: www.hospitalclinic.org

Principales líneas de investigación

- Enfermedades lisosomales y peroxisomales.
- Enfermedades del metabolismo intermediario y del metabolismo energético mitocondrial.
- Deficiencia cerebral de creatina. Búsqueda de nuevas terapias.
- Defectos de la glicosilación.
- Búsqueda de nuevos genes causantes de enfermedad.

Publicaciones científicas más relevantes

- FERRER-CORTÉS X, FONT A, BUJAN N, NAVARRO-SASTRE A, MATALONGA L, ARRANZ JA, RIUDOR E, DEL TORO M, GARCÍA-CAZORLA A, CAMPISTOL J, BRIONES P, RIBES A, TORT F. Protein expression profiles in patients carrying NFU1 mutations. Contribution to the pathophysiology of the disease. *J Inher Metab Dis*. 2013 Sep;36(5):841-847. IF: 4.05; 1er cuartil.
- TISCORNIA G, VIVAS EL, MATALONGA L, BERNIAKOVICH I, BARRAGÁN MONASTERIO M, EGUIZÁBAL C, GORT L, GONZÁLEZ F, ORTIZ MELLET C, GARCÍA FERNÁNDEZ JM, RIBES A, VEIGA A, IZPISUA BELMONTE JC. Neuronopathic Gaucher's disease: induced pluripotent stem cells for disease modelling and testing chaperone activity of small compounds. *Hum Mol Genet*. 2013 Feb 15;22(4):633-45. ; IF: 7.692; 1er decil.
- DELGADILLO V, O'CALLAGHAN MDEL M, GORT L, COLL MJ, PINEDA M. Natural history of Sanfilippo syndrome in Spain. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Dec 6;8:189. IF: 4.315; 1er cuartil.
- VAN DE KAMP JM, BETSALEL OT, MERCIMEK-MAHMUTOGLU S, ABULHOUL L, GRÜNEWALD S, ANSELM I, AZZOUZ H, BRATKOVIC D, DE BROUWER A, HAMEL B, KLEEFSTRA T, YNTEMA H, CAMPISTOL J, VILASECA MA, CHEILLAN D, D'HOOGHE M, DIOGO L, GARCÍA P, VALONGO C, FONSECA M, FRINTS S, WILCKEN B, VON DER HAAR S, MEIJERS-HEIJBOER HE, HOFSTEDE F, JOHNSON D, KANT SG, LION-FRANCOIS L, PITELET G, LONGO N, MAAT-KIEVIT JA, MONTEIRO JP, MUNNICH A, MUNTAU AC, NASSOGNE MC, OSAKA H, OUNAP K, PINARD JM, QUIJANO-ROY S, POGGENBURG I, POPLAWSKI N, ABDUL-RAHMAN O, RIBES A, ARIAS A, YAPLITO-LEE J, SCHULZE A, SCHWARTZ CE, SCHWENGER S, SOARES G, SZNAJER Y, VALAYANNOPOULOS V, VAN ESCH H, WALTZ S, WAMELINK MM, POWWELS PJ, ERRAMI A, VAN DER KNAAP MS, JAKOBS C, MANCINI GM, SALOMONS GS. Phenotype and genotype in 101 males with X-linked creatine transporter deficiency. *J Med Genet*. 2013 Jul;50(7):463-472; IF:6.365; 1er decil.
- TORT F, FERRER-CORTÉS X, THIÓ M, NAVARRO-SASTRE A, MATALONGA L, QUINTANA E, BUJAN N, ARIAS A, GARCÍA-VILLORIA J, ACQUAVIVA C, VIANEY-SABAN C, ARTUCH R, GARCÍA-CAZORLA A, BRIONES P, RIBES A. Mutations in the lipoyltransferase LIPT1 gene cause a fatal disease associated with a specific lipoylation defect of the 2-ketoacid dehydrogenase complexes. *Hum Mol Genet*. 2014 Apr 1;23(7):1907-15. doi: 10.1093/hmg/ddt585. Epub 2013 Nov 20. PMID: 24256811; IF: 7.692; 1er decil.

A destacar

RESULTADOS: Dentro de la línea de identificación de genes responsables de enfermedades metabólicas hereditarias cabe destacar la identificación del gen LIPT1 en un paciente con acidemia láctica. Hemos demostrado que la proteína correspondiente es la responsable de la transferencia de ácido lipoico a las subunidades E2 de las 2-oxo-deshidrogenasas mitocondriales, pero no a la subunidad H del cleavage de la glicina. Este hallazgo ha representado un nuevo hito en el conocimiento de la vía metabólica del ácido lipoico. Cabe destacar que este trabajo recibió el premio a la mejor comunicación oral en el 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism (ICIAM, Septiembre 2013).

PUBLICACIONES Y PROYECTOS: En 2013 se han realizado 20 publicaciones en revistas con factor de impacto tres de ellas en el primer decil y cuatro en el primer cuartil. Se han conseguido tres proyectos competitivos (1 FIS y 2 Europeos) y un contrato con Biomarin Ltd **TRASLACIÓN;** El logro más importante ha sido la ampliación del cribado neonatal a 22 enfermedades para todos los recién nacidos de Catalunya. A este programa se ha incorporado Aleix Navarro-Sastre, que desde 2006 era contratado CIBERER, habiendo realizado su formación tanto pre- como -postdoctoral en nuestro grupo.

TRANSFERENCIA: Hemos realizado una patente a cerca de un compuesto que actúa promoviendo la exocitosis lisosomal.

- **Título:** Exocytosis activating compounds **Inventores:** JOSEP FARRERA-SINFREU, LESLIE MATALONGA BORREL, LAURA GORT MAS, ROBERTO PASCUAL MARTÍNEZ, ANTONIO FERRER MONTEIL, ANTONIA RIBES RUBIÓ, BERTA PONSATI OBIOLS. Nº de solicitud: EP13382541.4 País prioridad: Europa. Fecha prioridad: 23/12/2013. Entidad titular: BCN PEPTIDES, S.A.

INTERNACIONALIZACIÓN: Organización del 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism (ICIAM, Barcelona, Septiembre 2013). La IP del grupo ha sido copresidente del congreso y todo el grupo ha formado parte del comité organizador local.



PROGRAMA:
Medicina Genética

Grupo U738

Integrantes

CONTRATADOS

Pinto García, Sheila
Ruiz Sánchez, Ángela Olimpia

ADSCRITOS

Criado García, Olga
Durán Trio, Lara
Gayarre Navarro, Javier
Navarro Fdez.-Balbuena, Carmen
Tortajada Alonso, Agustín

Investigador Principal

Rodríguez de Córdoba, Santiago



Contacto:

Centro de Investigaciones Biológicas (CIB)
Medicina Celular y Molecular.
C/ Ramiro de Maeztu, 9. 28040 Madrid · Tel.: (+34) 91 837 31 12
E.mail: srdecordoba@cib.csic.es
<http://www.cib.csic.es/es/grupo.php?idgrupo=21>

Principales líneas de investigación

- Diagnóstico molecular y caracterización de mecanismos patogénicos en patologías asociadas con desregulación del sistema del complemento.
- Bases moleculares de la enfermedad de Lafora.
- Modelos animales de enfermedad y desarrollo de estrategias terapéuticas.

Publicaciones científicas más relevantes

- ALCORLO M., TORTAJADA A., RODRÍGUEZ DE CÓRDOBA S. AND LLORCA O. Structural basis for the stabilization of the complement alternative pathway C3 convertase by properdin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 110:13504-9 (2013).
- PICKERING MC., D'AGATI VD., NESTER C., SMITH RJ., HAAS M., APPEL GB., ALPERS CE., BAJEMA IM., BEDROSIAN C., BRAUN M., DOYLE M., FAKHOURI F., FERVENZA FC., FOGO AB., FRÉMEAUX-BACCHI V., GALE DP., GOICOECHEA DE JORGE E., GRIFFIN G., HARRIS CL., HOLERS VM., JOHNSON S., LAVIN PJ., MEDJERAL-THOMAS N., MORGAN BP., NOEL LH., PETERS DK., RODRÍGUEZ DE CÓRDOBA S., SERVAIS A., SETHI S., SONG WC., TAMBURINI P., THURMAN JM., ZAVROS M. and Cook HT. C3 Glomerulopathy: consensus report. *Kidney International*. 84:1079-89 (2013).
- TORTAJADA A., YÉBENES H., ABARRATEGUI-GARRIDO C., ANTER J., GARCÍA-FERNÁNDEZ JM., MARTÍNEZ-BARRICARTE R., ALBA-DOMÍNGUEZ M., MALIK TH., BEDOYA R., CABRERA PÉREZ R., LÓPEZ TRASCASA M., PICKERING MC., HARRIS CL., SÁNCHEZ-CORRAL P., LLORCA O. AND RODRÍGUEZ DE CÓRDOBA S. C3 glomerulopathy-associated CFHR1 mutation alters FHR oligomerization and complement regulation. *J Clin Invest*. 123:2434-2446 (2013).
- BRESIN E., RURALI E., CAPRIOLI J., SANCHEZ-CORRAL P., FREMEAUX-BACCHI V., RODRÍGUEZ DE CÓRDOBA S., PINTO S., GOODSHIP TH., ALBERTI M., RIBES D., VALOTI E., REMUZZI G., NORIS M.; on behalf of the European Working Party on Complement Genetics in Renal Diseases. Combined complement gene mutations in atypical hemolytic uremic syndrome influence clinical phenotype. *J Am Soc Nephrol* 24:475-486 (2013).
- CAMPISTOL JM., ARIAS M., ARICETA G., BLASCO M., ESPINOSA M., GRINYÓ JM., PRAGA M., TORRA R., VILALTA R. AND RODRÍGUEZ DE CÓRDOBA S. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document (Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso) *Nefrología* 33:27-45 (2013).

A destacar

Dentro de la actividad investigadora básica del grupo, durante 2013 hemos profundizado en el conocimiento de los mecanismos patogénicos de enfermedades raras asociadas con desregulación del complemento describiendo, en un trabajo publicado en PNAS, como la proteína properdina estabiliza la convertasa del C3 de la vía alternativa y en otro, publicado en JCI, cual es el papel que juegan las proteínas relacionadas con factor H (FHRs) en la glomerulopatía-C3. La relevancia de este último trabajo ha merecido un artículo editorial resaltando su importancia, tanto clínica como básica.

En paralelo, hemos continuado nuestra actividad investigadora sobre las bases moleculares de la Enfermedad de Lafora utilizando modelos animales, obteniendo resultados que delimitan los factores etipatogénicos a un defecto en los mecanismos de proteólisis intracelular. El trabajo con estos resultados, aceptado para su publicación en *Brain* el 2 de Noviembre de 2013, será publicado en 2014 e irá acompañado de un artículo editorial resaltando su importancia.

El grupo ha desarrollado también una intensa actividad traslacional diseñando e implementando la utilización de paneles para el cribado NGS de genes asociados con patologías raras relacionadas con el Complemento. Además, ha participado en la generación de guías clínicas para el diagnóstico de estas patologías y continuado la gestión del registro de pacientes con aHUS y C3G mediante la constitución de un grupo de trabajo en complemento y patología renal con la participación de investigadores clínicos y básicos.

En cuanto a transferencia de tecnología hemos continuado nuestra actividad en el desarrollo de terapias con potencial aplicación en enfermedades raras relacionadas con la desregulación del complemento, generando una batería de anticuerpos monoclonales con actividad inhibitoria del complemento. Un resultado de esta actividad ha sido la generación de una patente para proteger un anticuerpo anti factor B humano que inhibe eficazmente la activación del complemento por la vía alternativa.



PROGRAMA:
**Medicina Metabólica
Hereditaria**

Grupo U739

Integrantes

CONTRATADOS

de Cima Martín, Sergio
Gougéard, Nadine

ADSCRITOS

Barcelona Andrés, Belén
Cervera Miralles, Francisco Javier
Fernández Murga, María Leonor
Llácer Guerri, José Luis
Marco Marín, Clara
Marina Moreno, Alberto
Polo Ilacqua, Luis Mariano
Sancho Vaello, Enea

Investigador Principal

Rubio Zamora, Vicente



Contacto:

CSIC/Instituto de Biomedicina de Valencia
C/ Jaime Roig 11 · Teléfono: (+34) 96 339 17 72
E.mail: rubio@ibv.csic.es
<http://www3.ibv.csic.es/index.php/es/investigacion/genomica/uee>

Principales líneas de investigación

- Enzimopatías del ciclo de la urea.
- Biología estructural de las hiperamoniemias congénitas.
- Biología estructural de las enfermedades raras.

Publicaciones científicas más relevantes

- DIEZ-FERNÁNDEZ C, MARTÍNEZ AI, PEKKALA S, BARCELONA B, PÉREZ-ARELLANO I, GUADALAJARA AM, SUMMAR M, CERVERA J, RUBIO V. Molecular characterization of carbamoyl-phosphate synthetase (CPS1) deficiency using human recombinant CPS1 as a key tool. *Hum Mutat.* 2013 Aug;34(8):1149-59.
- VITORIA I, DALMAU J, RIBES C, RAUSELL D, GARCÍA AM, LÓPEZ-MONTIEL J, RUBIO V. Citrin deficiency in a Romanian child living in Spain highlights the worldwide distribution of this defect and illustrates the value of nutritional therapy. *Mol Genet Metab.* 2013 Sep-Oct;110(1-2):181-183.
- GOZALBO-ROVIRA R, RODRÍGUEZ-DÍAZ J, SAUS J, CERVERA J. Precise mapping of the Goodpasture epitope(s) using phage display, site-directed mutagenesis, and surface plasmon resonance. *Kidney Int.* 2013 Mar;83(3):438-445.
- GALLEGO DEL SOL F, MARINA A. Structural basis of Rap phosphatase inhibition by Phr peptides. *PLoS Biol.* 2013;11(3):e1001511.
- TORMO-MÁS MÁ, DONDERIS J, GARCÍA-CABALLER M, ALT A, MIR-SANCHIS I, MARINA A, PENADÉS JR. Phage dUTPases control transfer of virulence genes by a proto-oncogenic G protein-like mechanism. *Mol Cell.* 2013 Mar 7;49(5):947-58.

A destacar

El grupo, financiado con dos proyectos del Plan Nacional, dos de la Generalitat Valenciana, uno de la Fundación Alicia Koplowitz, y participante en dos proyectos europeos (E-IMD/DG-SANCO; y red Marie Curie), ha publicado nueve trabajos en revistas internacionales, desarrollando el primer sistema de expresión in vitro de carbamil fostato sintetasa humana (CPS1), lo que permite valorar la patogenicidad de mutaciones encontradas en el déficit de CPS1; describiendo (con el Hospital La Fe) el primer caso en España de déficit de citrina, rarísimo en occidente, demostrando la eficacia del tratamiento hiperproteico, opuesto al de los demás déficits del ciclo de la urea, resaltando la necesidad de estar alerta; identificando el epitopo diana en el síndrome autoagresivo raro enfermedad de Goodpasture, como base para desarrollar fármacos para este síndrome; y caracterizando estructuralmente sistemas de señalización tales como uno nuevo basado en pluriempleo de la enzima dUTPasa. Estos sistemas tiene implicaciones para proteínas de cáncer colorectal hereditario no polipósico y para tratamiento antibacteriano (valioso en fibrosis quística).

Con otros dos grupos CIBERER y los consorcios UCD y E-IMD (americano y europeo) co-organizamos el 4th international Symposium on Urea Cycle Disorders (Barcelona, 1-3 Septiembre, 2013) e impartimos en él una ponencia oral; llevamos tres paneles al International Congress of Inherited Errors of Metabolism (ICIEM2013). V.Rubio fue profesor del SHARE Symposium (Amsterdam; Orphan Europe) para formación en hiperamoniemia. Coautor de dos capítulos del libro "Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias" (Sanjurjo/Balldellou/Ugarte eds; editorial Ergon) y, con J.Häberle, del capítulo "Hyperammonemias and related disorders" del "Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases" (Blau/Duran/Gibson/Dionisi-Vici,eds.; de Springer). Ambos libros aparecerán en 2014. La European Guideline on Urea Cycle Diseases (2012) de la que fue coautor basa la guía para profesionales y los panfletos para pacientes (en cuya versión española colaboró el grupo) que aparecen en la página de E-IMD (www.e-imd.org).



PROGRAMA:
**Medicina Metabólica
Hereditaria**

Grupo U740

Integrantes

CONTRATADOS

Rodríguez Rodríguez, Bárbara

ADSCRITOS

Arnau Díaz-Llanos, María Rosa
Lorenzo Sellares, Víctor
Santana Rodríguez, Alfredo

Investigador Principal

Salido Ruiz, Eduardo



Contacto:

Hospital Universitario Canarias
Serv. Anatomía Patológica, Facultad de Medicina,
C/ Ofra, s/n. 38320 La Laguna. Tenerife · Teléfono: (+34) 922 679 731
E.mail: esalido@ull.es

Principales líneas de investigación

- Trastornos congénitos del metabolismo.
- Enfermedades renales hereditarias.

Publicaciones científicas más relevantes

- GARCÍA-GÓMEZ S, REYES A, MARTÍNEZ-JIMÉNEZ MI, CHOCHRÓN ES, MOURÓN S, TERRADOS G, POWELL C, SALIDO E, MÉNDEZ J, HOLT IJ, BLANCO L. PrimPol, an archaic primase/polymerase operating in human cells. *Mol Cell*. 2013 Nov 21;52(4):541-53. doi: 10.1016/j.molcel.2013.09.025. Epub 2013 Oct 24. PubMed PMID: 24207056; PubMed Central PMCID: PMC3899013.
- MESA-TORRES N, FABELO-ROSA I, RIVEROL D, YUNTA C, ALBERT A, SALIDO E, PEY AL. The role of protein denaturation energetics and molecular chaperones in the aggregation and mistargeting of mutants causing primary hyperoxaluria type I. *PLoS One*. 2013 Aug 27;8(8):e71963. doi: 10.1371/journal.pone.0071963. eCollection 2013. PubMed PMID: 24205397; PubMed Central PMCID: PMC3796444.
- PEY AL, ALBERT A, SALIDO E. Protein homeostasis defects of alanine-glyoxylate amino-transferase: new therapeutic strategies in primary hyperoxaluria type I. *Biomed Res Int*. 2013;2013:687658. doi: 10.1155/2013/687658. Epub 2013 Jul 16. Review. PubMed PMID: 23956997; PubMed Central PMCID: PMC3730394.
- HERNÁNDEZ-GUERRA M, DE GANZO ZA, GONZÁLEZ-MÉNDEZ Y, SALIDO E, ABREU P, MORENO M, FELIPE V, ABRANTE B, QUINTERO E. Chronic intermittent hypoxia aggravates intrahepatic endothelial dysfunction in cirrhotic rats. *Hepatology*. 2013 Apr;57(4):1564-74. doi: 10.1002/hep.26152. PubMed PMID: 23174804.
- BECK BB, BAASNER A, BUESCHER A, HABBIG S, REINTJES N, KEMPER MJ, SIKORA P, MACHE C, POHL M, STAHL M, TOENSHOFF B, PAPE L, FEHRENBACH H, JACOB DE, GROHE B, WOLF MT, NÜRNBERG G, YIGIT G, SALIDO EC, HOPPE B. Novel findings in patients with primary hyperoxaluria type III and implications for advanced molecular testing strategies. *Eur J Hum Genet*. 2013 Feb;21(2):162-72. doi: 10.1038/ejhg.2012.139. Epub 2012 Jul 11. PubMed PMID: 22781098.

A destacar

Somos un grupo pequeño, muy centrado en un único tema: los errores innatos del metabolismo del glioxilato, financiado por un único proyecto: SAF2011 - 23933.

Nuestras aportaciones más relevantes han sido en terapias moleculares para la hiperoxaluria primaria (PH), utilizando modelos de ratones desarrollados por nosotros. También hemos usado nuestra experiencia en patología experimental en fructíferas colaboraciones con otros grupos que trabajan en las polimerasas de ADN y la enfermedad hepática crónica. Durante 2013, hemos logrado un entendimiento más profundo de los defectos de la homeostasis de proteínas que participan en la PH tipo I como base para estrategias terapéuticas racionales con pharmacochaperones. También hemos probado el potencial de la terapia celular como una solución puente para pacientes con alto riesgo de muerte debido a hiperoxaluria primaria. Además, hemos desarrollado nuevos modelos de ratón para identificar blancos seguros y eficaces para la terapia de reducción de sustrato en el PH.

También somos un centro de referencia nacional y en parte internacional (América Latina y el Norte de África) para el diagnóstico y asesoramiento clínico de los errores innatos del metabolismo glioxilato. Durante 2013, hemos diagnosticado y/o asesorado en 16 casos clínicos de estas enfermedades raras.

Servimos en los comités internacionales para el estudio de la PH, incluyendo el panel de asesoramiento científico de asociaciones de pacientes, como la Oxalosis and Hyperoxaluria Foundation Oxalosis y la Asociación Española para el Estudio de las Glucogenosis.



