



MEMORIA ANUAL 2 0 1 4

ciberdem

Centro de Investigación Biomédica en Red
Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas

Índice

1. ORGANIZACIÓN	3
Introducción	4
Directorio de grupos e instituciones	6
Estructura organizativa	8
Presupuesto	10
Personal CIBERDEM	11
2. PROGRAMAS CIENTÍFICOS	13
P1. Determinantes moleculares y fisiológicos relacionados con el estilo de vida en diabetes y obesidad. Estudios poblacionales de genética-epigenética en diabetes tipo 2 y factores asociados.....	14
P2. Impacto de la disfunción y plasticidad de la célula beta en diabetes. Desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento.....	15
P3. Mecanismos implicados en el desarrollo de diabetes y sus complicaciones vasculares. Comorbilidades asociadas. Estrategias para su prevención y tratamiento.....	16
P4. Desarrollo de biología de sistemas en terapias personalizadas de diabetes.....	17
3. PROGRAMAS TRANSVERSALES	19
Programa de Comunicación	20
4. PLATAFORMAS	23
Biobanco CIBERDEM	24
Plataforma Metabólica	25
5. PROYECTOS	27
Proyectos nacionales	28
Proyectos Europeos	31
6. GRUPOS DE INVESTIGACIÓN	33

1. ORGANIZACIÓN



INTRODUCCIÓN

El Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER) es un consorcio dependiente del Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Economía y Competitividad). Su Área Temática de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM) está formado por 30 grupos de investigación de referencia ubicados en diferentes hospitales, universidades y centros de investigación de toda España.

El objetivo principal de CIBERDEM es incrementar la investigación en diabetes y enfermedades metabólicas asociadas, identificando los genes que confieren susceptibilidad a dichas enfermedades así como los factores ambientales que participan en su desarrollo, dilucidar los mecanismos moleculares de la alteración en la secreción y señalización de la insulina, determinar los mecanismos moleculares y celulares de formación y destrucción de la célula beta pancreática y estudiar estrategias de sustitución de dicha masa celular e investigar las señales que relacionan obesidad y diabetes. Asimismo, dedica un especial interés a la investigación de las complicaciones de la diabetes y las enfermedades metabólicas asociadas.

Para la obtención de los objetivos marcados, CIBERDEM busca generar un marco atractivo para la incorporación de personal investigador básico y clínico, así como el desarrollo de las plataformas biomédicas adecuadas para realizar una investigación de excelencia en diabetes y enfermedades metabólicas relacionadas. A su vez, CIBERDEM potencia la investigación traslacional, favoreciendo el flujo del conocimiento obtenido en diabetes hacia otras disciplinas y viceversa.

La misión de CIBERDEM es liderar el esfuerzo investigador de excelencia en diabetes y enfermedades metabólicas relacionadas, así como en acelerar la traslación de los resultados científicos a la práctica clínica.

CIBERDEM desarrolla actividades de investigación relacionadas con los siguientes apartados:

- **Diabetes mellitus tipo 1. Autoinmunidad.**
- **Diabetes mellitus tipo 2. Señalización y resistencia a la insulina.**
- **Genética de la Diabetes Mellitus.**
- **Diabetes Mellitus. Complicaciones microvasculares.**
- **Dislipemia, inflamación y enfermedad endotelial.**
- **Disfunción, destrucción y regeneración del islote pancreático.**
- **Diabetes y Obesidad. Interferencias biológicas entre tejidos.**
- **Diabetes y enfermedades metabólicas asociadas. Gluco y lipotoxicidad.**
- **Síndrome metabólico. Fisiopatología y epidemiología.**

CIBERDEM enmarca su investigación en cuatro programas científicos

P1

Determinantes moleculares y fisiológicos relacionados con el estilo de vida en diabetes y obesidad. Estudios poblacionales de genética-epigenética en diabetes tipo 2 y factores asociados.

P2

Mecanismos implicados en el desarrollo de diabetes y sus complicaciones vasculares. Comorbilidades asociadas. Estrategias para su prevención y tratamiento.

P3

Impacto de la disfunción y plasticidad de la célula beta en diabetes. Desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento.