PROGRAMA:
**Medicina Metabólica
Hereditaria**

Grupo U741

Integrantes

CONTRATADOS

Pino Ángeles, Almudena
Rodríguez López, Rocío

ADSCRITOS

Abrighach, Hicham
Fajardo Paredes, Ignacio
García Faroldi, Gianni
García Ranea, Juan Antonio
Medina Torres, Miguel Ángel
Reyes Palomares, Armando
Rodríguez Quesada, Ana María
Urdiales Ruiz, José Luis
Vilas García, Javier

Investigador Principal

Sánchez Jiménez, Francisca Ma



Contacto:

Universidad de Málaga.
Biología Molecular y Bioquímica.
Campus de Teatinos, s/n. 29071 Málaga.
E.mail: kika@uma.es
Website: www.bmbq.uma.es/procel

Principales líneas de investigación

- Desarrollo de herramientas biocomputacionales para la captura automatizada de información biológica.
- Modelización de redes metabólicas, y de estructura y dinámica de macromoléculas.
- Aproximaciones genómicas y proteómicas.
- Búsqueda y caracterización de moduladores de angiogénesis.

Publicaciones científicas más relevantes

- ALFONSO P, ANDREU V, PINO-ANGELES A, MOYA-GARCÍA AA, GARCÍA-MORENO MI, RODRÍGUEZ-REY JC, SÁNCHEZ-JIMÉNEZ F, POCOVÍ M, ORTIZ MELLET C, GARCÍA FERNÁNDEZ JM, GIRALDO P. Bicyclic derivatives of L-idoñojirimycin as pharmacological chaperones for neuronopathic forms of Gaucher disease. *ChemBiochem*. 2013 May 27;14(8):943-9. doi: 10.1002/cbic.201200708. PMID: 23606264.
- GARCÍA-CABALLERO M, MARÍ-BECCA M, CAÑEDO L, MEDINA MÁ, QUESADA AR. Toluquinol, a marine fungus metabolite, is a new angiosuppressor that interferes with the Akt pathway. *Biochem Pharmacol*. 2013 Jun 15;85(12):1727-40. PMID: 23603293.
- MOYA-GARCÍA AA, RANEA JA. Insights into polypharmacology from drug-domain associations. *Bioinformatics*. 2013 Aug 15;29(16):1934-7. doi: 10.1093/bioinformatics/btt321. PMID: 23740740.
- REYES-PALOMARES A, RODRÍGUEZ-LÓPEZ R, RANEA JA, SÁNCHEZ JIMÉNEZ F, MEDINA MA. Global analysis of the human pathophenotypic similarity gene network merges disease module components. *PLoS One*. 2013;8(2):e56653. doi: 10.1371/journal.pone.0056653. PMID: 23437198.
- SÁNCHEZ-JIMÉNEZ F, RUIZ-PÉREZ MV, URDIALES JL, MEDINA MA. Pharmacological potential of biogenic amine-polyamine interactions beyond neurotransmission. *Br J Pharmacol*. 2013 Sep;170(1):4-16. doi: 10.1111/bph.12109. PMID: 23347064.

A destacar

La U741 CIBERER forma parte del Área de Medicina Metabólica Hereditaria y de la Plataforma BIER. En colaboraciones intramurales (U741-U752) destacamos la publicación *ChemBiochem* (2013) sobre el desarrollo de una chaperona farmacológica contra la enfermedad de Gaucher, previamente patentada. Como miembros BIER hemos desarrollado la herramienta PhenUMA (www.phenuma.uma.es) para la construcción de redes de interacción genes-fenotipos-enfermedades, que está ayudando a diversos grupos intraCIBERER y externos tanto básicos como clínicos. Sus autores han recibido un premio de la Junta de Andalucía por este desarrollo. En relación a estas dos facetas hemos participado en diversas reuniones y jornadas científicas y organizamos unas jornadas tutoriales de uso de PhenUMA.

En 2013 se han publicado 13 artículos en revistas científicas con índice de impacto medio superior a 4, la mayor parte de ellas de primer cuartil en áreas relacionadas con la Biomedicina y contenidos relacionados con enfermedades raras. Se han generado dos patentes europeas con fecha de prioridad de 2013, EP13382130.6 y EP13382284.1 en explotación por las empresas Instituto Biomar S.A., y Drugs Discovery S.L., respectivamente. Ambas protegen compuestos potencialmente moduladores de angiogénesis.

El grupo mantiene activos 3 proyectos de excelencia regionales, otros 3 del Plan Nacional (en su mayoría incluyen objetivos específicos sobre enfermedades raras), 2 redes europeas, y 2 contratos con empresas (ambos relacionados con las enfermedades raras).

Se han concluido dos Tesis Doctorales de dos miembros del grupo (Melisa García-Caballero y María Victoria Ruiz-Pérez). En ambos casos los resultados son útiles para enfermedades raras relacionadas con la angiogénesis y tumores raros.

Los resultados se han presentado en más de 10 congresos científicos (más de 5 ponencias internacionales). Además, se ha participado en varias jornadas/actividades de formación y difusión sobre la utilidad de la tecnología de la Biología de Sistemas en el campo de enfermedades raras.



PROGRAMA:
Medicina Genética

Grupo U742

Integrantes

CONTRATADOS

Ballester Méndez, M^a Inmaculada*
García Gimeno, M^a Adelaida
Heredia Pérez, Miguel
Romá Mateo, Carlos*

ADSCRITOS

Berthier, Arnaud
García Haro, Luisa

Investigador Principal

Sanz Bigorra, Pascual



Contacto:

Instituto de Biomedicina de Valencia, CSIC.
C/ Jaime Roig, 11. 46010 Valencia.
Teléfono: (+34) 96 339 17 79
E.mail: sanz@ibv.csic.es
Website: <http://www.ibv.csic.es/usn/usn-index.php>

Principales líneas de investigación

- Bases moleculares de la enfermedad de Lafora.
- Mecanismos moleculares de la acción de laforina y malina.
- Implicación de la kinasa activada por AMP (AMPK) en la regulación metabólica.
- Implicación de la fosfatasa de tipo PP1 en regulación metabólica.
- Estructura-función de glucokinasa y su repercusión en la regulación metabólica.

Publicaciones científicas más relevantes

- GENTRY, M.S., ROMÁ-MATEO, C., SANZ, P. "Laforin, a protein with many faces: glucan phosphatase, adaptor protein, et alii". FEBS Journal, 280, 525-537 (2013).
- RUBIO-VILLENNA, C., GARCÍA-GIMENO, M.A. AND SANZ, P. "Glycogenic activity of R6, a protein phosphatase 1 regulatory subunit, is modulated by the laforin-malin complex". Int. J. Biochem. Cell Biol. 45, 1479-1488 (2013).
- RUBIO, T., VERNIA, S. AND SANZ, P. "Sumoylation of AMPKb2 subunit enhances AMP-activated protein kinase activity". Mol. Biol. Cell. 24, 1801-1811 (2013).
- SANCHEZ-MARTÍN, P., RATHTHAGALA, M., BRIDGES, TM., HUSODO, S., GENTRY, M.S., SANZ, P. AND ROMA-MATEO, C. "Dimerization of the glucan phosphatase laforin requires the participation of Cystein 329". PLoS ONE. 8, e69523 (2013).
- GARCÍA-GIMENEZ, J.L., SECO-CERVERA, M., AGUADO, C., ROMÁ-MATEO, C., DASI, F., PRIEGO, S., MARKOVIC, J., KNECHT, E., SANZ, P., PALLARDÓ, F.V. "Lafora disease fibroblasts exemplify the molecular interdependence between thioredoxin 1 and the proteasome in mammalian cells. Free Rad. Biol. Med. 65, 347-359 (2013).

A destacar

- Se ha comprobado que el residuo Cys329 es esencial para la dimerización de la laforina. La ausencia del mismo por mutación (C329S) o por delección (C329X) conduce a una forma de laforina que es incapaz de dimerizar. Estos resultados abren las puertas para el estudio del papel de la dimerización en la actividad fisiológica de la laforina [Sanchez-Martín et al., PLoS ONE 8, e69523 (2013)].
- Hemos identificado a la subunidad reguladora R6 (PPP1R3D) de la protein fosfatasa PP1 como un nuevo sustrato del complejo laforina-malina. La acción del complejo produce la ubiquitinación de R6 por adición de ubiquitinas enlazadas por K63, lo que reduce su capacidad glucogénica [Rubio-Villena et al., Int. J. Biochem. Cell. Biol. 45, 1479-1488 (2013)].
- Hemos observado que en modelos celulares deficientes en laforina se detectan niveles inferiores de Trx1, lo que apunta a un posible déficit en las condiciones de oxido-reducción en los pacientes con enfermedad de Lafora [García-Gimenez, et al., Free Rad. Biol. Med. 65, 347-359 (2013)].
- Hemos observado que la subunidad AMPKbeta es capaz de sumoilarse por acción de la E3-SUMO ligasa PIASy. Esta sumoilación específica de la isoforma beta2, estando ausente en la isoforma beta1. Esta modificación aumenta la actividad kinasa del complejo trimérico AMPK e impide la ubiquitinación del mismo por E3-ubiquitin ligasas [Rubio et al., Mol Biol Cell. 24, 1801-1811 (2013)].

Además, me gustaría destacar la presentación de nuestro trabajo en forma de conferencia invitada en congresos internacionales:

- First European workshop on AMPK, Maastricht (The Netherlands). Title: The progressive myoclonus epilepsy of the Lafora type defines novel functions for AMPK".
- International Workshop VLC/CAMPUS on intracellular protein degradation in neurodegenerative diseases, Valencia (Spain). Title: "Lafora disease, more than just a glycogen related disorder".



PROGRAMA:
Medicina Mitocondrial

Grupo U743

Integrantes

CONTRATADOS

Amigo de la Huerga, Ignacio
Martínez Valero, Paula*

ADSCRITOS

Contreras Balsa, Laura
Del Arco Martínez, Araceli
Pardo Merino, Beatriz
Traba Domínguez, Javier

Investigador Principal

Satrústegui Gil-Delgado, Jorgina



Contacto:

Dpto. de Biología Molecular, Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" (CBMSO) CSIC-UAM, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid. · C/ Nicolás Cabrera, 1 Campus Cantoblanco, Madrid. · Tel.: (+34) 91 196 46 21
E.mail: jsatrustegui@cbm.csic.es; jorgina.satrustegui@uam.es

Principales líneas de investigación

- Hipomielinización Global Cerebral. Mecanismos patológicos de esa enfermedad causada por mutaciones en aralar/AGC1 mediante el estudio de ratones deficientes en AGC1. Consecuencias en mielinización, formación de N-acetil aspartato cerebral, síntesis de glutamato y glutamina gliales. Implicación de aralar/AGC1 en otras enfermedades que cursen con disminuciones en NAA cerebral.
- Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. Alteraciones en mecanismos de señalización de calcio, particularmente, señalización a la mitocondria, en CMT causada por mutaciones en GDAP1 y MFN2.
- Patología mitocondrial: 1) posible implicación de mutaciones en SCaMCs en enfermedades mitocondriales que cursen con deleciones en DNAmít y posible oftalmoplegia, 2) posible implicación de mutaciones en SCaMC-3 en enfermedades que cursen con deleción o depleción de mtDNA hepático pero no muscular.
- Regulación de la señalización por calcio a la mitocondria y de la captura de calcio por la mitocondria. Papel del uniportador de calcio y de los transportadores mitocondriales regulados por calcio Aralar/AGC1 y SCaMCs. Papel de estos transportadores en la desregulación de calcio mitocondrial, mecanismos implicados en patología humana.
- Mecanismos de regulación de la fosforilación oxidativa específicos de tejido.
- Señalización retrógrada mitocondria a núcleo como posible diana en patologías mitocondriales.

Publicaciones científicas más relevantes

- LLORENTE-FOLCH I, SAHÚN I, CONTRERAS L, CASAREJOS MJ, GRAU JM, SAHEKI T, MENA MA, SATRÚSTEGUI J, DIERSSEN M, PARDO B. (2013) AGC1-malate aspartate shuttle activity is critical for dopamine handling in the nigrostriatal pathway. *J. Neurochem.* 124:347-62.
- AMIGO I, TRABA J, GONZÁLEZ-BARROSO MM, RUEDA CB, FERNÁNDEZ M, RIAL E, SÁNCHEZ A, SATRÚSTEGUI J, DEL ARCO A. (2013) Glucagon regulation of oxidative phosphorylation requires an increase in matrix adenine nucleotide content through Ca²⁺ activation of the mitochondrial ATP-Mg/Pi carrier S_{Ca}MC-3. *J Biol Chem.* 288: 7791-802.
- LLORENTE-FOLCH I, RUEDA CB, AMIGO I, DEL ARCO A, SAHEKI T, PARDO B, SATRÚSTEGUI J. (2013) Calcium-regulation of mitochondrial respiration maintains ATP homeostasis and requires ARALAR/AGC1-malate aspartate shuttle in intact cortical neurons. *J. Neurosci.* 33:13957-71.
- DU J, CLEGHORN W, CONTRERAS L, LINTON JD, CHAN GC, CHERTOV AO, SAHEKI T, GOVINDARAJU V, SADILEK M, SATRÚSTEGUI J, HURLEY JB. (2013) Cytosolic reducing power preserves glutamate in retina. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*110:18501-6.
- PLA-MARTÍN D, RUEDA CB, ESTELA A, SÁNCHEZ-PIRIS M, GONZÁLEZ-SÁNCHEZ P, TRABA J, DE LA FUENTE S, SCORRANO L, RENAU-PIQUERAS J, ALVAREZ J, SATRÚSTEGUI J, PALAU F. (2013) Silencing of the Charcot-Marie-Tooth disease-associated gene GDAP1 induces abnormal mitochondrial distribution and affects Ca²⁺ homeostasis by reducing store-operated Ca²⁺ entry. *Neurobiol Dis.* 55:140-51.

A destacar

- La unidad se ha adscrito al Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz (Julio 2013), obteniendo un contrato de investigación.
- Se han producido avances en la comprensión del papel de los transportadores mitocondriales dependientes de Ca²⁺ en la señalización del calcio a la mitocondria y la regulación de los niveles de glutamato en tejido nervioso, y en el papel de GDAP1 en CMT.
- Se ha determinado que el transportador de ATP-Mg/Pi, S_{Ca}MC-3/Slc25a23 participa en la respuesta hepática al glucagon (Amigo et al., JBC) transportando adenín-nucleótidos a la matriz, permisivo para aumentar la capacidad respiratoria del hígado.
- Se ha establecido el papel del calcio como regulador de la respiración en neuronas intactas, independiente de su efecto en el consumo de ATP, y la contribución relativa de S_{Ca}MC-3 y Aralar/AGC1/Slc25a12 en la regulación de la respiración y el mantenimiento del ATP celular en respuesta a distintas tasas de trabajo (Llorente-Folch et al., *J. Neurosc.*).
- Se han desarrollado métodos para valorar la estimulación de la actividad respiratoria por agonistas en células intactas; sondas, químicas o proteicas, para medir ATP y Ca²⁺ mitocondrial y citosólico y Na⁺ citosólico, utilizados en el estudio de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth causada por mutaciones en GDAP1 (con unidad F. Palau), desvelando que la falta de GDAP1 provoca alteraciones en la distribución mitocondrial y SOCE "Store-Opered Calcium Entry" (Pla-Martín et al., *Neurobiol Dis*).
- En colaboración con James Hurley (Univ. Washington) se ha usado metabolómica (cromatografía de gases/ espectroscopía de masas y marcaje con ¹³C) para el estudio del papel de Aralar/AGC1/Slc25a12 en el tráfico intra- e intercelular de aminoácidos y en la síntesis de glutamina, encontrándose que, en retina, la vía Aralar/AGC1-lanzadera de NADH de aspartato/malato, protege al glutamato celular de su oxidación en la mitocondria (Du et al., *PNAS*).



PROGRAMA:
Medicina Genética

Grupo U744

Integrantes

CONTRATADOS

Guerrero López, Rosa

ADSCRITOS

Álvarez-Linera Prado, Juan
González Giráldez, Beatriz
Marinas Alejo, Ainhoa
Ortega Moreno, Laura
Sánchez Elexpuru, Gentzane
Sánchez García, Marina

Investigador Principal

Serratoso Fernández, José M.



Contacto:

IIS-Fundación Jiménez Díaz
Avda Reyes Católicos, 2. 28040 Madrid
Teléfono: (+34) 91 550 48 00
E.mail: joseserratoso@me.com

Principales líneas de investigación

- Estudio clínico y molecular de las epilepsias genéticas raras, bases moleculares de la epilepsia mioclónica de Lafora.

Publicaciones científicas más relevantes

- DIBBENS LM, DE VRIES B, DONATELLO S, HERON SE, HODGSON BL, CHINTAWAR S, CROMPTON DE, HUGHES JN, BELLOWS ST, KLEIN KM, CALLENBACH PM, CORBETT MA, GARDNER AE, KIVITY S, IONA X, REGAN BM, WELLER CM, CRIMMINS D, O'BRIEN TJ, GUERRERO-LÓPEZ R, MULLEY JC, DUBEAU F, LICCHETTA L, BISULLI F, COSSETTE P, THOMAS PQ, GEZC J, SERRATOSA J, BROUWER OF, ANDERMANN F, ANDERMANN E, VAN DEN MAAGDENBERG AM, PANDOLFO M, BERKOVIC SF, SCHEFFER IE. Mutations in DEPDC5 cause familial focal epilepsy with variable foci. *Nat Genet* 2013 May;45(5):546-51. doi: 10.1038/ng.2599. Epub 2013 Mar 31. FI: 35.21.
- LEMKE JR, LAL D, REINTHALER EM, STEINER I, NOTHNAGEL M, ALBER M, GEIDER K, LAUBE B, SCHWAKE M, FINSTERWALDER K, FRANKE A, SCHILHABEL M, JÄHN JA, MUHLE H, BOOR R, VAN PAESSCHEN W, CARABALLO R, FEJERMAN N, WECKHUYSEN S, DE JONGHE P, LARSEN J, MØLLER RS, HJALGRIM H, ADDIS L, TANG S, HUGHES E, PAL DK, VERI K, VAHER U, TALVIK T, DIMOVA P, GUERRERO LÓPEZ R, SERRATOSA JM, LINNANKIVI T, LEHESJOKI A-E, RUF S, WOLFF M, BUERKI S, WOHLRAB G, KROELL J, DATTA AN, FIEDLER B, KURLEMANN G, KLUGER G, HAHN A, HABERLAND

- E, KUTZER C, SPERNER J, BECKER F, WEBER YG, FEUCHT M, STEINBÖCK H, NEOPHYTHOU B, RONEN GM, GRUBER-SEDLMAYR U, GELDNER J, HARVEY RJ, HOFFMANN P, HERMS S, ALTMÜLLER J, TOLIAT M, THIELE H, NÜRNBERG P, WILHELM C, STEPHANI U, HELBIG I, LERCHE H, ZIMPRICH F, NEUBAUER BA, BISKUP S, VON SPICZAK S. Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes. *Nature Genetics* 2013 Sep;45(9):1067-72. FI: 35.21.
- Suls A, Jaehn JA, Kecskés A, Weber Y, Weckhuysen S, Craiu DC, Siekierska A, Djémié T, Afrikanova T, Gormley P, von Spiczak S, Kluger G, Iliescu CM, Talvik T, Talvik I, Meral C, Caglayan HS, Giraldez BG, Serratosa J, Lemke JR, Hoffman-Zacharska D, Szczepanik E, Barisic N, Komarek V, Hjalgrim H, Møller RS, Linnankivi T, Dimova P, Striano P, Zara F, Marini C, Guerrini R, Depienne C, Baulac S, Kuhlénbäumer G, Crawford AD, Lehesjoki AE, de Witte PA, Palotie A, Lerche H, Esguerra CV, De Jonghe P, Helbig I; EuroEPINOMICS RES Consortium. De novo loss-of-function mutations in CHD2 cause a fever-sensitive myoclonic epileptic encephalopathy sharing features with Dravet syndrome. *Am J Hum Genet* 2013 Nov 7;93(5):967-75. FI: 11.680.
 - GÓMEZ-TORTOSA E, GALLEGO J, GUERRERO-LÓPEZ R, MARCOS A, GIL-NECIGA E, SAINZ MJ, DÍAZ A, FRANCO-MACÍAS E, TRUJILLO-TIEBAS MJ, AYUSO C, PÉREZ-PÉREZ J. C9ORF72 hexanucleotide expansions of 20-22 repeats are associated with frontotemporal deterioration. *Neurology*. 2013 Jan 22;80(4):366-70. FI: 8.25.
 - GARCÍA-CABRERO AM, GUERRERO-LÓPEZ R, GIRÁLDEZ BG, LLORENS-MARTÍN M, AVILA J, SERRATOSA JM, SÁNCHEZ MP. Hyperexcitability and epileptic seizures in a model of frontotemporal dementia. *Neurobiol Dis*. 2013 Oct;58:200-8. FI: 5.62.