P4

Desarrollo de biología de sistemas en terapias personalizadas de diabetes.

Las líneas estratégicas de Investigación del CIBERDEM se agrupan en cuatro categorías:

- **Proyectos de investigación transversal**
- **Plataformas tecnológicas**, como el Biobanco CIBERDEM y la Plataforma Metabólica.
- **Actividades de soporte a la investigación**, entre las que destacan las “acciones especiales”, ayudas para que los grupos CIBERDEM puedan tener acceso a servicios tecnológicos punteros.
- **Plan de formación**, como es la organización de cursos para la comunidad investigadora del CIBERDEM (pre doctorales, etc.)

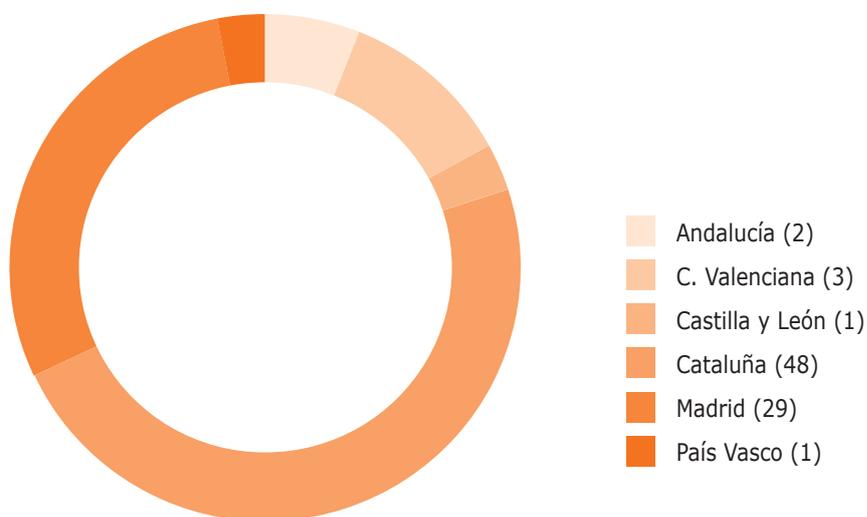
La naturaleza, fines y funcionamiento del CIBERDEM se recogen en sus estatutos, publicados en el Boletín Oficial del Estado (BOE) núm. 42, del 18 de febrero de 2011.

DIRECTORIO DE GRUPOS E INSTITUCIONES

Grupo	Nombre Completo	ISCII IP	Institución	Prov. Centro
1	Álvarez Escolá, Carmen	CB07/08/0013	Universidad Complutense de Madrid	Madrid
2	Balsinde Rodríguez, Jesús	CB07/08/0004	Agencia Estatal Consejo Superior De Investigaciones Científicas	Castilla y León
3	Benito de las Heras, Manuel R.	CB07/08/0001	Universidad Complutense de Madrid	Madrid
4	Blanco Vaca, Francisco	CB07/08/0016	Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo	Cataluña
5	Blázquez Fernández, Enrique	CB07/08/0010	Universidad Complutense de Madrid	Madrid
6	Bosch Tubert, Fàtima	CB07/08/0037	Universidad Autónoma de Barcelona	Cataluña
7	Burks, Deborah	CB07/08/0043	Fundación Centro de Investigación Príncipe Felipe	C. Valenciana
8	Carmena Rodríguez, Rafael	CB07/08/0018	Fundación para la Investigación del Hospital Clínico de la Comunidad Valenciana (Fundación INCLIVA)	C. Valenciana
10	Castaño González, Luis	CB07/08/0025	Asociación Instituto de Investigación Sanitaria de Biocruces	País Vasco
11	Correig Blanchart, Francesc X.	CB07/08/0014	Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Pere Virgili	Cataluña
32	Egido de los Ríos, Jesús	CB07/08/2007	Instituto de Investigación Sanitaria - Fundación Jiménez Díaz	Madrid
13	Escobar Morreale, Héctor F.	CB07/08/0005	Servicio Madrileño de Salud	Madrid
14	Ferrer Marrades, Jorge	CB07/08/0021	Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer	Cataluña
15	Gómez Foix, Anna Maria	CB07/08/0011	Universidad de Barcelona	Cataluña
16	Gomis de Barbarà, Ramon	CB07/08/0009	Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer	Cataluña
17	Guinovart Cirera, Joan Josep	CB07/08/0045	Fundación privada Instituto de Recerca Biomédica (IRB- Barcelona)	Cataluña
19	Ibáñez Toda, Lourdes	CB07/08/0044	Fundación para la Investigación y Docencia Sant Joan de Deu	Cataluña
21	Martín Bermudo, Francisco	CB07/08/0006	Universidad Pablo de Olavide	Andalucía
22	Martínez Valverde, Ángela María	CB07/08/0033	Agencia Estatal Consejo Superior De Investigaciones Científicas	Madrid

Grupo	Nombre Completo	ISCII IP	Institución	Prov. Centro
23	Masana Marín, Luis	CB07/08/0028	Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Pere Virgili	Cataluña
24	Montanya Mias, Eduard	CB07/08/0022	Fundación IDIBELL	Cataluña
25	Nadal Navajas, Ángel	CB07/08/0002	Universidad Miguel Hernández	C. Valenciana
12	Novials Sardà, Anna Maria	CB07/08/2005	Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer	Cataluña
9	Rojo Martínez, Gemma	CB07/08/0019	Fundación Pública Andaluza para la Investigación de Málaga en Biomedicina y Salud (FIMABIS)	Andalucía
26	Serrano Ríos, Manuel	CB07/08/0030	Servicio Madrileño de Salud	Madrid
27	Simó Canonge, Rafael	CB07/08/0024	Fundación Hospital Universitario Vall D'hebron - Institut De Recerca (VHIR)	Cataluña
28	Vallejo Fernández de la Reguera, Mario	CB07/08/0029	Agencia Estatal Consejo Superior De Investigaciones Científicas	Madrid
29	Vázquez Carrera, Manuel	CB07/08/0003	Universidad de Barcelona	Cataluña
30	Vendrell Ortega, Joan Josep	CB07/08/0012	Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Pere Virgili	Cataluña
31	Zorzano Olarte, Antonio	CB07/08/0017	Fundación privada Instituto de Recerca Biomédica (IRB-Barcelona)	Cataluña

Distribución territorial de los grupos de investigación



ESTRUCTURA ORGANIZATIVA

La estructura organizativa se basa en los objetivos estratégicos y los estatutos que rigen al Consorcio. El gobierno y administración de CIBERDEM se compone de los siguientes órganos:

Consejo Rector

Está formado por tres representantes del Instituto de Salud Carlos III y uno por cada una de las Instituciones Consorciadas. El Presidente del Consejo Rector es el Director del Instituto de Salud Carlos III, actuando de Secretario del Consejo el Gerente del Consorcio.

Comisión Permanente

Está formada por el Presidente del Consejo Rector, o persona en quien delegue, el Director Científico del Consorcio, el Gerente del mismo -que actuará como Secretario- y cuatro vocales representando a las Instituciones Consorciadas.

Director Científico

Durante el ejercicio de 2014 el Director Científico ha sido el Dr. Luis Castaño, fue nombrado por la Comisión Permanente de CIBERDEM Director Científico en funciones y desde el 18 de diciembre de 2012 el nombramiento fue ratificado ante Consejo Rector.

Miembros de la Dirección Científica de CIBERDEM:

- **Director Científico:** Luis Castaño
- **Subdirectora Científica:** Anna Novials

Comité de Dirección

Durante el periodo 2014, los miembros del Comité de Dirección han sido:

Luis Castaño, Director científico y Presidente del Comité de Dirección

Anna Novials, Subdirectora Científica y Coordinadora Programa 3

Rafael Carmena, Coordinador Programa 1

Manuel Benito, Coordinador Programa 2

Antonio Zorzano, Coordinador Programa 4

Fatima Bosh, Coordinadora del Programa de Docencia

Manuel Sánchez, Gerente del CIBER

Consejo Científico Asesor Externo

Formado por personalidades relevantes en el ámbito de ciencias de la salud distinguidas por su trayectoria profesional o científica afín a los objetivos del Consorcio. Órgano de asesoramiento científico, y el que realiza la evaluación anual de la actividad del CIBERDEM y de sus grupos de investigación. Está compuesto por un Presidente, nombrado por el Presidente del Consejo Rector y 4 vocales, nombrados por el Consejo Rector.