A destacar

La unidad 744 del CIBERER tiene como principal objetivo la identificación y caracterización de los genes implicados en epilepsias genéticas familiares focales y generalizadas y formas raras de epilepsia con el fin de generar herramientas diagnósticas y terapéuticas que mejoren la asistencia a los pacientes afectados por estas enfermedades. Durante el año 2013 se han obtenido los siguientes resultados:

Se ha diseñado un panel de diagnóstico para el análisis de genes relacionados con formas raras de epilepsia y encefalopatías epilépticas de la infancia con el fin de valorar su utilidad como herramienta diagnóstica y poder transferir esta herramienta de diagnóstico a los Servicios de Neurología y Genética de la Fundación Jiménez Díaz.

Se ha continuado con la iniciativa liderada por la U744 (Grupo Español de Genética de las Epilepsias de la Infancia, GEGEI, www.gegei.es).

A nivel internacional, actualmente representamos a España en el "Collaborative Research Project (CRP) on Rare Epilepsy Syndromes" de la convocatoria EUROEPINOMICS de la European Science Foundation.

Los estudios colaborativos sobre epilepsia, en los que la U744 ha participado, han identificado nuevos genes y loci de susceptibilidad en diferentes tipos de síndromes epilépticos raros (ver apartado de publicaciones).

Se ha continuado con el estudio de los modelos animales de enfermedad de Lafora y de demencia frontotemporal.

Nuestro grupo participa activamente en ensayos clínicos de epilepsia (Fase II, III y IV) y actualmente ejecuta un ensayo clínico de diseño propio que incluye el desarrollo de dispositivos e instrumentos de medida para monitorizar crisis epilépticas en el domicilio del paciente.

También hemos participado en la guía oficial de práctica clínica en epilepsia de la Sociedad Española de Neurología.

Nuestro grupo mantiene una colaboración estrecha con la Unidad de Demencias de la Fundación Jiménez Díaz y ha colaborado en estudios a nivel europeo sobre la enfermedad de Huntington.

PROYECTOS

SAF2010/18586 (2010-2014) y EUI-EURC-2011-4325 (2011-2014). Ministerio de Economía y Competitividad.



PROGRAMA:
**Cáncer Hereditario y
Síndromes Relacionados**

Grupo U745

Integrantes

CONTRATADOS

Bogliolo, Massimo
Pujol Calvet, M^a Roser
Rámirez de Haro, M^a José

ADSCRITOS

Aza Carmona, Miriam
Cabré Fabre, Oriol
Callén Moreu, Elsa
Castellà Castellà, María
Castillo Bosch, Pau
Hernández Viedma, Gonzalo
Mina, Leonardo
Minguillón Pedreño, Jordi
Umbert Mestres, Glòria

Investigador Principal

Surrallés Calonge, Jordi



Contacto:

Departamento de Genética y Microbiología,
Universitat Autònoma de Barcelona
Campus de la UAB s/n. Edificio C3.

08193 Bellaterra, Cerdanyola del Vallès. Barcelona · Tel.: (+34) 93 581 18 30
E.mail: Jordi.surralles@uab.cat · Website: <http://gig.uab.cat>

Principales líneas de investigación

- Genética y biología molecular de la anemia de Fanconi. El objetivo de esta línea de investigación es caracterizar genéticamente a pacientes Fanconi así como identificar nuevos genes implicados en la enfermedad y a su vez en el síndrome de cáncer de mama hereditario y sus funciones.
- Nuevas herramientas en el diagnóstico y la terapia de la anemia de Fanconi. El objetivo de esta línea de investigación es desarrollar nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas en la enfermedad modelo anemia de Fanconi, incluida la terapia génica y la medicina regenerativa.
- Mecanismo de inestabilidad genómica y predisposición al cáncer. El objetivo de esta línea es profundizar en los mecanismos de reparación de lesiones en el DNA y de las consecuencias biológicas y clínicas de fallos en estos mecanismos.
- Implicación de la ruta Fanconi/BRCA en cáncer. El objetivo de esta línea de investigación es estudiar la implicación de los genes Fanconi en cáncer así como el uso de estos genes como diana terapéutica contra el cáncer.

Publicaciones científicas más relevantes

- BOGLIOLO M., SCHUSTER B., STOEPKER C., DERKUNT B., SU Y., RAAMS A., TRUJILLO JP., MINGUILLÓN J., RAMÍREZ MJ., PUJOL R., CASADO JA., BAÑOS R., RIO P., KNIES K., ZÚÑIGA S., BENÍTEZ J., BUEREN JA., JASPERS N., SCHÄRER O., DE WINTER J., DETLEV SCHINDLER D.* AND SURRALLÉS J.*. Mutations in ERCC4, Encoding the DNA-Repair Endonuclease XPF, Cause Fanconi anemia. *Am. J. Hum. Genet.* 2013 May 2 ; 92, 1-7.
- AULINAS A, RAMÍREZ MJ, BARAHONA MJ, MATO E, BELL O, SURRALLÉS J, WEBB SM. Telomeres and endocrine dysfunction of the adrenal and GH/IGF-1 axes.. *Clin Endocrinol.* 2013. 79,751-759.
- OSORIO A, BOGLIOLO M, FERNÁNDEZ V, BARROSO A, DE LA HOYA M, CALDÉS T, LASA A, RAMÓN Y CAJAL T, SANTAMARIÑA M, VEGA A, QUILES F, LÁZARO C, Díez O, FERNÁNDEZ D, GONZÁLEZ-SARMIENTO R, DURÁN M, PIQUERAS JF, MARÍN M, PUJOL R, SURRALLÉS J, BENÍTEZ J. Evaluation of rare variants in the new Fanconi Anemia gene ERCC4 (FANCQ) as familial breast/ ovarian cancer susceptibility alleles. *Human Mutation.* 2013. Dec;34(12);1615-8.

A destacar

Nuestro principal avance científico en 2013 en colaboración con los grupos de Javier Benítez (U706) y Juan Bueren (U710) ha sido la identificación de un nuevo gen de anemia de Fanconi, FANCQ. Este gen, también conocido como ERCC4 o XPF, ya estaba previamente implicado en dos síndromes humanos, xeroderma pigmentosum y progeria tipo XFE. La principal dificultad fue demostrar el mecanismo por el cual diferentes mutaciones en el mismo gen causan tres síndromes de reparación clínicamente diferentes. Este estudio se ha publicado en *Am J Hum Genetics* y ha sido reconocido internacionalmente con dos premios: el Discovery Award 2013 (Fanconi Anemia Research Fund. Houston. USA) y el Award of Appreciation 2013 (German Fanconi Anemia Family Support Group. Gersfed. Frankfurt. Alemania). Adicionalmente, en el marco de una Acción intramural ACCI y en colaboración con los grupo de Javier Benítez and José Fernández-Piqueras (CIBERER Units U706 and U749), investigamos el papel de este nuevo gen FA en cáncer de mama familiar. Con este objetivo secuenciamos ERCC4/FANCQ/XPF en 1597 casos y 854 controles y todas las mutaciones indetificadas se estudiaron funcionalmente. Los resultados se publicaron en *Hum Mut* y excluyen FANCQ como nuevo gen de susceptibilidad al cáncer de mama. Mencionar que encontramos más portadores de lo esperado en la población general lo que sugiere que mutaciones bialélicas en FANCQ son letales embrionarias.



PROGRAMA:
**Medicina Metabólica
Hereditaria**

Grupo U746

Integrantes

CONTRATADOS

Ecay Crespo, M^a Jesús
Leal Pérez, M^a de Fátima
Navarrete López de Soria, Rosa M^a

ADSCRITOS

Alcaide Alonso, Patricia
Belanguer Quintana, Amaya
Castro Reguera, Margarita
Ferrer López, Isaac
Gallego Villar, Lorena
Gámez Abascal, Alejandra
García Muñoz, M^a José
Martínez-Pardo Casanova, Mercedes
Medrano Rodríguez, Celia
Merinero Cortés, Begoña
Oyarzaval Sanz, Alfonso
Pérez-Cerdá Silvestre, Celia
Richard Rodríguez, Eva María
Rodríguez Pombo, Pilar
Ruiz Desviat, Lourdes
Ruiz Sala, Pedro
Ugarte, Magdalena
Yuste Checa, Patricia

Investigador Principal

Pérez González, Belén



Contacto:

Centro de Biología Molecular.
Universidad Autónoma de Madrid
C/ Nicolás Cabrera, 1. Campus de Cantoblanco
Teléfono: (+34) 91 196 45 66
E.mail: bperez@cbm.csic.es

Principales líneas de investigación

- Estudio de nuevas terapias génicas y farmacológicas aplicadas a acidemias orgánicas y defectos congénitos de glicosilación.
- Estudio de la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo en enfermedades meatabólicas hereditarias. Efecto de antioxidantes.
- Análisis bioquímico, genético y proteómico de defectos congénitos de glicosilación.
- Estudio bioquímico y genético de los defectos de creatina cerebral.
- Terapias de reemplazo enzimático en Enfermedades Metabólicas hereditarias.
- Aplicación de técnicas genómicas a la mejora del diagnóstico de EMH: arrays y secuenciación masiva.

Publicaciones científicas más relevantes

- Pharmacological chaperones as a potential therapeutic option in methylmalonic aciduria cblB type. JORGE-FINNIGAN A, BRASIL S, UNDERHAUG J, RUÍZ-SALA P, MERINERO B, BANERJEE R, DESVIAT LR, UGARTE M, MARTÍNEZ A, PÉREZ B. *Human Molecular Genetics* (2013) 22(18):3680-9.
- A novel regulatory defect in the Branched-Chain Alpha-ketoacid dehydrogenase complex due to a mutation in the PPM1k Gene causes a mild variant phenotype of maple Syrup Urine disease. OYARZABAL A, MARTÍNEZ-PARDO M, MERINERO B, NAVARRETE R, DESVIAT LR, UGARTE M, RODRÍGUEZ-POMBO P. *Human Mutation* (2013) 34(2): 355-362.
- Clinical Biochemical and molecular studies in pyridoxine-dependent epilepsy. anti-sense therapy as possible new therapeutic option. BELÉN PÉREZ, LUIS GONZÁLEZ GUTIÉRREZ-SOLANA, ALFONSO VERDÚ, BEGOÑA MERINERO, PATRICIA YUSTE-CHECA, PEDRO RUIZ-SALA, ROCIO CALVO, ANIL JALAN, LAURA LÓPEZ MARÍN, OSCAR CAMPOS, MARIA ÁNGELES RUIZ, MARTA SAN MIGUEL, MARIA VÁZQUEZ, MARGARITA CASTRO, ISAAC FERRER, ROSA NAVARRETE, LOURDES RUIZ DESVIAT, PABLO LAPUNZINA, MAGDALENA UGARTE AND CELIA PÉREZ-CERDÁ. *Epilepsia* (2013) 54(2) 239-248.
- A novel congenital disorder of glycosylation type without central nervous system involvement caused by mutations in the phosphoglucomutase 1 gene. PÉREZ B, MEDRANO C, ECAY MJ, RUIZ-SALA P, MARTÍNEZ-PARDO M, UGARTE M, PÉREZ-CERDÁ C. *J Inherit Metab Dis.* (2013) 36(3):535-42.
- Functional characterization of novel genotypes and cellular oxidative stress studies in propionic acidemia. GALLEGO-VILLAR L, PÉREZ-CERDÁ C, PÉREZ B, ABIA D, UGARTE M, RICHARD E, DESVIAT LR. *J Inherit Metab Dis.* (2013) 36(5):731-40.

A destacar

El grupo está implicado en el diagnóstico a nivel bioquímico y genético y en la investigación de Enfermedades Metabólicas Hereditarias (EMH). Durante este periodo hemos ampliado nuestra oferta diagnóstica a nivel metabólico (cuantificación de vitaminas, azúcares, mucopolisacáridos en fluidos y/o sangre en papel) enzimático (CBS y LCHAD) para la detección de defectos de vitaminas, glucogenosis, galactosemias y enf. lisosomales.

Se ha certificado la utilidad diagnóstica de la captura completa de genes candidatos tanto a nivel de detección de mutaciones de cambio de nucleótido y pequeñas insdel, como a nivel de detección de grandes reordenamientos genómicos para realizar el diagnóstico diferencial de hiperfenilalaninemias.

Se ha descrito la base genética de la epilepsia que responde a la administración de vitamina B6 por defectos en el gen ALDH7A1 en la población española y finalmente destacamos la identificación por primera vez de mutaciones en el gen PPM1K que codifica para la fosfatasa que regula el complejo BCKDH en la enfermedad jarabe de arce y la descripción de mutaciones en el gen PGM1 que ha permitido conectar la glucogenosis y los defectos congénitos de glicosilación. En cuanto a la investigación en terapias específicas de mutación se ha confirmado la eficacia y utilidad de la terapia antisentido para modular el splicing, aplicando con éxito esta aproximación a la recuperación funcional de mutaciones intrónicas y exónicas que generan sitios nuevos de splicing en diferentes EMH.

Por otra parte, hemos descrito que la disfunción mitocondrial juega un papel importante en la fisiopatología de la acidemia propiónica lo cual abre una nueva vía terapéutica usando antioxidantes o fármacos que mejoren la producción de energía a nivel mitocondrial. Asimismo, hemos identificado chaperonas farmacológicas para el tratamiento de la aciduria metilmalónica tipo cblB. Se ha establecido la prueba de concepto para el uso terapéutico de cinco fármacos, una de ellos patentado, que en combinación con la vitamina B12 es capaz de estabilizar la proteína adenosilcobalamina transferasa normal y mutante, en su localización mitocondrial correcta consiguiendo en combinación con la B12 la recuperación de la actividad enzimática en modelos celulares de la enfermedad.



PROGRAMA:
Medicina Endocrina

Grupo U747

Integrantes

CONTRATADOS

Resmini, Eugenia

ADSCRITOS

Badia LLach, Xavier
Barahona Costanzo, María José
Martínez Momblan, María Antonia
Santos Vives, Alicia
Sucunza Alfonso, Núria
Ybarra, Juan

Investigador Principal

Webb, Susan



Contacto:

IIB-Sant Pau, Hospital Sant Pau, Dep. Medicina
Endocrinología, Universitat Autònoma de Barcelona
C/ Pare Claret, 167. 08025 Barcelona
Teléfono: (+34) 93 553 79 17 o (+34) 93 291 90 00
E.mail: swebb@santpau.cat

Principales líneas de investigación

- Morbi-mortalidad, inflamación de bajo grado y riesgo cardiovascular en pacientes que han sufrido acromegalia o síndrome de Cushing.
- Correlación neuroradiológica, neuropsiquiátrica y hormonal de pacientes con hipercortisolismo endógeno.
- Registro Español de acromegalia.
- Neuromiopatía del déficit de GH del adulto como modelo de atrofia muscular.
- Etiopatogenia de la cardiopatía en la acromegalia y su relación con la composición corporal.
- ERCUSYN: Registro Europeo del Síndrome de Cushing. Mantenimiento y explotación de la base de datos que contiene más de 900 pacientes y es la mayor existente hasta ahora a nivel mundial sobre estos pacientes.
- Papel de los telómeros en enfermedades endocrinas. En colaboración con el grupo de J Surrallés U745.

Publicaciones científicas más relevantes

- X BADIA; M ROSET; E VALASSI; H FRANZ; A FORSYTHE; S M WEBB. Mapping CushingQOL scores to EQ-5D utility values using data from the European Registry on Cushing's syndrome (ERCUSYN). *Quality of Life Research* 2013; 22 (10):2941-50: FI 2.421. 1º cuartil (18 /82 HEALTH CARE SCIENCES & SERVICES). ISSN: 1573-2649.
- MJ BARAHONA; E RESMINI; D VILADÉS; G PONS LLADÓ; R LETA; T PUIG; SM WEBB. Coronary artery disease detected by multislice computed tomography in patients after long-term cure of Cushing's syndrome. *THE JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM* 2013; 98(3):1093 – 1102. FI 6.430, 1º cuartil ENDOCRINOLOGY & METABOLISM (13 / 122). ISSN: 0021-972X 1945-7197.
- RESMINI E, SANTOS A, GÓMEZ-ANSON B, LÓPEZ-MOURELO O, PIRES P, VIVES Y, CRESPO I, PORTELLA MJ, DE JUAN-DELAGO M, WEBB SM. Functional abnormalities in the hippocampus of patients with cured Cushing's syndrome, detected by brain spectroscopy. *CLINICAL ENDOCRINOLOGY*. 79(5): 700-707; 2013. FI 3.396; 46/121 – 2º cuartil- ENDOCRINOLOGY & METABOLISM. ISSN 1365-2265.
- AULINAS, A ; RAMIREZ, MJ; BARAHONA, MJ; MATO, E ; BELL, O ; SURRALLES, J; WEBB, SM. Telomeres and endocrine dysfunction of the adrenal and GH/IGF-1 axes. *CLINICAL ENDOCRINOLOGY*. 79(6): 751-759; 2013. FI 3.396; 46/121 – 2º cuartil- ENDOCRINOLOGY & METABOLISM. ISSN 0300-0664.
- WEBB, SM. How good is perceived health-related quality of life in patients treated for non-functioning pituitary adenomas? *CLINICAL ENDOCRINOLOGY* 78 (1): 21-22; 2013. FI 3.396; 46/121 – 2º cuartil- ENDOCRINOLOGY & METABOLISM. ISSN 0300-0664.

A destacar

La U747 es un grupo clínico dedicado a investigación orientada al paciente con ER Hipofisarias, con componente traslacional hacia el SNS, registros y colaboración con asociaciones de pacientes. En actividad de traslación la IP es miembro del EUCERD, EPIRARE, Orphanet-España y coordinadora del PdI de Medicina Endocrina del CIBERER. Desde 1982 es responsable de consultas especializadas en ER Hipofisarias.

Todas las publicaciones son sobre ER endocrinas y, en 2013, 3 son con otros grupos CIBERER (U725A y U745).

La comunicación enviada por la contratada CIBERER E Resmini al European Congress Endocrinology (Copenhague 2013) fue seleccionada como de interés general, con gran repercusión en prensa internacional (recogido por notas de prensa CIBERER) y publicada en *Clinical Endocrinol* 2013.

En 2013 se ha continuado el 2º año del PI competitivo público (ISCIII, PI 11-0001) y otro competitivo privado de Fundación Merck-Serono 2012 y se ha conseguido un contrato postdoctoral Juan de la Cierva (Dra. E Valassi).

En actividades de transferencia al sector productivo conducimos ensayos clínicos (fase 2, 3 y 4), estudios epidemiológicos y asesorías varias en ER hipofisarias, con cuyos ingresos sigue vinculada la enfermera O Roig, contratada CIBERER hasta 2011. Asimismo los derechos de autor de la IP y del adscrito X Badia de los cuestionarios de calidad de vida en acromegalia y Cushing (y recientemente hiperparatiroidismo primario), suponen ingresos que permiten mantener la contratación de una alumna de doctorado, que fue beca lanzadera CIBERER en 2010.

En 2013 ha fructificado el acuerdo entre Novartis y la ESE (European Society Endocrinology) para sufragar el registro ERCUSYN (European Registry on Cushing's sd) iniciado en 2007 con financiación europea SANCO, garantizando su viabilidad para 5 años. La U747 es la coordinadora europea de dicho registro.

En marzo 2013 defendió su Tesis Doctoral la adscrita Mª Antonia Martínez Mombán sobre síndrome de Cushing.



PROGRAMA:
Medicina Genética

Grupo U748

Integrantes

CONTRATADOS

Pérez Luz, Sara

ADSCRITOS

Giménez-Cassina Sendon, Alfredo

Katsu Jiménez, Yurika María

Lim Siok, Filip

Investigador Principal

Díaz-Nido, Javier



Contacto:

Universidad Autónoma de Madrid.

Centro de Biología Molecular Severo Ochoa.

Campus Cantoblanco. 28049 Madrid

Tel.: (+34) 91 196 45 62 / 91 497 87 10 · E.mail: javier.diaznido@uam.es

<http://web4.cbm.uam.es/joomla-rl/index.php/en/scientific-departments/molecular-neurobiology?id=%20473>

Principales líneas de investigación

- Modelos celulares neurales de deficiencia de frataxina.
- Fisiopatología molecular y celular de la ataxia de Friedreich.
- Terapia génica en modelos de ataxia de Friedreich.
- Biología de las células madre de la mucosa olfativa y posible.
- Aplicación en terapia celular y medicina regenerativa.

A destacar

Hemos realizado estudios transcriptómicos y proteómicos (en colaboración con el grupo U732 del CIBERER) de varios modelos celulares de deficiencia de frataxina que nos han permitido identificar algunos candidatos que podrían servir como biomarcadores y dianas terapéuticas para la ataxia de Friedreich.

Hemos iniciado dos proyectos enfocados a la terapia de la ataxia de Friedreich: uno enfocado al desarrollo de la terapia génica y otro que aborda el uso de agonistas de receptores de factores neurotróficos.



PROGRAMA:
**Cáncer Hereditario y
Síndromes Relacionados**

Grupo U749

Integrantes

CONTRATADOS

Cobos Fernández, M^a Ángeles
González Sánchez, Laura

ADSCRITOS

Santos Hernández, Javier
Villa Morales, María

Investigador Principal

Fernández Piqueras, José



Contacto:

Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa"
C/Nicolás Cabrera 1, lab. 327. 28049 Madrid
Teléfonos: (+34) 91 196 46 27 - 91 196 46 53
E.mail: jfpiqueras@cbm.csic.es

Principales líneas de investigación

- Alteraciones genéticas y epigenéticas en linfomas linfoblásticos de tipo T.

Publicaciones científicas más relevantes

- ELENA GONZÁLEZ-GUGEL, MARÍA VILLA-MORALES, JAVIER SANTOS, MARÍA J. BUENO, MARCOS MALUMBRES, SOCORRO MARÍA RODRÍGUEZ-PINILLA, MIGUEL ÁNGEL PIRIS AND JOSÉ FERNÁNDEZ-PIQUERAS. Down-regulation of specific miRNAs enhances the expression of the gene Smoothed and contributes to T-cell lymphoblastic lymphoma development. *Carcinogenesis* (2013) 34 (4): 902-908. doi: 10.1093/carcin/bgs404. Epub 2013 Jan 3. PMID: 23288923.
- ALMOGUERA, B., RIVEIRO-ALVAREZ, R., LÓPEZ-CASTROMAN, J., DORADO, P., VAQUERO-LORENZO, C., FERNÁNDEZ-PIQUERAS, J., LLERENA, A., ABAD-SANTOS, F., BACA-GARCÍA, E., DAL-RÉ, R., AYUSO C., & SPANISH CONSORTIUM OF PHARMACOGENETICS RESEARCH IN SCHIZOPHRENIA. (2013). Association of common genetic variants with risperidone adverse events in a Spanish schizophrenic population. *Pharmacogenomics* 13 (2): 197-204. doi: 10.1038/tj.2011.57. PMID: 22212732.

- BERTA ALMOGUERA, ROSA RIVEIRO-ALVAREZ, JORGE LÓPEZ-CASTROMAN, PEDRO DORADO, CONCEPCIÓN VAQUERO-LORENZO, JOSÉ FERNÁNDEZ-PIQUERAS, ADRIÁN LLERENA, FRANCISCO ABAD-SANTOS, ENRIQUE BACA-GARCÍA, RAFAEL DAL-RÉ, CARMEN AYUSO SPANISH CONSORTIUM OF PHARMACOGENETICS RESEARCH IN SCHIZOPHRENIA. CYP2D6 poor metabolizer status might be associated with better response to risperidone treatment. *Pharmacogenetic Genomics* (2013) 23 (11): 627-30. PMID: 24026091.
- ANA OSORIO, MASSIMO BOGLIOLO, VICTORIA FERNÁNDEZ, ALICIA BARROSO, MIGUEL DE LA HOYA, TRINIDAD CALDÉS, ADRIANA LASA, TERESA RAMÓN Y CAJA, MARTA SANTAMARIÑA, ANA VEGA, FRANCISCO QUILES, CONXI LÁZARO, ORLAND DÍEZ, DANIEL FERNÁNDEZ, ROGELIO GONZÁLEZ-SARMIENTO, MERCEDES DURÁN, JOSÉ FERNÁNDEZ PIQUERAS, MARÍA MARÍN, ROSER PUJOL, JORDI SURRALLÉS, JAVIER BENÍTEZ. Evaluation of rare variants in the new Fanconi Anemia gene ERCC4 (FANCC) as familial breast/ovarian cancer susceptibility alleles. *Human Mut* (2013) 34: 1615-1618.

A destacar

RESULTADOS MÁS DESTACABLES:

- La demostración de que la vía Hedgehog es esencial para el desarrollo de los linfomas linfoblásticos T (pro-T) debido a la sobre expresión de SMO controlada por varios microRNAs. Por consiguiente se aconsejaría la utilización de inhibidores como ciclopamina o sus análogos como estrategia coadyuvante.
- La identificación de variantes génicas implicadas en la respuesta a risperidona (en colaboración con la Dra. C. Ayuso en el CIBERER).
- Y la evaluación de variantes raras del gen ERCC4 de la anemia de Fanconi como posibles alelos de susceptibilidad en cáncer de mama/ovario familiares (en colaboración con los grupos CIBERER de Jordi Surralles y Javier Benítez).

PROYECTOS CONCEDIDOS EN 2013:

- 2.1-Acción COST (EC-BM0901) (2013).
- 2.2- S2010/BMD-2470 (OncoCycle-CM) (renovado para los años 2013-2015).
- 2.3-ACCI-CIBERER-12-03, ISCIII. (2013-2014).
- 2.4- IIS-FJD (Acción específica para un año 2013-14).

ACTIVIDADES DE TRASLACIÓN

- Integración en el Instituto Sanitario de Investigación FJD.
- Realización de informes genéticos y epigenéticos sobre pacientes con T-LBL para el Servicio de Hematología de la FJD y discusión sobre casos clínicos estudiados en colaboración.
- Miembro del Comité de Expertos en Genética Humana de la CM, y participación en una sesión.
- Presidente del Comité Científico de FARPE-FUNDALUCE y participación en reunión.

OTRAS ACTIVIDADES

- Siete presentaciones en los congresos nacionales e internacionales
- Participación en diversos Másteres: Másteres en Oncología Molecular (CNIO), Genética y Biología Celular (UAM), en Biomedicina Molecular (asignaturas "Enfermedades Inmunes e inflamatorias" y "Oncología Molecular"), y "Curso de Experto Universitario en Genética Clínica" (UA).
- Dirección de tres Trabajos Fin de Grado.
- Coordinador y ponente del Curso de Formación para Profesores en el CBMSO.
- Impartición de la asignatura "La Ciencia del Futuro" en el Programa Universidad para los Mayores.
- Ponente en las Jornadas de Trabajo sobre "Salud y Lucha contra el Dopaje en el deporte" (INEF).
- Coordinador Área de Biomedicina ANEP.



PROGRAMA:
**Medicina Metabólica
Hereditaria**

Grupo U750

Integrantes

CONTRATADOS

Elorza Vidal, Xabier

ADSCRITOS

Arnedo Llena, Tanit
Barrallo Gimeno, Alejandro
López Hernández, Tania

Investigador Principal

Estévez Povedano, Raúl



Contacto:

Pavelló de Govern.

C/ Feixa Llarga s/n. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

Teléfono: (+34) 93 403 97 81

E.mail: restevez@ub.edu

Website: http://www.ub.edu/dpfsii/grups_recerca/estevez_es.htm

Principales líneas de investigación

- Neurogenética.
- Mielina.
- Neurodegeneración.
- Canales iónicos.
- Regulación glial.
- Miotonía.
- Síndrome de Bartter.

Publicaciones científicas más relevantes

- HOEGG-BEILER MB, SIRISI S, OROZCO IJ, FERRER I, HOHENSEE S, AUBERSON M, GÖDDE K, VILCHES C, LÓPEZ DE HEREDIA M, NUNES V*, ESTÉVEZ R*, JENSTCH TJ*. Disrupting MLC1 and GlialCAM and CIC-2 interactions in leukodystrophy entails glial chloride channel dysfunction. *Nature communications* DOI:10.1038/ncomms4475 (2014).
- CAPDEVILA-NORTES X, LÓPEZ-HERNÁNDEZ T, APAJA PM, LÓPEZ DE HEREDIA M, SIRISI S, CALLEJO G, ARNEDEO T, NUNES V, LUKACS GL, GASULL X, ESTÉVEZ R. Insights into MLC pathogenesis: GlialCAM is an MLC1 chaperone required for proper activation of volume-regulated anion currents. *Hum Mol Gen* 22: 4405-16 (2013).
- VAN DER KNAAP MS, BOOR I, ESTÉVEZ R. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts: chronic white matter oedema due to a defect in brain ion and water homeostasis. *Lancet Neurol* 11: 973-85 (2012).
- JEWORUTZKI E, LÓPEZ-HERNÁNDEZ T, CAPDEVILA-NORTES X, SIRISI S, BENGTTSSON L, MONTOLIO M, ZIFARELLI G, ARNEDEO T, MÜLLER CS, SCHULTE U, NUNES V, MARTÍNEZ A, JENTSCH TJ, GASULL X, PUSCH M, ESTÉVEZ R. GlialCAM, a protein defective in a leukodystrophy, serves as a CIC-2 Cl(-) channel auxiliary subunit. *Neuron* 73: 951-61 (2012). Comment in *Neuron* (2012), 73.
- LÓPEZ-HERNÁNDEZ T, RIDDER MC, MONTOLIO M, CAPDEVILA-NORTEZ X, POLDER E, SIRISI S, DUARRI A, SCHULTE U, FAKLER B, NUNES V, SCHEPER GC, MARTÍNEZ A, ESTÉVEZ R*, VAN DER KNAAP MS*. GlialCAM mutations cause megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts, and also benign familial macrocephaly and macrocephaly with retardation and autism. *Am J Hum Genetics*, 88:422-32 (2011) Comment in *Am J Hum Gen* (2011).

A destacar

En este año 2013 nuestro grupo ha seguido avanzando en las bases moleculares de la enfermedad rara leucoencefalopatía megalencefálica (conocida como MLC). Previos estudios de nuestro grupo habían identificado el segundo gen de la enfermedad, conocido como GLIALCAM. Durante este año, hemos podido averiguar cual es la relación bioquímica entre las dos proteínas implicadas en la enfermedad. También hemos generado y estudiado modelos animales knockout en ratón y en el pez cebra. El estudio de estos modelos ha permitido aclarar la sintomatología clínica común de los pacientes afectados con mutaciones en MLC1 y GLIALCAM. Estos modelos podrán ser utilizados en un futuro próximo para desarrollar nuevas terapias para los pacientes con MLC.

Durante este año 2013, nuestro grupo ha obtenido financiación de la European Leukodystrophy Association (ELA) por el proyecto MLC disease: identification of proteins which could modulate the disease phenotype, del Ministerio de Economía y competitividad (MCOG) por el proyecto Subunidades reguladoras de canales de Cl-CLC y sus enfermedades asociadas Leucoencefalopatía megalencefálica y síndrome de Bartter, de la AFM (Association Française contre les myopathies) por el proyecto Development and characterization of a zebrafish model of myotonia congenita. En general nuestro grupo está estudiando enfermedades genéticas raras causadas por defectos en canales de cloruro.



PROGRAMA:
Medicina Genética

Grupo U751

Integrantes

CONTRATADOS

Jiménez Martínez, Esperanza

ADSCRITOS

Aragón Rueda, Carmen
López Corcuera, Beatriz
Núñez Balbuena, Enrique
Zafra Gómez, Francisco

Investigador Principal

Giménez Martín, Cecilio



Contacto:

Centro de Biología Molecular Severo Ochoa UAM-CSIC
Universidad Autónoma de Madrid.

C) Nicolás Cabrera, 1. 28049 Madrid. Teléfono: (+34) 91 196 46 29
E.mail: cgimenez@cbm.csic.es · Website: <http://web4.cbm.uam.es>

Principales líneas de investigación

- Fisiopatología de las vías glutamatergicas y glicinérgicas en el sistema nervioso central de los mamíferos.
- Estudio de la neurotransmisión mediada por glicina en tallo cerebral y médula espinal. Alteraciones del sistema neuromuscular relacionados con el sistema glicinérgico: hiperekplexia.
- Bases moleculares de la neurotransmisión glutamatergica involucrada en procesos de memoria, aprendizaje y en procesos patológicos.

Publicaciones científicas más relevantes

- ARRIBAS-GONZÁLEZ E, ALONSO-TORRES P, ARAGÓN C, LÓPEZ-CORCUERA B. Calnexin-assisted biogenesis of the neuronal glycine transporter 2 (GlyT2). PLoS One 2013; 8(5):e63230 PubMed.
- DE JUAN-SANZ J, NÚÑEZ E, LÓPEZ-CORCUERA B, ARAGÓN C. Constitutive endocytosis and turnover of the neuronal glycine transporter GlyT2 is dependent on ubiquitination of a C-terminal lysine cluster. PLoS One 2013; 8(3):e58863 PubMed.
- DE JUAN-SANZ J, NÚÑEZ E, VILLAREJO-LÓPEZ L, PÉREZ-HERNÁNDEZ D, RODRÍGUEZ-FRATICELLI AE, LÓPEZ-CORCUERA B, VÁZQUEZ J, ARAGÓN C. Na⁺/K⁺-ATPase Is a New Interacting Partner for the Neuronal Glycine Transporter GlyT2 That Downregulates Its Expression In Vitro and In Vivo. J Neurosci 2013; 2013 Aug 28. 33(35):14269-81 PubMed.
- B. CUBELOS, C. GIMENEZ AND F. ZAFRA. Localization of the glycine transporter GLYT1 in glutamatergic synaptic vesicles. Neurochem. Int. 2013 Sep 11. pii: S0197-0186(13)00228-3. doi: 10.1016/j.neuint.2013.09.002. [Epub ahead of print] PMID:24036061.
- RODRÍGUEZ, A. ORTEGA, L.C. BERUMEN, M.G. GARCÍA-ALCOCER, C. GIMÉNEZ AND F. ZAFRA. Expression of the System N transporter (SNAT5/SN2) during development indicates its plausible role in glutamatergic neurotransmission. Neurochem. Int. 2013 Dec 11. pii: S0197-0186(13)00308-2. doi: 10.1016/j.neuint.2013.11.011. [Epub ahead of print] PMID:24333324.

A destacar

A lo largo del año 2013 el grupo desarrolla dos Proyectos de Investigación del MINECO (Aspectos fisiopatológicos de los transportadores de glicina en la neurotransmisión glicinérgica: Hiperplexia y dolor. SAF2011-28674. I.P. Beatriz López Corcuera. 2012-2014; Hipótesis glutamatérgica de la esquizofrenia: mecanismos moleculares del transporte de glutamato y glicina en las sinapsis glutamatérgicas. SAF2011-29961. I.P. Francisco Zafra Gómez. 2012-2014) ambos directamente relacionados con las líneas y objetivos de enfermedades raras. Hemos concluido un Proyecto de cuatro años financiado por la Comunidad de Madrid, y coordinado por Cecilio Giménez).

Hace dos años iniciamos junto al grupo U753 liderado por el Dr Pablo Lapunzina y la Asociación de Enfermos de Dravet un programa de detección genética y estudio de enfermos de Dravet mediante técnicas bioquímicas, electrofisiológicas y de biología celular y molecular. Hasta el momento se han encontrado más 450 mutaciones en una cohorte de enfermos españoles y no españoles, las hemos agrupado por localización topológica en la proteína, y estamos estudiando 12 de ellas. Los resultados están avanzados, son muy interesantes y novedosos y los publicaremos en breve.

Los resultados publicados en 2013 están relacionados con la regulación del transportador neuronal de glicina GlyT2 cuya proteína es susceptible de mutaciones responsables de Hiperekplexia (en 2012 describimos una nueva mutación causante de hiperekplexia) una enfermedad rara de la que hemos detectado unos 80 casos junto al Grupo U753 y dos grupos del Reino Unido (Drs. Harvey y Rees). El resto de las publicaciones se relacionan con la neurotransmisión glutamatérgica y esquizofrenia.



PROGRAMA:
**Medicina Metabólica
Hereditaria**

Grupo U752

Integrantes

CONTRATADOS

Alfonso Palacín, María Pilar
Irun Irun, María Pilar

ADSCRITOS

Capablo Liesa, José Luis
Latre Martínez, Paz
Pocoví Mieras, Miguel
Roca Espiau, Mercedes
Sáenz de Cabezón, Alicia

Investigador Principal

Giraldo Castellano, Pilar



Contacto:

Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS)
Unidad de Investigación Traslacional.
Hospital Universitario Miguel Servet.
Pº Isabel La Católica 1-3. Zaragoza.
E.mail: giraldocastellano@gmail.com · Website: www.feeteg.org

Principales líneas de investigación

- Epidemiología de la enfermedad de Gaucher en España: Registro Nacional acreditado según normas ISO 9001 (Num EC2751/07).
- Análisis genético y búsqueda de otros genes relacionados con la heterogeneidad clínica, Mutagénesis dirigida. Biobanco de muestras de DNA, suero, plasma y leucocitos de pacientes y familiares.
- Estudio de biomarcadores y citocinas inflamatorias y su relación con la respuesta al tratamiento.
- Estudio de la enfermedad ósea por métodos de imagen y relación con biomarcadores plasmáticos.
- Evaluación de la enfermedad neurológica por métodos clínicos, neurofisiológicos y de imagen.
- Investigación clínica de nuevos fármacos en ensayos clínicos (OGT-011, TKT034, TKT039, Protalix) Ensayo clínico independiente de la industria.
- Epidemiología de neoplasias hematológicas. Estudio de marcadores de expresión génica y búsqueda de polimorfismos que justifiquen agregaciones familiares.
- Aproximación al estudio de internalización de nanopartículas conteniendo pequeñas moléculas farmacológicas en monocitos transformados a macrófagos y su aplicación en el tratamiento de enfermedades de depósito.
- Análisis del efecto de chaperonas farmacológicas sobre proteínas mutantes en la Enfermedad de Gaucher.
- Perfil de miRNAs en plasma en neoplasias hematológicas y su valor como predictor de evolución a Leucemia aguda.

Publicaciones científicas más relevantes

- ALFONSO P, NAVASCUÉS J, NAVARRO S, MEDINA P, BOLADO-CARRANCIO A, ANDREU V, IRÚN P, RODRÍGUEZ-REY JC, POCOVÍ M, ESPAÑA F, GIRALDO P. Characterization of variants in the glucosylceramide synthase gene and their association with type 1 Gaucher disease severity. *Hum Mutat.* 2013;34:1396-403.
- MATEOS MV, HERNÁNDEZ MT, GIRALDO P ET AL. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2013;369: 438-47.
- ALFONSO P, ANDREU V, PINO-ANGELES A, MOYA-GARCÍA AA, GARCÍA-MORENO MI, RODRÍGUEZ-REY JC, SÁNCHEZ-JIMÉNEZ F, POCOVÍ M, ORTIZ MELLET C, GARCÍA FERNÁNDEZ JM, GIRALDO P. Bicyclic derivatives of L-idonojirimycin as pharmacological chaperones for neuronopathic forms of Gaucher disease. *Chembiochem.* 2013;14: 943-9.
- BEN TURKIA H, GONZÁLEZ DE, BARTON NW, ZIMRAN A, KABRA M, LUKINA EA, GIRALDO P ET AL. Vela-glucerase alfa enzyme replacement therapy compared with imiglucerase in patients with Gaucher disease. *Am J Hematol.* 2013; 88:179-84.
- IRUN P, MALLÉN M, DOMINGUEZ C, RODRÍGUEZ-SUREDA V, ALVAREZ-SALA LA, ARSLAN N, BERMEJO N, GUERRERO C, PEREZ DE SOTO I, VILLALÓN L, GIRALDO P, POCOVÍ M. Identification of seven novel SMPD1 mutations causing Niemann-Pick disease types A and B. *Clin Genet.* 2013;84:356-61.

A destacar

PROYECTOS COMPETITIVOS: 1.-FIS PS12/01219. 2.-Estudio etnográfico del WP7 de EUCERD Joint Action. 3.-Spanish IRDiRC project IISCIII. 4.-Contrato Rio Hortega. Convocatoria 2013. Marcio Andrade Campos CM13/00330.

PROYECTOS FINANCIADOS POR EMPRESAS: 1.-IIR-ESP-000140 (2013-2014). 2.-L-GENZE 003 (2011-2013). 3.-IS12/0004 (2012-2013). 4.-SEGAVELA-VEL-2011-01 (2012-2014). 5.-FAVIO (2011-2013). 6.-Assesment of bone disease and Gaucher disease (2011-2014). 7.-Mutaciones y polimorfismos en los genes NPC1 y NPC2- (2011-2013). 8.-Análisis del perfil de sacaridasas intestinales (2012-2014).

ENSAYOS CLÍNICOS: 1.-AT1001-011(2011-2013) 2.-PB-06-007 (2008-2013). 3.-CAM-N107A2303 (2008-2013). 4.-GZGD02607 (2008-2014). 5.-CINC424A2401 (2011-2014). 6.-PB-102-F01 (2013-2015).

PATENTES: 1.- 61/638.837 (PE-04581). 2.- P201230804.

PRESENTACIONES EN CONGRESOS 2013:

4 en Lysosomal Disease Network. 9th Annual WORLD Symposium. Orlando.

Una oral en VI REUNION ANUAL CIBERER. El Escorial.

2 en XXVII Congreso Nacional de la AEGH. Madrid.

3 en 18th Congress de la EHA. Stockholm, Sweden.

8 y una ponencia en el 12th ICIEM. Barcelona.

2 ponencias en Symposium: Gaucher Disease in Foco. Coimbra, Portugal.

3 en LV Reunión Nacional de la SEHH y XXIX Congreso Nacional de la SETH. Sevilla.

2 en ASH Annual Meeting and Exposition. New Orleans, USA.

GUÍAS CLÍNICAS:

- National guidelines for the management of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Med Clin;* 2013 .141:175.e1-8.

- Guía de actuación en enfermedad de Gaucher. <http://www.ciberer.es>

TESIS DOCTORAL:

- Estudio funcional de variantes en el gen GLA.. Javier Gervas Arruga. 11/01/2013. Apto cum laude. Dir: Pilar Giraldo Castellano, Miguel Pocoví Mieras.