Miembros del Comité Científico Asesor Externo de CIBERDEM:

- **Presidente** Jose M. Ordovas, Universidad de Tufts, Boston (USA)
- **Vocales:** F.Xavier Pi-Sunyer, Universidad de Columbia, New York (USA), Decio Eizirik, Universidad Libre, Bruselas (Bélgica), Antonio Vidal-Puig, Universidad de Cambridge, Cambridge (UK), Antonio Vidal-Puig, Universidad de Cambridge, Cambridge (UK), Ele Ferrannini, Universidad de Pisa, Pisa (Italia)



Presidente: **Jose M. Ordovas**, Universidad de Tufts, Boston (USA)

Director del Laboratorio de Nutrición y Genómica del Human Nutrition Research Center on Aging (HNRCA) de la Universidad de Tufts, en Boston (Massachusetts) y catedrático de Nutrición y Genética de la Escuela de Medicina y Nutrición de esta misma Universidad.

Pionero en abrir una vía de investigación sobre la trascendencia de nuestra dieta y los hábitos nutricionales en relación con el genoma. Sus trabajos en el campo de la genética de las enfermedades cardiovasculares hicieron que se le nombrara responsable de los estudios genéticos del conocido Estudio Framingham. Sus artículos han sido publicados en las revistas de mayor prestigio e impacto internacional en la investigación biomédica, tales como The New England Journal of Medicine, Science, JAMA, The Lancet, etc. Su trayectoria le ha hecho merecedor de premios como el Nutrition Science Award (2007) de la Sociedad Americana de Nutrición, o el USDA Secretary's Honor Award (2006), la distinción más importante que concede el Departamento de Agricultura de Estados Unidos (USDA), entre otros muchos. En 2004, la Sociedad Española de Arteriosclerosis le nombró Miembro de Honor.



Vocal: **F. Xavier Pi-Sunyer**, Universidad de Columbia, New York (USA)

Catedrático de Medicina en la Universidad de Columbia (New York). Jefe de Servicio de Endocrinología, Diabetes y Nutrición del Hospital St. Luke's-Roosevelt Center y Director del Centro de Investigación en Obesidad de Nueva York. Presidió el Comité del National Heart, Lung and Blood Institute, que definió y diseñó las nuevas guías gubernamentales para la prevención y tratamiento de la obesidad. Ha sido Presidente de la Sociedad Americana de Diabetes (ADA), la Sociedad Americana de Nutrición Clínica y la Sociedad Norteamericana para el Estudio de la Obesidad, y miembro de diversos comités asesores en diabetes y obesidad. Ha redactado más de 300 artículos internacionales y numerosos capítulos en libro. De 1994-2005 ha sido Editor del International Journal of Obesity, y de 1995-2000 Editor Jefe de Obesity research.



Vocal: **Decio Eizirik**, Universidad Libre, Bruselas (Bélgica)

Director del Laboratorio de Medicina Experimental de la Universidad Libre de Bruselas (ULB), Bélgica. Ha publicado más de 220 artículos en revistas internacionales y ha recibido numerosos premios, a destacar el Juvenile Diabetes Research Foundation Award (JDRF), the Diabetes Care Research Award y el EASD/Eli Lilly Award. Coordinador del "Beta Cell Gene Expression Bank" y de varios proyectos europeos competitivos en el campo de la diabetes. Secretario Científico Honorario de la Sociedad Europea de Diabetes (EASD) (2004-2007) y Subeditor de la Revista Diabetologia (1998-2004). Miembro del Comité Científico del "Programa Nacional de Investigación en Diabetes" de Francia. Sus intereses en investigación se centran en los mecanismos moleculares que regulan la apoptosis de la célula beta y la búsqueda de nuevas aproximaciones para prevenir la pérdida progresiva de masa celular en diabetes.