FORMACIÓN: CURSO 2012-2013

-Asignatura de libre elección Enfermedades metabólicas raras. Universidad de Zaragoza.

-Master ER. Módulo enfermedades hematológicas raras. Universidad Pablo Olavide, Sevilla.

-17 y 18 Curso de formación continuada para médicos extranjeros en enfermedades metabólicas raras, Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. Mayo y Septiembre. Zaragoza.

-Avanzando en el conocimiento de la Enfermedad de Gaucher. México DF.

-1º Simposio Latino-Americano. Enfermedad de Gaucher hoy. Santiago, Chile.

-2º Curso de Educación Médica: Enfermedad de Gaucher, su diagnóstico y tratamientos actuales Asunción del Paraguay.

-1º Encuentro de Fellows en Enfermedad de Gaucher. Santa Marta. México.



PROGRAMA:
**Medicina Pediátrica
y del Desarrollo**

Grupo U753

Integrantes

CONTRATADOS

Benito Sanz, Sara
Martínez González, Víctor Manuel

ADSCRITOS

Aza Carmona, Miriam
Barca Tierno, Verónica
Barroso Ramos, Eva
Belinchón Martínez, Alberta
Campos Barros, Ángel
de Torres Pérez Hidalgo, María Luisa
Del Pozo Maté, Ángela
Delicado Navarro, Alicia
Ezquieta Zubizaray, Begoña
Fernández García-Moya, Luis
García García, Marta
García Miñaur, Sixto
García Santiago, Fé Amalia
Heath, Karen Elise
Magano Casero, Luis F.
Mansilla Aparicio, Elena
Martínez Fernández, Pilar
Martínez Montero, Paloma
Molano Mateos, Jesús
Mori Álvarez, María Ángeles
Nevado Blanco, Julián
Palomares Bralo, María
Romanelli, Valeria
Santos Simarro, Fernando
Solera García, Jesús
Torres Jiménez, Rosa
Vallespín García, Elena

Investigador Principal

Lapunzina Badía, Pablo D.



Contacto:

INGEMM-Instituto de Genética Médica y Molecular
Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid
Teléfono: (+34) 91 727 72 17

E.mail: pablo.lapunzina@salud.madrid.org · Website: www.hulp.es

Principales líneas de investigación

- Alteraciones congénitas del metabolismo de las purinas.
- Reestructuraciones subteloméricas en pacientes con retraso mental idiopático.
- Análisis genético y funcional de los genes SHOX y SHOX2 en el crecimiento humano.
- Síndromes de Sobrecrecimiento- Epidemiología. Clínica y Análisis Molecular.
- Determinantes genéticos del hipocrecimiento armónico.
- Determinantes y modificadores genéticos de la diabetes monogénica.
- Análisis genético del eje de ghrelin en la obesidad infantil.
- Estudio de la fisiopatología de las manifestaciones neurológicas de la deficiencia de HPRT. Implicación de las purinas como neuromoduladores.
- Diseño y optimización de un microarray de SNPs para la evaluación de la respuesta terapéutica/toxicidad de una serie de pacientes de HIV.
- Reestructuraciones y anomalías genómicas complejas detectadas por array-CGH en pacientes con malformaciones congénitas retraso mental o tumores.
- Reestructuraciones y anomalías genómicas complejas detectadas por array-CGH y su correlación clínica mediante Resonancia Magnética craneal por tensión de difusión en pacientes de ELA.
- Genética molecular de la miocardiopatía hipertrófica.
- Análisis funcional de mutaciones en CLCN1 causantes de miotonía congénita.
- Estudio molecular de la disfunción endotelial en modelos celulares humanos en diabetes y envejecimiento.
- Caracterización molecular de la región 22q11.2 por técnicas de MLPA y su correlación con técnicas de genotipado de microsatélites y FISH.
- Farmacogenética y Farmacogenómica.
- Osteogénesis Imperfecta Autosómica recesiva.
- Herramientas de Diagnóstico Genómico. Microarrays de oligos, BACs y SNPs.
- Estudio genómico, epigenético y transcripcional de tumores en síndromes genéticos polimalformativos.
- Macrocefalia-Malformación Capilar.
- Secuenciación Masiva como nueva herramienta de diagnóstico en síndromes genéticos.
- Síndrome de Dravet.

Publicaciones científicas más relevantes

- VERDIN H, D'HAENE B, BEYSEN D, NOVIKOVA Y, MENTEN B, SANTE T, LAPUNZINA P, NEVADO J, CARVALHO CM, LUPSKI JR, DE BAERE E. Microhomology-mediated mechanisms underlie non-recurrent disease-causing microdeletions of the FOXL2 gene or its regulatory domain. *PLoS Genet.* 2013;9(3):e1003358. doi: 10.1371/journal.pgen.1003358. Epub 2013 Mar 14. PubMed PMID: 23516377; PubMed Central PMCID: PMC3597517.
- KEUPP K, BELEGGIA F, KAYSERILI H, BARNES AM, STEINER M, SEMLER O, FISCHER B, YIGIT G, JANDA CY, BECKER J, BREER S, ALTUNOGLU U, GRÜNHAGEN J, KRAWITZ P, HECHT J, SCHINKE T, MAKAREEVA E, LAUSCH E, CANKAYA T, CAPARRÓS-MARTÍN JA, LAPUNZINA P, TEMTAMY S, AGLAN M, ZABEL B, EYSEL P, KOERBER F, LEIKIN S, GARCÍA KC, NETZER C, SCHÖNAU E, RUIZ-PÉREZ VL, MUNDLOS S, AMLING M, KORNAK U, MARINI J, WOLLNIK B. Mutations in WNT1 cause different forms of bone fragility. *Am J Hum Genet.* 2013 Apr 4;92(4):565-74. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.02.010. Epub 2013 Mar 14. PubMed PMID: 23499309; PubMed Central PMCID: PMC3617378.
- COURT F, MARTÍN-TRUJILLO A, ROMANELLI V, GARIN I, IGLESIAS-PLATAS I, SALAFSKY I, GUITART M, PÉREZ DE NANCLARES G, LAPUNZINA P, MONK D. Genome-wide allelic methylation analysis reveals disease-specific susceptibility to multiple methylation defects in imprinting syndromes. *Hum Mutat.* 2013 Apr;34(4):595-602. doi: 10.1002/humu.22276. Epub 2013 Feb 19. PubMed PMID: 23335487.
- CAPARRÓS-MARTÍN JA, VALENCIA M, REYTOR E, PACHECO M, FERNÁNDEZ M, PÉREZ-AYTES A, GEAN E, LAPUNZINA P, PETERS H, GOODSHIP JA, RUIZ-PÉREZ VL. The ciliary Evc/Evc2 complex interacts with Smo and controls Hedgehog pathway activity in chondrocytes by regulating Sufu/Gli3 dissociation and Gli3 trafficking in primary cilia. *Hum Mol Genet.* 2013 Jan 1;22(1):124-39. doi: 10.1093/hmg/dd5409. Epub 2012 Oct 1. PubMed PMID: 23026747.
- VALLESPIÍN E, PALOMARES BRALO M, MORI MÁ, MARTÍN R, GARCÍA-MIÑAÚR S, FERNÁNDEZ L, DE TORRES ML, GARCÍA-SANTIAGO F, MANSILLA E, SANTOS F, M-MONTAÑO VE, CRESPO MC, MARTÍN S, MARTÍNEZ-GLEZ V, DELICADO A, LAPUNZINA P, NEVADO J. Customized high resolution CGH-array for clinical diagnosis reveals additional genomic imbalances in previous well-defined pathological samples. *Am J Med Genet A.* 2013 Aug;161A(8):1950-60. doi: 10.1002/ajmg.a.35960.

A destacar

En el periodo 2011-2013 hemos contribuido con 97 publicaciones (Factor Impacto Medio: 4,5). A destacar; artículos en revistas como *Nat Genet*, contribuciones en *Am J Hum Genet* como autores primeros y senior y en *Plos Genetics*, *J Med Genet*, *Plos One*, *Brain*, *J Biol Chem*, *Hum genet*, *Hum Mut*, *Hum Mol Genet*, etc. Hemos descrito una nueva patología (deleción 8q21), hallado 3 genes nuevos (OSX, BMP1 y PLOD2 asociados a Osteogénesis imperfecta) en colaboración con U760.

Hemos desarrollado tecnologías genómicas, tanto arrays como plataformas de NGS, en una estructura y servicio sin precedentes en el ámbito hospitalario español. Hemos creado la primera Sección de Bionformática ubicada en un hospital de la Comunidad de Madrid.

Hemos desarrollado, diseñado y registrado 7 nuevos productos que tienen marca Europea y de USA registrada, y conseguido comercializar y distribuir 2 de ellos: en colaboración con grupos CIBERER (U746-Belén Pérez; enfermedades metabólicas [MetabolArray] y U760-V.L. Ruiz Pérez; osteogénesis imperfecta [OsteoGenSeq]).

Hemos conseguido 20 proyectos de investigación competitivos, principalmente de agencias públicas (Ministerios/FIS) y algunos europeos y americanos, y participamos en 2 ensayos clínicos (nacional e internacional) sobre ER. Hemos solicitado a través del CIBERER 7 proyectos de investigación y hasta la fecha conseguido 3, a la vez que hemos solicitado 2 proyectos ACCI y conseguido 1.

Hemos iniciado nuevas consultas interdisciplinarias, aumentado la oferta de la cartera de servicios e incrementado nuestra participación en actividades de cooperación y divulgación con asociaciones de pacientes.

INGEMM se compone de 11 secciones y cuenta con un importante número de pacientes y muestras de pacientes con ER de base genética. Somos un grupo de investigación biomédica orientada al paciente, con alto componente traslacional. Podemos desarrollar líneas propias de investigación molecular y/o biológica y contribuir con todos los grupos CIBERER aportando experiencia clínica, citogenética y molecular de las enfermedades genéticas raras.



PROGRAMA:
Medicina Genética

Grupo U754

Integrantes

CONTRATADOS

López Lera, Alberto

ADSCRITOS

Alba Domínguez, María
Bernabeu Herrero, Elvira
Caballero Molina, María Teresa
Garrido Herrero, Sofía
Mena de la Cruz, Rocío
Nozal Aranda, Pilar
Sánchez-Corral Gómez, Pilar

Investigador Principal

López Trascasa, Margarita



Contacto:

Hospital Universitario La Paz
Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid
Teléfono: (+34) 91 207 14 63
E.mail: mltrascasa@salud.madrid.org

Principales líneas de investigación

- El sistema del complemento: diagnóstico y caracterización de patologías asociadas con deficiencias congénitas del sistema y/o su regulación.
- Alteraciones del sistema del Complemento en patología renal.
- Identificación de genes modificadores en las manifestaciones clínicas en los pacientes con angioedema hereditario mediante estudios de expresión génica con microarrays.

Publicaciones científicas más relevantes

- Hereditary angioedema caused by the p.Thr309Lys mutation in the F12 gene: a multifactorial disease. GÓMEZ-TRASEIRA C, LÓPEZ-LERA A, DROUET C, LÓPEZ-TRASCASA M, PÉREZ-FERNÁNDEZ E, FAVIER B, PRIOR N, CABALLERO T. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Oct;132(4):986-9. e1-5. doi: 10.1016/j.jaci.2013.04.032. Epub 2013 Jul 10. No abstract available.
- C3 glomerulopathy-associated CFHR1 mutation alters FHR oligomerization and complement regulation. TORTAJADA A, YÉBENES H, ABARRATEGUI-GARRIDO C, ANTER J, GARCÍA-FERNÁNDEZ JM, MARTÍNEZ-BARRICARTE R, ALBA-DOMÍNGUEZ M, MALIK TH, BEDOYA R, CABRERA PÉREZ R, LÓPEZ TRASCASA M, PICKERING MC, HARRIS CL, SÁNCHEZ-CORRAL P, LLORCA O, RODRÍGUEZ DE CÓRDOBA S. *J Clin Invest*. 2013 Jun 3;123(6):2434-46.
- Disease-modifying factors in hereditary angioedema: an RNA expression-based screening. LÓPEZ-LERA A, CABO FS, GARRIDO S, DOPAZO A, LÓPEZ-TRASCASA M. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 May 20;8:77. doi: 10.1186/1750-1172-8-77.
- An engineered construct combining complement regulatory and surface-recognition domains represents a minimal-size functional factor H. HEBECKER M, ALBA-DOMÍNGUEZ M, ROUMENINA LT, REUTER S, HYVÄRINEN S, DRAGON-DUREY MA, JOKIRANTA TS, SÁNCHEZ-CORRAL P, JÓZSI M. *J Immunol*. 2013 Jul 15;191(2):912-21. doi: 10.4049/jimmunol.1300269. Epub 2013 Jun 14.
- Combined complement gene mutations in atypical hemolytic uremic syndrome influence clinical phenotype. BRESIN E, RURALI E, CAPRIOLI J, SANCHEZ-CORRAL P, FREMEAUX-BACCHI V, RODRÍGUEZ DE CORDOBA S, PINTO S, GOODSHIP TH, ALBERTI M, RIBES D, VALOTI E, REMUZZI G, NORIS M; European Working Party on Complement Genetics in Renal Diseases. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Feb;24(3):475-86. doi: 10.1681/ASN.2012090884. Epub 2013 Feb 21.

A destacar

En el año 2013 el grupo inició nuevos proyectos financiados por instituciones públicas (Ministerio de Economía y Competitividad) y privadas (Fundación SENEPRO). También recibimos ayuda de CIBERER con la concesión de un Contrato de Iniciación a la Investigación (Beca Lanzadera) a Fernando Corvillo, estudiante predoctoral de nuestro grupo que obtuvo el título de Máster en Investigación en Inmunología en Septiembre de 2013.

En 2013 se inició la participación en un ensayo clínico pediátrico en Angioedema Hereditario (AEH) (FIR-086-HGT) y en el registro post-comercialización de Cinryze®, un nuevo fármaco para el AEH. Hemos seguido participando en el registro post-comercialización de Firazyf® (Firazyf-IO) para pacientes con AEH. También participamos en el Proyecto Colaborativo del Instituto de Salud Carlos III, en el marco del INTERNATIONAL RARE DISEASE RESEARCH CONSORTIUM (IRDIRC), titulado "Spanish Rare Disease Registries Research Network (SPAIN-RDR)", para desarrollar un Registro Nacional de pacientes con AEH. Se ha finalizado el desarrollo y validación de un cuestionario de calidad de vida específico para AEH (HAE-QoL).

Durante 2013, hemos puesto a punto u optimizado varias técnicas de gran interés para la detección y caracterización de autoanticuerpos anti-C3, anti-Properdina, anti-Factor B y Factor nefrítico (C3NEF). Esta metodología nos está permitiendo un enfoque traslacional en la caracterización, estudio y diagnóstico de patologías del sistema del complemento como la nefropatía C3 y el Síndrome Hemolítico Urémico. En esta misma línea traslacional, hemos iniciado el estudio de la familia de proteínas Factor H/FHRs en pacientes con otras patologías renales más frecuentes como la Nefropatía por IgA.

El grupo ha producido un número importante de publicaciones, incluyendo las cinco seleccionadas en el apartado anterior. Finalmente, hemos participado en un Workshop con financiación CIBERER organizado por el Dr. Rodríguez de Córdoba (U738), en el que intervinieron otros grupos de investigación nacionales e internacionales implicados en el estudio del sistema del complemento y patología renal.



PROGRAMA:
Patología Neurosensorial

Grupo U755

Integrantes

CONTRATADOS

Aller Mañas, Elena
Jaijo Sanchis, Teresa

ADSCRITOS

Aparisi Navarro, M^a José
Morera Pérez, Constantino
Pérez Garrigues, Herminio
Rodrigo Nicolás, Regina
Sequedo Pérez, M^a Dolores
Vázquez Manrique, Rafael
Vilela Soler, Concepción

Investigador Principal

Millán Salvador, José M.



Contacto:

Hospital U La Fe/ Unidad de Genética
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia
Teléfono: (+34) 96 197 31 53
E.mail: millan_jos@gva.es
Website: www.iislafe.es

Principales líneas de investigación

- Síndrome de Usher (USH): Análisis molecular de los genes implicados en el síndrome de Usher mediante NGS, traslación al diagnóstico y aproximaciones terapéuticas basadas en terapia génica.
- Modelos experimentales de degeneración retiniana: papel del estrés oxidativo e inflamación en la neurodegeneración. Ensayo de terapia farmacológica previo a su aplicación traslacional.
- Genómica traslacional e identificación de biomarcadores para el diagnóstico de la neuropatía de Charcot Marie Tooth.
- Identificación de biomarcadores pronósticos para la Atrofia Muscular Espinal.
- Búsqueda de genes modificadores de la enfermedad de Huntington en un modelo de la enfermedad en *C. elegans*.
- Edición del gen de la huntingtina en células de pacientes, mediante el uso de CRISPR/Cas9.

Publicaciones científicas más relevantes

- SANCHEZ-JIMENO C, CUADRADO-CORRALES N, ALLER E, GARCÍA M, ESCAMEZ MJ, ILLERA N, TRUJILLO-TIEBAS MJ, AYUSO C, MILLÁN JM, DEL RÍO M. Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa: The origin of the c.6527insC mutation in the Spanish population *British J Dermatol.* 168: 226-229 (2013).
- APARISI MJ, GARCÍA-GARCÍA G, ALLER E, SEQUEDO MD, MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ DE LA CÁMARA C, RODRIGO R, ARMENGOT M, CORTIJO J, MILARA J, DÍAZ-LLOPIS M, JAIJO T, MILLÁN JM. Study of USH1 splicing variants through minigenes and transcript analysis from nasal epithelial cells. *Plos One.* 8: e57506 (2013).
- AYUSO C, MILLÁN JM*, MANCHEÑO M, DAL-RÉ R. Informed consent for whole genome sequencing studies in the clinical setting. Proposed recommendations on essential content and process. *Eur J Hum Genet* 21: 1054-1059 (2013).
- MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ DE LA CÁMARA C, SEQUEDO MD, GÓMEZ-PINEDO U, JAIJO T, ALLER E, GARCÍA-TÁRRAGA P, GARCÍA-VERDUGO JM, MILLÁN JM, RODRIGO R. Phosphodiesterase inhibition induces retinal degeneration, oxidative stress and inflammation in cone-enriched cultures of porcine retina. *Exp Eye Res.* 111: 122-133 (2013).
- MARTÍNEZ FERNÁNDEZ DE LA CAMARA C, SALOM D, SEQUEDO MD, HERVÁS D, MARÍN-LAMBIES C, ALLER E, JAIJO T, DÍAZ-LLOPIS M, MILLÁN JM, RODRIGO R. Altered antioxidant-oxidant status in the aqueous humor and peripheral blood of patients with retinitis pigmentosa. *Plos One.* 9: e74223 (2013).

A destacar

INVESTIGACIÓN:

Desarrollo de una plataforma para el diagnóstico molecular del síndrome de Usher mediante secuenciación masiva en paralelo. Esta plataforma incluye los once genes relacionados con el síndrome identificados hasta la fecha. También se han incluido dos genes candidatos. En aquellos pacientes/familias que no presentan mutaciones en los genes USH conocidos se ha secuenciado el exoma completo para identificar un nuevo gen responsable de la enfermedad.

Puesta a punto de la técnica para obtención de RNA a partir de epitelio nasal como fuente de RNA para el estudio de genes que se expresan en células ciliadas. Hemos comprobado que en estas células se expresan los genes USH y que somos capaces de detectar los defectos en el splicing en estos genes.

Desarrollo de una tecnología para medir el estado de estrés oxidativo en humor acuoso y sangre periférica de los pacientes con distrofias de retina.

Incorporación de varios modelos animales al grupo de investigación como son los ratones rd10 como modelo de retinosis pigmentaria, y *C.elegans* mutante para estudiar la fisiopatología de la enfermedad de Huntington. Así mismo, hemos generado un modelo knock-down de síndrome de Usher mediante el uso de morpholinos anulando la expresión del gen *Ush2a* en pez Medaka (*Oryzias latipes*).

LABOR SOCIAL:

Colaboración con la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) participando en el estudio ENSERio2 "Por un modelo sanitario para la atención a las personas con Enfermedades Raras en las Comunidades Autónomas". Organización de las jornadas "II Jornada de Lengua de Signos Española aplicada a la Consulta de Genética" e "Investigación en Enfermedades Raras. Una necesidad social".

FORMACIÓN:

Organización de los cursos "Diploma en Oftalmobiología molecular" con título propio de la Universidad de Valencia y el módulo "Investigación clínica" del Programa de formación continuada en investigación biomédica para residentes del Hospital Universitario La Fe de Valencia.



PROGRAMA:
Patología Neurosensorial

Grupo U756

Integrantes

CONTRATADOS

Fernández López, Almudena

ADSCRITOS

Cantero González, Marta
Fernández Punzano, Juliana
Martínez García, Mónica
Montalbán Iglesias, Soledad
Muñoz Santos, Diego
Sánchez Sánchez, Óscar
Seruggia, Davide
Vicente García, Cristina

Investigador Principal

Montoliu José, Lluís



Contacto:

Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC)
C/ Darwin 3, Campus de Cantoblanco. 28049 Madrid
Teléfono: (+34) 91 585 48 44
E.mail: montoliu@cnb.csic.es · Website: <http://www.cnb.csic.es/~montoliu/>

Principales líneas de investigación

- Modelos animales de enfermedades congénitas hipopigmentarias: albinismo oculocutáneo de tipo I y albinismo ocular.
- Modelos animales de Alzheimer familiar, mutaciones en locus APP.
- ALBINOCHIP: Diseño y validación de un nuevo sistema para el diagnóstico genético de todas las mutaciones conocidas asociadas a algún tipo de albinismo.
- Nuevo modelo animal de acromatopsia implicado en el fenotipo de déficit de conos observado en los ratones albinos comerciales no consanguíneos.
- Optimización de metodologías en transgénesis animal: nuevos métodos, protocolos y técnicas para la generación, análisis y criopreservación de modelos animales de forma más eficiente.
- Propuestas terapéuticas pre-clínicas para el albinismo, utilización de L-DOPA y de nitisinona en modelos de ratón.
- Mecanismo de acción de la L-DOPA en el desarrollo de la retina de mamíferos.

Publicaciones científicas más relevantes

- MONTOLIU L (2013) Snowflake, albinism and conservation. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2013 Nov;26(6):786-7. doi: 10.1111/pcmr.12133. Epub 2013 Jul 15.
- MONTOLIU L, GRØNSKOV K, WEI AH, MARTÍNEZ-GARCÍA M, FERNÁNDEZ A, ARVEILER B, MORICE-PICARD F, RIAZUDDIN S, SUZUKI T, AHMED ZM, ROSENBERG T, LI W (2014) Increasing the complexity: new genes and new types of albinism. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2014 Jan;27(1):11-8. doi: 10.1111/pcmr.12167. Epub 2013 Oct 17.
- MÁRTINEZ-GARCÍA M, MONTOLIU L (2013) Albinism in Europe. *J Dermatol.* 2013 May;40(5):319-24.

A destacar

Durante 2013, en la U756 del CIBERER, hemos continuado nuestros proyectos de investigación relacionados con el albinismo, y con modelos animales (ratones transgénicos y mutantes) de albinismo y patologías sensoriales relacionadas. Por otro lado, y en colaboración con la U711 (Angel Carracedo) hemos continuado nuestras actividades de diagnóstico molecular de todas las mutaciones conocidas asociadas a albinismo, completando el diseño con las nuevas mutaciones y nuevos genes aparecidos, a la vez que resolviendo los casos en los que solamente localizamos una o ninguna de las dos mutaciones mediante la utilización de estrategias de secuenciación genómica masiva. Igualmente hemos continuado nuestra labor de servicio e informativa, actualizando la página web para personas con albinismo y sus familiares (<http://www.cnb.csic.es/~albino>).

Gracias a la celebración de las primeras jornadas europeas sobre albinismo, que tuvieron lugar en París en Octubre 2012, y a la publicación posterior de varios nuevos genes asociados a albinismo, preparamos durante 2013 una gran revisión de consenso sobre el tema, involucrando como coautores a todos los investigadores relevantes actuales, para establecer una nueva nomenclatura de los genes cuyas mutaciones están asociadas a albinismo (Montoliu et al. 2014, publicado online en 2013). Esta nueva nomenclatura fue distribuida y ha sido implementada en ORPHANET, HUGO, OMIM, MGI y demás bases de datos relacionadas.

Durante 2013 también hemos continuado nuestras actividades de colaboración con las asociaciones de ayuda a personas con albinismo, tanto la española ALBA (www.albinismo.es) como la francesa GENESPOIR (www.genespoir.org) participando como ponente invitado Lluís Montoliu a las respectivas reuniones anuales celebradas en Huelva (Abril 2013) y Berck-sur-Mer (Francia, Marzo 2013).

Finalmente, durante 2013 hemos procedido a extender a documento PCT la patente generada sobre el nuevo modelo animal de acromatopsia, caracterizado en el laboratorio.



PROGRAMA:
**Cáncer Hereditario y
Síndromes Relacionados**

Grupo U757

Integrantes

CONTRATADOS

Manguan García, Cristina

ADSCRITOS

Carrillo García, Jaime
Machado Pinilla, Rosario
Sánchez Pérez, Isabel
Sastre Garzón, Leandro

Investigador Principal

Perona Abellón, Rosario



Contacto:

Instituto de Investigaciones Biomédicas CSIC/UAM
C/ Arturo Duperier, 4. 28029 Madrid
Teléfono: (+34) 91 585 44 63
E.mail: rperona@iib.uam.es

Principales líneas de investigación

- Aplicación de una terapia de rescate de actividad telomerasa en enfermedades que cursen con defectos en esta actividad. Rutas de señalización activadas en disqueratosis congénita en respuesta a daño en el DNA. Mejora genética de los productos como nanoparticulas y vectores de terapia génica para el tratamiento de enfermedades con acortamiento de telómeros.
- Diagnostico genético de disqueratosis congénita y estudio de longitud de telómeros en pacientes con DC y fibrosis pulmonar idiopática.
- Desarrollo de una terapia basada en el péptido GSE24.2 para el tratamiento de enfermedades que cursan con acortamiento de telómeros, estrés oxidativo e inestabilidad genética.
- Estudio de modelos de fibrosis pulmonar idiopática usando stem cells y ratones nulos para DUSP1.
- Determinación de la actividad del GSE24.2 en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática.
- Uso del GSE24.2 para el tratamiento de la ataxia telangiectasia.

Publicaciones científicas más relevantes

- p53 pathway activation by telomere attrition in X-DC primary fibroblasts occurs in the absence of ribosome biogenesis failure and as a consequence of DNA damage. CARRILLO J, GONZÁLEZ A, MANGUÁN-GARCÍA C, PINTADO-BERNINCHES L, PERONA R. Clin Transl Oncol. 2013 Sep 25. [Epub ahead of print] PMID:24065372.
- Targeting Chk2 improves gastric cancer chemotherapy by impairing DNA damage repair. GUTIÉRREZ-GONZÁLEZ A, BELDA-INIESTA C, BARGIELA-IPARRAGUIRRE J, DOMINGUEZ G, GARCÍA ALFONSO P, PERONA R, SANCHEZ-PEREZ I. Apoptosis. 2013 Mar;18(3):347-60. doi: 10.1007/s10495-012-0794-2. PMID:23271172.

A destacar

PROYECTOS:

Desarrollo de nuevas nanopartículas bioactivadas para delivery del fármaco GESTELMIR contra Ataxia Telangiectasia. Inv Principal R. Perona IPT-2012-0674-090000 Duración 2013-2014.

RESULTADOS:

Hemos obtenido péptidos de muy pequeño tamaño derivados del GSE24.2 que una vez empaquetados en nanopartículas son capaces de rescatar en células con diferentes síndromes (disqueratosis congénita y ataxia telangiectasia) del daño en el ADN, estrés oxidativo y senescencia además de en alguno de ellos reactivar la actividad telomerasa.

PATENTES.

- Bionanopartículas biodegradables para liberación del péptido GSE24-2, procedimiento de obtención y utilización. P201330131. Inventores: ROSARIO PERONA, JOSÉ LUIS PEDRAZ, MANOLI IGARTUA, ROSA HERNANDEZ, CRISTINA MANGUAN, SUSANA EGUSKIAGUIRRE.
- Método para predecir la respuesta al tratamiento con radioterapia combinada con quimioterapia basada en cisplatino. P2011330783. Inventores: INMACULADA IBAÑEZ DE CÁCERES, ROSARIO PERONA, CRISTOBAL BELDA-INIESTA, OLGA PERNÍA Y MARÍA CORTES SEMPERE. Fecha presentación 9 de Mayo de 2013.
- Péptidos derivados de GSE24.2 para tratar enfermedades producidas por estrés oxidativo y daño al ADN. P201331573, Fecha de presentación: 25 octubre 2013. Inventores: ROSARIO PERONA, LEANDRO SASTRE, LAURA PINTADO BERNINCHES, JAIME CARRILLO GARCÍA, ANTONIO MOLINA PACHÓN, LAURA IARRICCIO SILVA Y CRISTINA MANGUAN GARCÍA.



PROGRAMA:
**Medicina Pediátrica
y del Desarrollo**

Grupo U758

Integrantes

CONTRATADOS

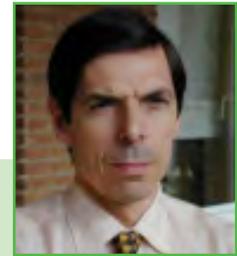
Monzón Fernández, Sara

ADSCRITOS

Abaitua Borda, Ignacio
Alonso Ferreira, Verónica
Hens Pérez, Manuel Juan
Morales Piga, Antonio
Villaverde Hueso, Ana

Investigador Principal

Posada De la Paz, Manuel



Contacto:

Instituto de Investigación de Enfermedades Raras
Instituto de Salud Carlos III.
IIER, pabellón 11. Monforte de Lemos, 5. 28029 Madrid
Teléfono: (+34) 91 822 20 44
E.mail: mposada@isciii.es · Website: <http://www.isciii.es>

Principales líneas de investigación

- Epidemiología y factores de riesgo en el autismo: Diagnóstico temprano (cribado); estudios caso-cohortes; estudios caso-control.
- Epidemiología y factores de riesgo en conectivopatías y enfermedades autoinmunes: Análisis de factores de riesgo; búsqueda de fármacos; calidad de vida; registro; costes.
- Epidemiología general de las enfermedades raras: Registro de enfermedades raras; costes sanitarios; calidad de vida.
- Paraparesia espástica progresiva y ataxias.
- Registro Nacional de Enfermedades Raras (SpainRDR).
- Biobanco Nacional de Enfermedades Raras (BioNER).
- Base de datos nacional de mutaciones en línea germinal (SpainMDB).
- Desarrollo de workflows informáticos para el análisis e interpretación de datos procedentes de secuenciación masiva.
- Identificación de microRNAs involucrados en la regulación de genes causantes de enfermedades raras mediante ensayos high throughput con librerías de microRNAs.
- Genética del Retinoblastoma.
- Biología molecular y celular de tumores raros infantiles (sarcomas).

Publicaciones científicas más relevantes

- Genética e inmunopatología de la histiocitosis de células de Langerhans.
- Papel de las células madre mesenquimal en la osteogénesis imperfecta: nuevas terapias.
- Bases moleculares y celulares de la enfermedad de McArdle y la encefalitis de Rasmussen.
- BLADEN CL, RAFFERTY K, STRAUB V, ..., POSADA M, ..., BÉROUD C, LOCHMÜLLER H. The TREAT-NMD Duchenne muscular dystrophy registries: conception, design, and utilization by industry and academia. *Hum Mutat.* 2013;34(11):1449-57. IF: 5.213 - Q1 GENETICS & HEREDITY.
- TARUSCIO D, GAINOTTI S, MOLLO E, VITTOZZI L, BIANCHI F, ENSINI M, POSADA M. The current situation and needs of rare disease registries in Europe. *Public Health Genomics.* 2013;16(6):288-98. IF: 2.570 - Q1 PUBLIC, ENVIRONMENTAL & OCCUPATIONAL HEALTH.
- TARUSCIO D, GENTILE AE, DE SANTIS M, FERRELLI RM, POSADA DE LA PAZ M, HENS M ET AL. EUROPLAN: A Project to Support the Development of National Plans on Rare Diseases in Europe. *Public Health Genomics.* 2013;16(6):278-87. IF: 2.570 - Q1 PUBLIC, ENVIRONMENTAL & OCCUPATIONAL HEALTH.
- ALONSO V, VILLAVERDE-HUESO A, HENS MJ, MORALES-PIGA A, ABAITUA I, POSADA DE LA PAZ M. Epidemiology of hereditary ataxias in Spain: hospital discharge registry and population-based mortality study. *Neuroepidemiology.* 2013;41(1):13-9. IF: 2.370 - Q2 PUBLIC, ENVIRONMENTAL & OCCUPATIONAL HEALTH - CLINICAL NEUROLOGY.
- RUIZ E, RAMALLE-GÓMARA E, ELENA A, QUIÑONES C, ALONSO V, POSADA M; and on behalf of the Spain RDR Working group. Trends in systemic lupus erythematosus mortality in Spain from 1981 to 2010. *Lupus.* 2013 Dec 10. [Epub ahead of print]. IF: 2.783 - Q2 RHEUMATOLOGY.

A destacar

El IIER desarrolla el proyecto denominado SpainRDR, que tiene como objetivo la implantación de un Registro Nacional de Enfermedades Raras en colaboración con las CCAA, MSSSI, CREER, sociedades médicas, FEDER, redes de investigación y también organizaciones de la industria farmacéutica (ASEBIO y AELMHU). El proyecto SpainRDR es un proyecto incluido en el consorcio IRDiRC. En relación estrecha a este proyecto, el IIER está implicado en proyectos internacionales similares como EPIRARE, GRDR-NIH y RD-CONNECT. En este último encargado del desarrollo de criterios sobre datos comunes elementales, procedimientos y ontologías en la futura plataforma europea de registros, biobancos y datos omics. En relación a los biobancos, el IIER es el responsable de alcanzar la interoperabilidad entre los biobancos de ER europeos, americanos y australianos.

Este año el IIER ha sido designado como responsable del Biobanco Nacional de Enfermedades Raras del ISCIII, Este biobanco está incluido en el consorcio Eurobiobank como socio fundador del mismo desde el año 2002.

El IIER también forma parte del proyecto europeo del programa FP7 denominado RareBestpractices, que pretende elaborar guías metodológicas para aplicar al desarrollo de Guías de Práctica Clínica para ER.

El staff del IIER se ha visto incrementado por decisión estratégica del ISCIII al crear el Área de Genética Humana con cuatro grupos de expertos en inflamación e inmunidad innata, genética, biología celular y tumores raros. También se ha sumado una unidad de diagnóstico genético.

El director del IIER ha sido nominado como experto independiente del nuevo EUCERD.



PROGRAMA:
**Medicina Metabólica
Hereditaria**

Grupo U759

Integrantes

CONTRATADOS

Launay, Nathalie
Ruiz Sales, Montserrat

ADSCRITOS

Coppa, Andrea
Dalfó Capella, Esther
Fourcade Guillou, Stéphane
Galino Barrés, Jorge
Grau Guijarro, Laia
Guilera Zapater, Cristina
Kumar Guha, Sanjib
López Erauskin, Jone
López Toledano, Eva
Martínez García, Juan José
Morató Fornaguera, Laia
Ortega González, Fco. Javier
Ranea, Pablo
Schlüter Martín, Agatha

Investigador Principal

Pujol Onofre, Aurora



Contacto:

IDIBELL

Contacto: Montse Ruiz

Hospital Durán i Reynals (3ª planta),

Gran Vía de l'Hospitalet, 199. 08908 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

Teléfono: (+34) 93 260 71 37

E.mail: apujol@idibell.cat · Website: <http://www.neurometabolic-lab.org/>

Principales líneas de investigación

- Fisiopatogenia de adrenoleucodistrofia: impacto del estrés oxidativo en función mitocondrial, homeostasis energética y procesos de proteólisis, utilizando el modelo murino desarrollado y caracterizado por nosotros, y tejidos de pacientes X-ALD.
- Tratamiento de la adrenoleucodistrofia: tests preclínicos en el modelo murino y ensayos clínicos en pacientes X-ALD.
- Genómica integrativa peroxisomal. Caracterización del metaboloma peroxisomal y origen evolutivo de la organela.
- Fisiopatología de la enfermedad de Pelizaeus Merzbacher, leucodistrofia metacromática y otras leucodistrofias.
- Modelo de Adrenoleucodistrofia en *C. elegans*: rol de los ácidos grasos en estrés oxidativo, neurodegeneración y envejecimiento.

Publicaciones científicas más relevantes

- LAUNAY N, RUIZ M, FOURCADE S, SCHLÜTER A, GUILERA C, FERRER I, KNECHT E AND PUJOL A*. Oxidative stress regulates UPS and immunoproteasome functioning in a mouse model of X-adrenoleukodystrophy. *Brain*, 2013 Mar;136(Pt 3):891-904. IF: 10.870 (D1 Neurosciences 10/252).
- LÓPEZ-ERAUSKIN J, GALINO J, RUIZ M, CUEZVA JM, FABREGAT I, PAMPLONA R, FERRER I, PORTERO-OTÍN M, FOURCADE S, AND PUJOL A*. Impaired mitochondria oxidative phosphorylation in the peroxisomal disease X-linked adrenoleukodystrophy. *Human Mol Genet*, 2013 Aug 15;22(16):3296-305 . IF: 7.692 (D1, Biochemistry and Molecular Biology 28/290). & Issue Cover August 15th. & Featured in MDLinx <http://www.mdlinx.com/>
- MORATÓ L, GALINO J, RUIZ M, CALINGASAN N, STARKOV AA, DUMONT M, NAUDÍ A, MARTÍNEZ JJ, AUBOURG P, PORTERO-OTÍN M, PAMPLONA R, GALEA E, BEAL F, FERRER I, FOURCADE S AND PUJOL A*. Pioglitazone halts axonal degeneration in a mouse model of X-adrenoleukodystrophy. *Brain*, 2013 Aug;136(Pt 8):2432-43. IF: 9.915 (D1 Neurosciences 10/252). & Research Highlights in *Nature Rev Neurology*, July 16 2013 doi:10.1038/nrneuro.2013.141. & Scientific Commentary by Carlos Moraes, *Brain*. 2013 Aug;136(Pt 8):2339-41. & Press release of the European Human Genetics Conference on 08 June 2013, Paris France.
- LÓPEZ-ERAUSKIN J, FERRER I, GALEA E AND PUJOL A*. Cyclophilin D as a target for antioxidants in neurodegeneration: the X-ALD case. *Biol Chem*, 2013 May;394(5):621-9. Invited Review. IF: 2.683 (Q3 Biochemistry and Molecular Biology 158/290).
- SINGH J, KHAN M, PUJOL A, BAARINE M, SINGH I. Histone deacetylase inhibitor upregulates peroxisomal fatty acid oxidation and inhibits apoptotic cell death in abcd1-deficient glial cells. *PLoS One*. 2013 Jul 26;8(7):e70712. IF: 3.730 (Q1 Multidisciplinary Sciences 7/56).

A destacar

Con nuestros últimos resultados obtenidos en 2013 hemos logrado: i) incrementar el conocimiento sobre las bases moleculares y fisiopatogénesis de X-ALD y, consecuentemente, proponer la inclusión de X-ALD en el grupo creciente de enfermedades mitocondriales secundarias; ii) identificar nuevas dianas terapéuticas como ciclofilina D, ATP-sintasa o los controladores de biogénesis mitocondrial, el eje Sirt1/PGC-1/PPAR γ ; iii) identificar fármacos capaces de revertir la degeneración axonal en el modelo murino de la enfermedad, como la pioglitazona y una combinación de antioxidantes, ambos hallazgos ya trasladados a ensayos clínicos en fase II, además de una patente licenciada y petición de medicamento huérfano para la pioglitazona (designación obtenida en enero de 2014); iv) desarrollar un método para el screening de alto débito de compuestos aprobados por la FDA. Entre las publicaciones más relevantes del primer decil destacamos 2 *Brain* y 1 *Human Molecular Genetics*, todas ellas como último autor y corresponsal y con participación de contratados CIBERER. De entre ellas, 1 *Brain* mereció un comentario científico, además de una reseña en *Nature Reviews Neurology*, y el *Human Molecular Genetics* fue destacado con una figura en portada el pasado 15 de agosto. 2 de estas publicaciones tienen coautores de otros grupos CIBERER y todas son colaborativas con otros CIBER. Los resultados de pioglitazona, presentados oralmente en el congreso ESHG 2013, fueron ampliamente difundidos por medios de comunicación internacionales.

Asimismo, durante el año 2013 hemos participado en el proyecto de secuenciación de exomas promovido desde el CIBERER y realizado en el CNAG, con casos de leucodistrofias indeterminadas, de cuyo análisis surgieron dos buenos candidatos que estamos analizando.



PROGRAMA:
**Medicina Pediátrica
y del Desarrollo**

Grupo U760

Integrantes

CONTRATADOS

Caparrós Martín, José Antonio

ADSCRITOS

Valencia Benitez, María

Investigador Principal

Ruiz-Pérez, Víctor L



Contacto:

Inst. de Invest. Biomédicas "Alberto Sols" (CSIC-UAM)
Modelos Experimentales de Enfermedades Humanas
C/ Arturo Duperier, 4. 28029 Madrid

Teléfono: (+34) 91 585 43 87

E.mail: vlruiz@iib.uam.es · Website: <http://www.iib.uam.es>

Principales líneas de investigación

- Análisis molecular y mecanismos fisiopatológicos del síndrome de Ellis-van Creveld y Weyer's acrodental disostosis.
- Análisis molecular de casos con osteogénesis imperfecta autosómica recesiva y autosómica dominante.
- Identificación y caracterización de nuevos genes responsables de síndromes pediátricos.