Vocal: **Antonio Vidal-Puig**, Universidad de Cambridge, Cambridge (UK)

M.D, PhD en Endocrinología, realizó su estancia postdoctoral en Harvard, donde desarrolló su carrera investigadora hasta 1999, cuando se trasladó a la Universidad de Cambridge. Profesor Adjunto de Metabolismo y Consultor Honorario en Metabolismo en la Universidad de Cambridge. Subdirector del Centro MRC-CORD de investigación en obesidad y enfermedades asociadas de la Universidad de Cambridge y Director del Programa de Ratones de la Wellcome Trust. Sus áreas de interés científico incluyen biología adipocito, biología mitocondrial, lipotoxicidad y modelos animales genéticamente modificados.



Vocal: **Ele Ferrannini**, Universidad de Pisa, Pisa (Italia)

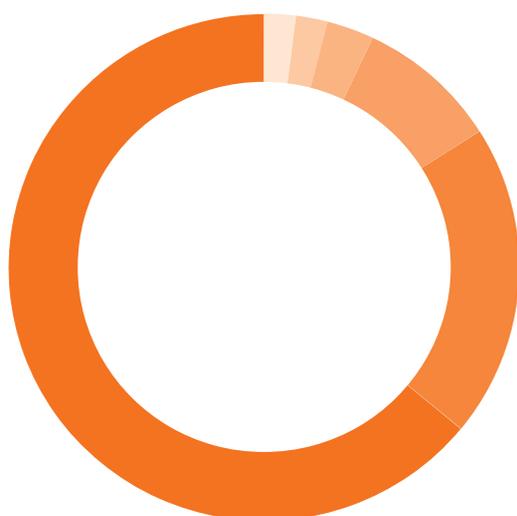
Catedrático de Medicina Interna de la Universidad de Pisa, Jefe de la Unidad de Metabolismo del CNR (National Research Council) del Institute de Fisiología Clínica de Pisa y Catedrático de Medicina Clínica, Departamento de Diabetes de la Universidad de Texas, USA. Ha publicado más de 400 artículos originales en el campo de la diabetes, el metabolismo y la hipertensión. Es miembro de diversas sociedades científicas, a destacar su participación en el Consejo Ejecutivo de la Sociedad Europea de Diabetes (EASD), de la que ha sido Presidente (2004-2008), y también Redactor Jefe de Diabetologia (1994-1998), revista oficial de la EASD. Es Presidente del Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina.

Líneas de investigación: resistencia insulina y aterosclerosis, impacto del estrés oxidativo y presión arterial en función endotelial, autoinmunidad de la aparición diabetes en adultos, patofisiología de la secreción insulina, impacto de la hiperinsulinemia en el sistema nervioso, patogénesis insulina, resistencia e hiperinsulinismo en obesidad, efecto sobre la pérdida de peso, aterosclerosis coronaria en diabetes, aterosclerosis en diabetes.

ANTEPROYECTO PRESUPUESTO 2014

Concepto	Total
Investigación	2.102.719,95
Acciones estratégicas	663.654,57
Coordinación	300.000,00
Plataforma Metabólica	105.000,00
Plataforma Biobanco	70.732,50
Docencia	55.925,60
TOTAL	3.298.032,62

Distribución por áreas



- Docencia (2%)
- Plataforma Biobanco (2%)
- Plataforma Metabólica (3%)
- Coordinación (9%)
- Acciones estratégicas (20%)
- Investigación (64%)