Publicaciones científicas más relevantes

- CAPARRÓS-MARTÍN JA, VALENCIA M, REYTOR E, PACHECO M, FERNÁNDEZ M, PEREZ-AYTES A, GEAN E, LAPUNZINA P, PETERS H, GOODSHIP JA, RUIZ-PEREZ VL. The ciliary Evc/Evc2 complex interacts with Smo and controls Hedgehog pathway activity in chondrocytes by regulating Sufu/Gli3 dissociation and Gli3 trafficking in primary cilia. *Human Molecular Genetics* (2013). 22(1):124-139.
- CAPARRÓS-MARTÍN JA, VALENCIA M, PULIDO V, MARTÍNEZ-GLEZ V, RUEDA-ARENAS I, AMR K, FARRA C, LAPUNZINA P, RUIZ-PEREZ VL*, TEMTAMY S*, AGLAN M*.*=Corresponding authors. Clinical and molecular analysis in families with autosomal recessive osteogenesis imperfecta identifies mutations in five genes and suggests genotype-phenotype correlations. *Am J Med Genet A* (2013). 61A:1354-69.
- KEUPP K, BELEGGIA F, KAYSERILI H, BARNES AM, STEINER M, SEMLER O, FISCHER B, YIGIT G, JANDA CY, BECKER J, BREER S, ALTUNOGLU U, GRÜNHAGEN J, KRAWITZ P, HECHT J, SCHINKE T, MAKAREEVA E, LAUSCH E, CANKAYA T, CAPARRÓS-MARTÍN JA, LAPUNZINA P, TEMTAMY S, AGLAN M, ZABEL B, EYSEL P, KOERBER F, LEIKIN S, GARCÍA KC, NETZER C, SCHÖNAU E, RUIZ-PEREZ VL, MUNDLOS S, AMLING M, KORNAK U, MARINI J, WOLLNIK B. Mutations in WNT1 cause different forms of bone fragility. *American Journal of Human Genetics* (2013). 92(4):565-74.
- MITSUSHIRO NAKATOMI, MARIA HOVORAKOVA, AMEL GRITLI-LINDE, HELEN BLAIR, KATHLEEN McARTHUR, MIROSLAV PETERKA, HERVÉ LESOT, RENATA PETERKOVA, VICTOR L RUIZ-PEREZ, JUDITH GOODSHIP, HEIKO PETERS. Evc regulates a symmetric response to Shh signaling in molar development. *Journal of Dental Research* (2013). 92(3):222-8.

A destacar

En 2013 hemos avanzado en el conocimiento de la biología y función de las proteínas responsables del síndrome de Ellis-van Creveld (EvC) y Weyer´s acrodental dysostosis (Weyers), Evc y Evc2, y hemos demostrado el mecanismo molecular que diferencia las mutaciones recesivas EvC de las dominantes Weyers (Caparrós-Martín et al. *Hum Mol Genet* 2013). Hemos descrito: i) que Evc y Evc2 forman un complejo proteico interdependiente, es decir, ambas proteínas se necesitan mutuamente para mantener sus niveles de expresión y su localización en la base del cilio primario; ii) que Evc y Evc2 interactúan con Smoothed, el principal efector de la vía de Hedgehog (Hh), para facilitar la disociación de los complejos inhibidores Gli3/Sufu y el tráfico de Gli3 hacia el extremo distal del cilio, promoviendo así la transcripción de genes diana; y iii) que las variantes dominantes de Evc2 (Weyers) forman complejos proteicos Evc/Evc2 que se encuentran distribuidos a lo largo de todo el cilio primario en lugar de estar concentrados en su base como ocurre con las proteínas Evc/Evc2 normales, indicando que la posición de Evc/Evc2 en la base de esta organela es crítica para la transducción de la vía de Hh. Las variantes recesivas (EvC), en cambio, dan lugar a complejos Evc/Evc2 inestables.

Por otro lado, en 2013 hemos colaborado con grupos internacionales en la identificación de WNT1 como nuevo gen de osteogénesis imperfecta (OI) (Keupp et al., *Am J Hum Genet* 2013) y a través del análisis molecular de pacientes con OI hemos descrito relaciones genotipo-fenotipo útiles en clínica (Caparrós-Martín et al., *Am J Med Genet A* 2013). Finalmente, desde el punto de vista traslacional/asistencial junto con la U753 hemos realizado diagnóstico molecular de pacientes EvC y OI y hemos generado un panel de NGS (ostegenSEQ) destinado al diagnóstico de ambas enfermedades de probado uso práctico.



PROGRAMA:
Patología Neurosensorial

Grupo U761

Integrantes

CONTRATADOS

Murillo Cuesta, Silvia
Rodríguez De la Rosa, Lourdes
Vallecillo Hernández, Néstor

ADSCRITOS

Baeza Ochoa de Ocariz, María Luisa
Cediel Algovia, Rafael
Celaya Puértolas, Adelaida
Contreras Rodríguez, Julio
de Iriarte Rodríguez, Rocío
García Alcántara, Fernando
Magariños Sánchez, Marta
Martínez Vega, Raquel
Pajares Tarancón, M^a Ángeles
Rivera Rodríguez, Teresa
Rodríguez Aburto, María
Sánchez-Calderón, Hortensia
Sanz López, Lorena
Zubeldia Ortuño, José Manuel

Investigador Principal

Varela Nieto, Isabel



Contacto:

CSIC, Inst. de Investigaciones Biomédicas (CSIC-UAM)
C/ Arturo Duperier, 4. 28029 Madrid.

Teléfono: (+34) 91 585 44 22 · E.mail: ivarela@iib.uam.es

http://www.ciberer.es/index.php?option=com_wrapper&Itemid=87

Principales líneas de investigación

- Caracterización de modelos animales y celulares de sordera neurosensorial.
 - Genética. Fisiopatología del déficit en IGF-I utilizando modelos animales y celulares. Firma neuroinflamatoria y balance redox.
 - Interacción ambiente-genoma en modelos animales de hipoacusia hereditaria sometidos a estrés ambiental: ototóxicos, ruido y déficit vitamínico.
 - Asociada al envejecimiento.
- Identificación de potenciales dianas terapéuticas y marcadores de progresión de hipoacusia. Papel de la actividad de la quinasa pro-inflamatoria p38 MAPK en el daño auditivo; y de la pérdida de función de genes de la familia RAF (rasopatas).
- Ensayo de nuevas terapias con pequeñas moléculas y células madre en modelos animales de sordera neurosensorial.
- Modelos animales de degeneración retiniana asociados a déficit en IGF-I y sus dianas intracelulares.

Publicaciones científicas más relevantes

- Retraso en el crecimiento asociado a mutaciones en IGF1 e IGF1R insulin-like growth factor 1 receptor - IGF1R (Retraso en el crecimiento por resistencia al factor de crecimiento insulínico tipo 1 (alteraciones en el crecimiento y retraso mental).
 - Bases genéticas y aspectos clínicos del Angioedema hereditario tipo 3.
 - Fenotipado de ratones modificados genéticamente en el marco de la actividad de la plataforma SEFALer.
- IGF-I deficiency and hearing loss: molecular clues and clinical implications. VARELA-NIETO I, MURILLO-CUESTA S, RODRÍGUEZ-DE LA ROSA L, LASSALETTA L AND CONTRERAS J. *Ped. Endocrinol. Rev. Invited Review*. 10:4, 460-472. 2013.
 - Programmed cell senescence during embryonic development. MUÑOZ-ESPÍN D, CAÑAMERO M, MARAVER A, GÓMEZ-LÓPEZ G, CONTRERAS J, MURILLO-CUESTA S, RODRÍGUEZ-BAEZA A, VARELA-NIETO I, RUBERTE J, COLLADO M, SERRANO M. *Cell*. 21;155(5):1104-18. 2013.
 - Skeletal abnormalities in insulin-like growth factor-I mouse mutants can be partially compensated for by treatment with n- and c-terminal peptides of parathyroid hormone-related protein. RODRÍGUEZ-DE LA ROSA L, LÓPEZ-HERRADÓN A, PORTAL-NÚÑEZ S, MURILLO-CUESTA S, LOZANO D, CEDIEL R, VARELA-NIETO I* AND ESBRIT P* (*Equal senior contribution) *PLoS ONE*. 2014. Epub 2013.
 - Spanish Society of Biochemistry and Molecular Biology: celebrating 50 years. VARELA-NIETO I, RODRÍGUEZ-TARDUCHY G, PAJARES MA, LARA C, GALINDO A AND BAUTISTA JM (artículo invitado de divulgación) *FEBS News* 27-29, May 2013.

A destacar

Nuestra Unidad estudia las hipoacusias hereditarias y las ER asociadas al déficit en el sistema IGF, utilizando modelos animales y celulares, y colaborado estrechamente con grupos clínicos especialistas en ORL y alergia. Para ello, hemos captado financiación privada y pública nacional e internacional. En colaboración con empresas, y mediante 2 proyectos europeos FP7, estamos trabajando en la caracterización de modelos animales de hipoacusia y en su utilización para el ensayo pre-clínico de nuevas moléculas con potencial terapéutico (AFHELO, www.afhelo.eu/). En la ITN Marie Curie, TARGEAR (www.targear.eu), que coordinamos, se combina la experimentación con la transferencia y con el desarrollo de investigación clínica traslacional, teniendo una importancia notable las actividades formativas.

Somos grupo de referencia internacional en el estudio de las acciones del IGF-I, y en el estudio de la fisiopatología auditiva como se refleja por: i) la co-edición del libro *Development of the Auditory and Vestibular Systems* (Elsevier); ii) las conferencias invitadas a ARO y Gordon; y iii) la organización del 50th Workshop "Inner Ear Biology" (Madrid). Además se puede destacar la presencia en los comités internacionales de biomedicina: BMBS-COST (desde 2013), ESF-Scientific Review Group y EUROPE_PMC-Wellcome Trust.

El objetivo de patentar los resultados de la investigación ha significado un retraso en la publicación del trabajo realizado para DIGNA Biotech, Puleva y Affichem. Pese a lo cual, desde 2011, hemos producido un total de 21 aportaciones científicas y de divulgación. Durante 2013 hemos contribuido a definir: 1) las bases moleculares del desarrollo embrionario del oído interno (*Cell*, 2013); y 2) las del déficit en IGF-I en hipoacusia y retraso en el crecimiento (*PER*, 2013; *PLoS One*, Epub 2013). Hemos desarrollado protocolos de intervención quirúrgica mínimamente invasiva en el oído interno. Y coordinado el "Servicio de Fenotipado de Animales de Laboratorio en red" (plataforma SEFALer-CIBERER) y sus actividades formativas anuales.



PROGRAMA:
Medicina Endocrina

Grupo Asociado U725A

Integrantes

ADSCRITOS

Aniel-Quiroga Rodríguez, M. Ángeles
Bilbao Català, José Ramón
Busturia Jimeno, María Ángeles
Cortazar Galarza, Alicia
Gaztembide Sáenz, Sonia
Martul Tobio, Pedro
Rica Etxebarria, Itxaso
Vázquez San Miguel, Federico
Vela Desojo, Amaia

Investigador Principal

Castaño González, Luis



Contacto:

Grupo de investigación en Endocrinología y Diabetes
Hospital de Cruces
Plaza de Cruces, S/N. 48903 Barakaldo. Vizcaya
Teléfono: (+34) 946 006 473
E.mail: lcastano@osakidetza.net

Principales líneas de investigación

- Pseudohipoparatiroidismo: caracterización del locus GNAS.
- Búsqueda de nuevos genes candidatos en diabetes monogénica, diabetes neonatal o diabetes MODY y diabetes mitocondrial.
- Genes implicados en la diferenciación sexual .
- Caracterización genética, Inmunohistoquímica diferencial y fenotípica en neoplasia endocrina múltiple tipo 1.
- Predicción y prevención de trastornos autoinmunes (enfermedad celíaca y diabetes).
- Caracterización genética y fenotípica de la obesidad.
- Trastornos genéticos en enfermedades raras de origen endocrino.
- Trastornos genéticos en la enfermedad de Hirschprung.

Publicaciones científicas más relevantes

- MORAN A, BUNDY B, BECKER DJ, DiMEGLIO LA, GITELMAN SE, GOLAND R ET AL.. Interleukin-1 antagonism in type 1 diabetes of recent onset: two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet*. 2013 Jun 1;381(9881):1905-15.
- FERNÁNDEZ-REBOLLO E, LECUMBERRI B, GAZTAMBIDE S, MARTÍNEZ-INDART L, PEREZ DE NANCLARES G, CASTAÑO L ET AL.. Endocrine profile and phenotype-(epi)genotype correlation in Spanish patients with pseudohypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 May;98(5):E996-1006.
- ESTEVA DE ANTONIO I, GÓMEZ-GIL E, GIDSEEN GROUP. Coordination of healthcare for transsexual persons: a multidisciplinary approach. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013 Dec;20(6):585-91.
- GARCÍA CASTAÑO A, PÉREZ DE NANCLARES G, MADARIAGA L, AGUIRRE M, MADRID A, NADAL I ET AL.. Genetics of type III Bartter syndrome in Spain, proposed diagnostic algorithm. *PLoS One*. 2013;8(9):e74673.
- CLAVERIE-MARTÍN F, GARCÍA-NIETO V, LORIS C, ARICETA G, NADAL I, ESPINOSA L ET AL.. Claudin-19 mutations and clinical phenotype in Spanish patients with familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *PLoS One*. 2013;8(1):e53151.

A destacar

- Participación en proyecto Renaltube de caracterización de tubulopatías renales (www.renaltube.com).
- Participación en proyecto Europeo MEDIGENE (FP7-279171-1) de caracterización genética de poblaciones mediterráneas y diabetes.
- Desarrollo de proyectos de caracterización molecular de diabetes monogénica (Departamento Educación GV proyecto IT795-3), y Departamento de Sanidad GV 2010111185).
- Participación en proyectos internacionales de Prevención de diabetes, de tipo nutricional (Proyecto TRIGR-NIH 5U01HD040364-08) y de inmunomodulación con antígenos (Proyectos Diamyd).
- Colaboración en Grupo internacional de diabetes Infantil (Grupo Hvidore).
- Finalización del estudio Di@betes sobre epidemiología de diabetes en España y de Epidemiología de Diabetes en el País Vasco (Departamento de Sanidad GV2010111058).

En el desarrollo de estos proyectos se han realizado mas de 22 publicaciones en revistas de impacto, sobre diferentes aspectos de alteraciones en tubulopatías renales, neoplasia endocrina múltiple, diabetes monogénica, pseudohipoparatiroidismo, etc, ..).



PROGRAMA:
**Medicina Pediátrica
y del Desarrollo**

Grupo Clínico Vinculado

Integrantes

Ballesta Martínez, M^a Juliana
López González, Vanesa
Domingo Jiménez, M^a Rosario
Gimeno Blanes, Juan Ramón
Glóver López, Guillermo
Martínez Romero, M^a Carmen
López Expósito, Isabel
Bafalliu Vidal, Juan Antonio
Vera Carbonell, Ascensión

Investigador Principal

Guillén Navarro, Encarna



Contacto:

Unidad de Genética Médica. Servicio de Pediatría.
Hospital Clínico Univ. Virgen de la Arrixaca (HCUVA).
Cátedra de Genética Médica. UCAM-Murcia
Ctra Madrid-Cartagena, s/n. El Palmar, 30120 Murcia · Tel.: (+34) 968 369 042
E.mail: guillen.encarna@gmail.com; eguillen@ucam.edu

Principales líneas de investigación

- Discapacidad intelectual.
- Síndromes malformativos y anomalías del desarrollo.
- Displasias (esqueléticas y ectodérmicas).
- Cardiopatías.
- Enfermedades lisosomales.
- Porfiria Aguda Intermitente.
- Terapias Avanzadas.
- Etc.

Publicaciones científicas más relevantes

- LUXÁN G, CASANOVA JC, MARTÍNEZ-POVEDA B, PRADOS B, D'AMATO G, MACGROGAN D, GONZÁLEZ-RAJAL A, DOBARRO D, TORROJA C, MARTÍNEZ F, IZQUIERDO-GARCÍA JL, FERNÁNDEZ-FRIERA L, SABATER-MOLINA M, KONG YY, PIZARRO G, IBAÑEZ B, MEDRANO C, GARCÍA-PAVÍA P, GIMENO JR, MONSERRAT L, JIMÉNEZ-BORREGUERO LJ, DE LA POMPA JL. Mutations in the NOTCH pathway regulator MIB1 cause left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Nat Med*. 2013 Feb;19(2):193-201. doi: 10.1038/nm.3046. Epub 2013 Jan 13. (FI: 24.302).
- O'MAHONY C, JICHI F, PAVLOU M, MONSERRAT L, ANASTASAKIS A, RAPEZZI C, BIAGINI E, GIMENO JR, LIMONGELLI G, MCKENNA WJ, OMAR RZ, ELLIOTT PM; FOR THE HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY OUTCOMES INVESTIGATORS. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). *Eur Heart J*. 2013 Oct 14. [Epub ahead of print](FI: 14.097).
- WIECZOREK D, BÖGERSHAUSEN N, BELEGGIA F, STEINER-HALDENSTÄTT S, POHL E, LI Y, MILZ E, MARTÍN M, THIELE H, ALTMÜLLER J, ALANAY Y, KAYSERILI H, KLEIN-HITPASS L, BÖHRINGER S, WOLLSTEIN A, ALBRECHT B, BODUROGLU K, CALIEBE A, CHRZANOWSKA K, COGULU O, CRISTOFOLI F, CZESCHIK JC, DEVRIENDT K, DOTTI MT, ELCIOGLU N, GENER B, GOECKE TO, KRAJEWSKA-WALASEK M, GUILLÉN-NAVARRO E, HAYEK J, HOUGE G, KILIC E, SIMSEK-KIPER PÖ, LÓPEZ-GONZÁLEZ V, KUECHLER A, LYONNET S, MARI F, MAROZZA A, MATHIEU DRAMARD M, MIKAT B, MORIN G, MORICE-PICARD F,

OZKINAY F, RAUCH A, RENIERI A, TINSCHERT S, UTINE GE, VILAIN C, VIVARELLI R, ZWEIER C, NÜRNBERG P, RAHMANN S, VERMEESCH J, LÜDECKE HJ, ZESCHNIGK M, WOLLNIK B. A comprehensive molecular study on Coffin-Siris and Nicolaides-Baraitser syndromes identifies a broad molecular and clinical spectrum converging on altered chromatin remodeling. *Hum Mol Genet.* 2013 Dec 20;22(25):5121-35. doi: 10.1093/hmg/ddt366. Epub 2013 Aug 1. (FI:7.69).

- GUILLÉN-NAVARRO E, SÁNCHEZ-IGLESIAS S, DOMINGO-JIMÉNEZ R, VICTORIA B, RUIZ-RIQUELME A, RÁBANO A, LOIDI L, BEIRAS A, GONZÁLEZ-MÉNDEZ B, RAMOS A, LÓPEZ-GONZÁLEZ V, BALLESTA-MARTÍNEZ MJ, GARRIDO-PUMAR M, AGUIAR P, RUIBAL A, REQUENA JR, ARAÚJO-VILAR D. A new seipin-associated neurodegenerative síndrome. *J Med Genet.* 2013 Jun;50(6):401-9. doi: 10.1136/jmedgenet-2013-101525. (FI: 5.7).
- VERA-CARBONELL A, LÓPEZ-GONZÁLEZ V, BAFALLIU JA, PIÑERO-FERNÁNDEZ J, SUSMOZAS J, SORLI M, LÓPEZ-PÉREZ R, FERNÁNDEZ A, GUILLÉN-NAVARRO E, LÓPEZ-EXPÓSITO I. Pre- and postnatal findings in a patient with a novel rec(8)dup(8q)inv(8)(p23.2q22.3) associated with San Luis Valley syndrome. *Am J Med Genet A.* 2013 Sep;161(9):2369-75. doi: 10.1002/ajmg.a.36103. Epub 2013 Jul 25.

A destacar

PROYECTOS

- "Caracterización clínica y mecanismos moleculares de un nuevo síndrome neurodegenerativo asociado a la mutación R265X en el gen de la seipina". FIS PI10/02873. Duración: 2010-2013. Dotación 102.850,00 euros. IP: Jesús Requena. IC: MR Domingo Jiménez y E Guillén Navarro.
- "Del canal a la Arritmia Clínica. Estudio Clínico, Genético y Funcional de las Canalopatías." Entidad financiadora: FIS. PI11/02459. Duración: 2012- 2014. IP: Juan Ramón Gimeno Blanes. Dotación 56.000 euros.
- "Aproximación genética al síndrome de Rett y sus variantes: caracterización clínica molecular de fenotipos neuropsiquiátricos solapantes". Departamento de Sanidad del País Vasco. Fundación vasca de Innovación e Investigación sanitarias. Duración: 2012-2015. Proyecto: 2011111090. Dotación: 61.500,00 euros. Investigadores colaboradores.

ENSAYOS CLÍNICOS

- NP 27936, "Estudio aleatorizado doble ciego con grupos paralelos y controlado por placebo de 12 semanas de duración para evaluar la eficacia y la seguridad de RO4917523 en pacientes con síndrome de X Frágil" Sponsor: F-Hoffmann-La Roche, LTD.
- Ranol-MCH "Estudio del efecto en la isquemia miocárdica de Ranolazina en pacientes con Miocardiopatía Hipertrófica." Sponsor: Menarini. Estudio EPA-SP. RGB-RAN 2013-01.
- "Tolerancia y seguridad de Dronedarona y otros antiarrítmicos para el tratamiento de la fibrilación auricular en la miocardiopatía hipertrófica". Sponsor: Sanofi. Investigación clínica.

ACREDITACIÓN COMO CSUR DE LA UNIDAD DE CARDIOPATÍAS FAMILIARES (ABRIL DE 2013)

ACTIVIDADES ORGANIZADAS

- Reunión anual del Grupo de Trabajo de Cardiopatías Familiares de la Sociedad Española de Cardiología. 22-23 de Marzo 2013. Hotel Silken Siete Coronas. Murcia.
- II Jornada de Cardiogenética. 29 Noviembre 2013. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Acreditada por Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca y Universidad de Murcia.
- 3. Jornada Acondroplasia y Maternidad. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia, 5 de Diciembre de 2013.

GUÍAS CLÍNICAS

- GUILLÉN-NAVARRO E, BLASCO AJ, GUTIERREZ-SOLANA LG, COUCE ML, CANCHO-CANDELA R, LÁZARO P; GRUPO DE TRABAJO HUNTER ESPAÑA. [Clinical practice guideline for the management of Hunter syndrome]. *Med Clin (Barc).* 2013 Nov 16;141(10):453.e1-13. doi: 10.1016/j.medcli.2013.07.010. Epub 2013 Sep 21. Presentación: Hotel Abba Garden. Barcelona 3 de Septiembre de 2013.

CAPÍTULO DE LIBRO

- GUILLÉN-NAVARRO E. ¿Qué es la Acondroplasia y cómo se diagnostica?. En: GUILLÉN-NAVARRO E, HERNÁNDEZ MORCUENDE I, CONEJERO CASARES A, GONZÁLEZ VIEJO MA. Tengo un hijo con acondroplasia. ¿Y ahora qué?. Asociación Crecer (eds). Diciembre de 2013. Murcia. ISBN: 84-695-8637-8; pp.7-13

Grupo Clínico Vinculado

Integrantes

Bueno Martínez, Inés
Bueno Lozano, Gloria
Muñoz Jalle, Elena
Samper Villagrasa, Pilar
M. Ruiz Lázaro, Pedro
Zapata Usabel, Maite A.
Carmen Sampérez, Luis
Remón Garijo, León
Ayerza Casas, Ariadna
Pié Juste, Juan
Puisac Uriol, Beatriz
Hernández Marcos, María
de Teresa Rodrigo, M^a Esperanza
Gil Rodríguez, M^a Concepción

Publicaciones científicas más relevantes

Investigador Principal

Ramos Fuentes, Feliciano J.



Contacto:

Servicio de Pediatría.
Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa".
Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza
c/ San Juan Bosco, 15. 50009 Zaragoza · Teléfono: (+34) 97 661 739
E-mail: framos@unizar.es · Website: www.unizar.es

Principales líneas de investigación

- Síndrome de Cornelia de Lange y Cohesinopatías (línea principal).
- Discapacidad intelectual de origen genético: Síndrome X Frágil.
- Errores Innatos del Metabolismo: Déficit de HMG-CoA Liasa.
- Síndromes de hipo e hipercrecimiento.
- Sorderas de origen genético.
- Síndromes dismórficos pediátricos.
- Enfermedades neuromusculares de origen genético en el niño.

- Loss-of-function HDAC8 mutations cause a phenotypic spectrum of Cornelia de Lange syndrome-like features, ocular hypertelorism, large fontanelle and X-linked inheritance. KAISER FJ, ANSARI M, BRAUNHOLZ D, CONCEPCIÓN GIL-RODRÍGUEZ M, DECROOS C, WILDE JJ, FINCHER CT, KAUR M, BANDO M, AMOR DJ, ATWAL PS, BAHLO M, BOWMAN CM, BRADLEY JJ, BRUNNER HG, CLARK D, DEL CAMPO M, DI DONATO N, DIAKUMIS P, DUBBS H, DYMENT DA, ECKHOLD J, ERNST S, FERREIRA JC, FRANCEY LJ, GEHLKEN U, GUILLÉN-NAVARRO E, GYFTODIMOU Y, HALL BD, HENNEKAM R, HUDGINS L, HULLINGS M, HUNTER JM, YNTEMA H, INNES AM, KLINE AD, KRUMINA Z, LEE H, LEPPIG K, LYNCH SA, MALLOZZI MB, MANNINI L, MCKEE S, MEHTA SG, MICULE I; CARE4RARE CANADA CONSORTIUM, MOHAMMED S, MORAN E, MORTIER GR, MOSER JA, NOON SE, NOZAKI N, NUNES L, PAPPAS JG, PENNEY LS, PÉREZ-AYTÉS A, PETERSEN MB, PUISAC B, REVCNU N, ROEDER E, SAITTA S, SCHEUERLE AE, SCHINDELER KL, SIU VM, STARK Z, STROM SP, THIESE H, VATER I, WILLEMS P, WILLIAMSON K, WILSON LC; UNIVERSITY OF WASHINGTON CENTER FOR MENDELIAN GENOMICS, HAKONARSON H, QUINTERO-RIVERA F, WIERZBA J, MUSIO A, GILLESSEN-KAESBACH G, RAMOS FJ, JACKSON LG, SHIRAHIGE K, PIÉ J, CHRISTIANSON DW, KRANTZ ID, FITZPATRICK DR, DEARDORFF MA. Hum Mol Genet. 2014 Jan 31. [Epub ahead of print] PMID: 24403048 [PubMed - as supplied by publisher].
- Somatic mosaicism in a Cornelia de Lange syndrome patient with NIPBL mutation identified by different next generation sequencing approaches. BAQUERO-MONTOYA C, GIL-RODRÍGUEZ MC, BRAUNHOLZ D, TERESA-RODRIGO ME, OBIEGLO C, GENER B, SCHWARZMAYR T, STROM TM, GÓMEZ-PUERTAS P, PUISAC B, GILLESSEN-KAESBACH G, MUSIO A, RAMOS FJ, KAISER FJ, PIÉ J. Clin Genet. 2014 Jan 26. doi: 10.1111/cge.12333. [Epub ahead of print] No abstract available. PMID: 24635725 [PubMed - as supplied by publisher].

- Could a patient with SMC1A duplication be classified as a human cohesinopathy? BAQUERO-MONTOYA C, GIL-RODRÍGUEZ MC, TERESA-RODRIGO ME, HERNÁNDEZ-MARCOS M, BUENO-LOZANO G, BUENO-MARTÍNEZ I, REMESEIRO S, FERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ R, BASSECOURT-SERRA M, RODRÍGUEZ DE ALBA M, QUERALT E, LOSADA A, PUISAC B, RAMOS FJ, PIÉ J. Clin Genet. 2014 May;85(5):446-51. doi: 10.1111/cge.12194. Epub 2013 Jun 17. PMID: 23683030 [PubMed - in process].
- Cornelia de Lange syndrome with NIPBL mutation and mosaic Turner syndrome in the same individual. WIERZBA J, GIL-RODRÍGUEZ MC, POLUCHA A, PUISAC B, ARNEO M, TERESA-RODRIGO ME, WINNICKA D, HEGARDT FG, RAMOS FJ, LIMON J, PIÉ J. BMC Med Genet. 2012 Jun 7;13:43. PMID: 22676896 [PubMed - indexed for MEDLINE].
- Mutations and variants in the cohesion factor genes NIPBL, SMC1A, and SMC3 in a cohort of 30 unrelated patients with Cornelia de Lange syndrome. PIÉ J, GIL-RODRÍGUEZ MC, CIERO M, LÓPEZ-VIÑAS E, RIBATE MP, ARNEO M, DEARDORFF MA, PUISAC B, LEGARRETA J, DE KARAM JC, RUBIO E, BUENO I, BALDELLOU A, CALVO MT, CASALS N, OLIVARES JL, LOSADA A, HEGARDT FG, KRANTZ ID, GÓMEZ-PUERTAS P, RAMOS FJ. Am J Med Genet A. 2010 Apr;152A(4):924-9. doi: 10.1002/ajmg.a.33348. PMID: 20358602 [PubMed - indexed for MEDLINE].

A destacar

PROYECTOS:

Proyecto FIS " Espectro Cornelia de Lange: Nuevos genes, nuevos fenotipos y aproximación terapéutica." Nº referencia: PS12/01318. Agencia financiadora: Ministerio de Sanidad y Política Social. FIS. Duración: 2013-2015. Investigador Principal: Feliciano J. Ramos Fuentes. 1er año: 2 publicaciones en curso.

PUBLICACIONES:

Se finalizaron 3 trabajos que finalmente fueron publicados en 2014 (ver apartado anterior).

GUIAS CLINICAS:

Se finalizó la "Clinical Utility Gene Card of Cornelia de Lange Syndrome" que será previsiblemente publicada en 2014 en el European Journal of Human Genetics.

CONGRESOS:

Se presentaron ponencias y comunicaciones en 3 Congresos:

- ESHG Conference (Paris, junio 2013).
- VIII Congreso Nacional de S. Cornelia de Lange (Barcelona, octubre 2013).
- 7th Cornelia de Lange World Conference (Buenos Aires, noviembre 2013).



PROGRAMA:
**Medicina Pediátrica
y del Desarrollo**

Grupo Clínico Vinculado

Integrantes

Picó, Gustau
Grimalt, Antònia
Miravet, Elena
Ruiz, Ángeles
Amer, Guillem
García Martín, Ana
Tarongí Sánchez, Susana
Bernués, Marta
Govea, Nancy
Pérez, Ángeles
Heine, Damià

Investigador Principal

Rosell Andreo, Jordi



Contacto:

Unidad de Genética.
Hospital Universitari Son Espases.
Carretera de Valldemossa, 7. 07120 Palma de Mallorca
Teléfono: (+34) 871 205 191
E.mail: jordi.rosell@ssib.es

Principales líneas de investigación

- Retraso mental.
- Muerte súbita.
- Cardiopatías congénitas.
- Epilepsia infantil.
- Enfermedades neuromusculares, neurometabólicas y trastornos del neurodesarrollo.
- Mieloma múltiple.
- Etc.

Publicaciones científicas más relevantes

- SÁNCHEZ-FERRERO E, COTO E, BEETZ C, GÁMEZ J, CORAO AI, DÍAZ M, ESTEBAN J, DEL CASTILLO E, MORIS G, INFANTE J, MENENDEZ M, PASCUAL-PASCUAL SI, LÓPEZ DE MUNAIN A, GARCÍA-BARCINA MJ, ALVAREZ V; Genetics of Spastic Paraplegia study group. "SPG7 mutational screening in spastic paraplegia patients supports a dominant effect for some mutations and a pathogenic role for p.A510V". *Clin Genet* 2013 Mar; 85(3): 252-262.
- FLAQUER A, BAUMBACH C, PIÑERO E, GARCÍA ALGAS F, DE LA FUENTE SANCHEZ MA, ROSELL J; TOQUERO J, ALONSO-PUILPON L, GARCÍA -PAVIA P, STRAUCH K, HEINE SUÑER D. "Genome-wide linkage analysis of congenital heart defects using MOD score analysis identifies two novel loci". *BMC Genet* 2013 May 24; 14:44. Doi: 10.1186/1471-2156-14-44.
- ALDÁMIZ-ECHEVARRIA L, BUENO MA, COUCE ML, LAGE S, DALMAU J, VITORIA I, ANDRADE F, BLASCO J, ALCALDE C, GIL D, GARCÍA MC, GONZÁLEZ LAMUÑO D, RUIZ M, PEÑA-QUINTANA L, RUIZ MA, GONZÁLEZ D, SÁNCHEZ-VALVERDE F. "Anthropometric characteristics and nutrition in a cohort of PAH-deficient patients". *Clin Nutr* 2013 Sep 26. pii: S0261-5614 (13)00249-5. Doi: 10.1016/j.clnu.2013.09.011.
- SUAREZ-CALVET M, DOLS-ICARDO O, LLADÓ A, SANCHEZ-VALLE R, HERNÁNDEZ I, AMER G, ANTÓN-AGUIRRE S, ALCOLEA D, FORTEA J, FERRER I, VAN DER ZEE J, DILLEN L, VAN BROECKHOVEN C, MOLINUEVO JL, BLES A, CLARIMÓN J, LLEÓ A. "Plasma phosphorylated TDP-43 levels are elevated in patients with frontotemporal dementia carrying repeat expansion or a GRN mutation". *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013 Dec 4. Doi: 10.1136/jnnp-2013-305972.

A destacar

El GCV consiguió en agosto 2013 pasar la evaluación de la Fundación de Investigación Sanitaria de las Islas Baleares (FISIB) como grupo de Investigación Consolidado (IP: Jordi Rosell).

En marzo se realizó organizado por la Unidad de Genética el curso Genètica Avui (14 horas) con un gran éxito de participación.

Lo más relevante durante el año 2013 del GCV ha sido: Se ha finalizado el estudio de 69 pacientes adultos ingresados en centros socio sanitarios que nunca habían sido estudiados desde el punto de vista genético. El estudio mediante aCGH se han diagnosticado al 10% de los pacientes, siendo el estudio normal en el 50% (34 pacientes). Dos pacientes han sido diagnosticados desde el punto de vista clínico de del22q11 y de Cornelia de Lange. En el resto de pacientes se han detectado variantes de significado clínico incierto (VOUS) y que están en fase de estudio familiar y validación final.

Se ha proseguido el estudio piloto de portadoras del síndrome del cromosoma X frágil con unos resultados preliminares que pueden comportar cambios en la metodología diagnóstica en esta enfermedad. En el ámbito de esta enfermedad se ha puesto en marcha la Unidad de Seguimiento Clínico Multidisciplinar de los pacientes con síndrome del Cromosoma X Frágil en el Hospital Univ. Son Espases. El grupo de Neurología Metabólica participa en la elaboración de la guía terapéutica en la Mucopolisacaridosis tipo I y el grupo de Neuropediatría en el Estudio epidemiológico para evaluar la gravedad de la infección por VRS en pacientes con enfermedad neurológica severa (SENEP-EPI-2013-01).

Además se ha concedido a nuestro grupo una beca FIS (IP: Damiá Heine): "Determinación de las bases genéticas y moleculares de las cardiopatías congénitas mediante estudios familiares y modelos animales".



PROGRAMA:
**Medicina Pediátrica
y del Desarrollo**

Grupo Clínico Vinculado

Integrantes

Gener Querol, Blanca
García Ribes, Ainhoa
López Aríztegui, M^a Asunción
García Naveda, Laura
Llano Rivas, Isabel
Martínez Bouzas, Cristina
Maortua Olabe, Hiart
de la Hoz Rastrollo, Ana Belén
Martínez González, M^a Jesús
Olabarrieta Hoyos, Naiara

Investigador Principal

Tejada Mínguez, M^a Isabel



Contacto:

Servicio de Genética del Hospital Universitario Cruces y BioCruces Health Research Institute.
Pza. de Cruces s/n. 48903 Barakaldo, Bizkaia
Teléfono: (+34) 94 600 65 14 y 94 600 65 32
E.mail: mariaisabel.tejadaminguez@osakidetza.net
Website: www.hospitalcruces.com

Principales líneas de investigación

- Discapacidad intelectual, especialmente la ligada al X, el Síndrome X Frágil y las patologías asociadas al espectro del Síndrome de Rett.
- Dismorfología.
- Cáncer Hereditario.
- Enfermedades Neurológicas.
- Terapias Avanzadas.
- Etc.

Publicaciones científicas más relevantes

- Trisomy 18p caused by a supernumerary marker with a chromosome 13/21 centromere: a possible recurrent chromosome aberration. PLAJA A, LLOVERAS E, MARTÍNEZ-BOUZAS C, BARREÑA B, DEL CAMPO M, FERNÁNDEZ A, HERRERO M, BARRANCO L, PALAU N, LÓPEZ-ARÍZTEGUI MA, CATALÀ V, TEJADA MI. Am J Med Genet A. 2013 Sep;161(9):2363-8. doi: 10.1002/ajmg.a.36102. Epub 2013 Jul 25.
- [Clinical guideline of gene FMR1-associated diseases: fragile X syndrome, primary ovarian insufficiency and tremor-ataxia syndrome]. MILÀ M, RAMOS F, TEJADA MI; GRUPO AEGH/CIBERER. Med Clin (Barc). 2014 Mar 4;142(5):219-25. doi: 10.1016/j.medcli.2013.05.025. Epub 2013 Jul 25. Spanish. No abstract available.

- MECP2 gene study in a large cohort: testing of 240 female patients and 861 healthy controls (519 females and 342 males). MAORTUA H, MARTÍNEZ-BOUZAS C, GARCÍA-RIBES A, MARTÍNEZ MJ, GUILLEN E, DOMINGO MR, CALVO MT, GUITART M, GABAU E, BOTELLA MP, GENER B, RUBIO I, LÓPEZ-ARÍZTEGUI MA, TEJADA MI. *J Mol Diagn*. 2013 Sep;15(5):723-9. doi: 10.1016/j.jmoldx.2013.05.002. Epub 2013 Jun 26.
- Assessment of interferon-related biomarkers in Aicardi-Goutières syndrome associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, and ADAR: a case-control study. RICE GI, FORTE GM, SZYNKIEWICZ M, CHASE DS, AEBY A, ABDEL-HAMID MS, ACKROYD S, ALLCOCK R, BAILEY KM, BALOTTIN U, BARNERIAS C, BERNARD G, BODEMER C, BOTELLA MP, CEREDA C, CHANDLER KE, DABYDEEN L, DALE RC, DE LAET C, DE GOEDE CG, DEL TORO M, EFFAT L, ENAMORADO NN, FAZZI E, GENER B, ET AL. *Lancet Neurol*. 2013 Dec;12(12):1159-69. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70258-8. Epub 2013 Oct 30.
- A comprehensive molecular study on Coffin-Siris and Nicolaides-Baraitser syndromes identifies a broad molecular and clinical spectrum converging on altered chromatin remodeling. WIECZOREK D, BÖGERSHAUSEN N, BELEGGIA F, STEINER-HALDENSTÄTT S, POHL E, LI Y, MILZ E, MARTÍN M, THIELE H, ALTMÜLLER J, ALANAY Y, KAYSERILI H, KLEIN-HITPASS L, BÖHRINGER S, WOLLSTEIN A, ALBRECHT B, BODUROGLU K, CALIBE A, CHRZANOWSKA K, COGULU O, CRISTOFOLI F, CZESCHIK JC, DEVRIENDT K, DOTTI MT, ELCIOGLU N, GENER B, ET AL. *Hum Mol Genet*. 2013 Dec 20;22(25):5121-35. doi: 10.1093/hmg/ddt366. Epub 2013 Aug 1.

A destacar

PROYECTOS:

Los dos más importantes que hemos tenido en ejecución son:

- Estudio Genético de la insuficiencia ovárica primaria en células foliculares, en mujeres jóvenes portadoras de premutación del Síndrome X Frágil: Correlación con parámetros Clínicos. IP: Tejada MI. FIS-Referencia: PI10/00550.
- Aproximación genética al Síndrome de Rett y sus variantes, caracterización clínica molecular de fenotipos Neuropsiquiátricos solapantes. IP: Tejada MI. Gobierno Vasco-Referencia: 2011111090.

RESULTADOS:

Los resultados más destacables están publicados (ver apartado anterior) o en vías de publicación, habiéndose presentado en las siguientes reuniones nacionales e internacionales:

- Aplicación de la Secuenciación de Exomas a la localización del Gen responsable de la familia MRX82: una misma mutación en el gen UPF3B produce una gran variedad de fenotipos. Tejada MI, et al. XXVII Congreso Nacional de la Asociación de Genética Humana. Madrid 10-12 de abril 2013.
- Study of triple CGG repeats (FMR1 gene) in 157 patients with ovarian failure of unknown origin. Tejada MI, et al. European Human Genetics Conference 2013. Paris 8-11 de Junio 2013.
- Study of triple CGG repeats and AGG interruptions in 41 low-responder women with a reduced ovarian response in ISCI program: A preliminary study on the comparison between blood and granulosa cells. Tejada MI, et al. The 1st International Conference on the FMR1 premutation: basic mechanisms and clinical involvement. Perugia (Italy) 23-26 de Junio 2013.
- Study of triple CGG repeats (FMR1 gene) in 41 patients with a reduced ovarian response to gonadotropin stimulation: no correlation found with four ovarian parameters. Tejada MI, et al. European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) 7-10 Julio 2013. London.

GUÍAS CLÍNICAS:

La ya citada en publicaciones.

ENSAYOS CLÍNICOS:

Concesión y Autorización de la AEM en agosto 2013 del ensayo: Terapia celular basada en células madre mesenquimales aplicada a pacientes pediátricos con Osteogénesis Imperfecta (TERCELOI). Expte: EC10-219. Coordinador Clínico: Blanca Gener.



Centro de Investigación Biomedica en Red (CIBER)
Instituto de Salud Carlos III
C/Monforte de Lemos 3-5. Pabellon 11
28029 Madrid
www.ciberisciii.es