PERSONAL CIBERDEM

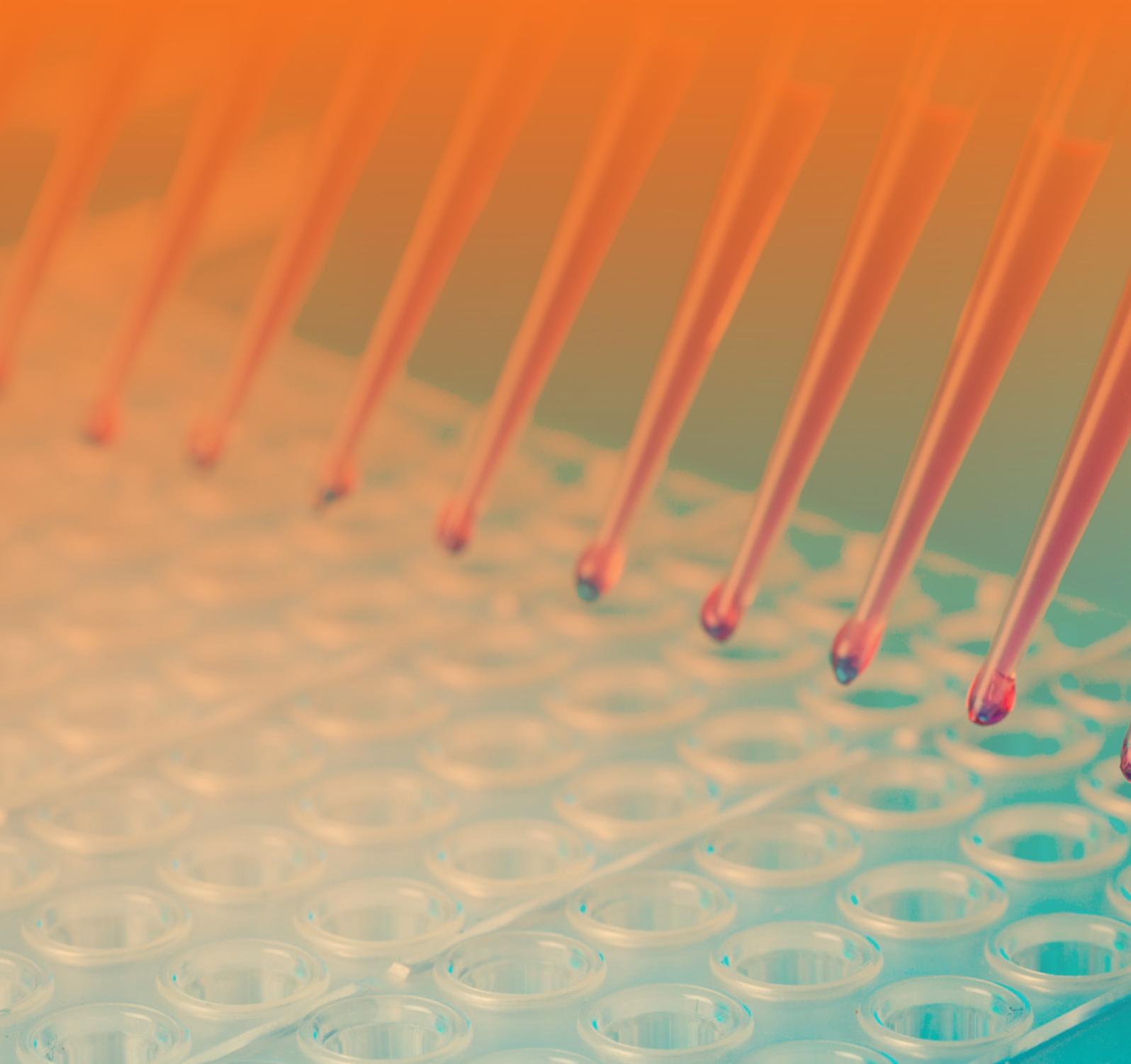
Número de empleados durante el ejercicio a 31 de diciembre distinguiendo por categorías y sexos.

	HOMBRES			Total HOMBRES
	Indefinido	Obra y servicio	Postdoctoral	
CIBERDEM	15	4	1	20
Doctor	9	2	1	12
Licenciado	1	1		2
Diplomado	1			1
Técnico	4	1		5
Total general	15	4	1	20

	MUJERES			Total MUJERES
	Indefinido	Obra y servicio	Postdoctoral	
CIBERDEM	48	16		64
Doctor	22	9		31
Licenciado	15	4		19
Diplomado	2	1		3
Técnico	9	2		11
Total general	48	16		64

	Indefinido	Obra y servicio	Postdoctoral	Total general
CIBERDEM	63	20	1	84
Doctor	31	11	1	43
Licenciado	16	5		21
Diplomado	3	1		4
Técnico	13	3		16
Total general	63	20	1	84

2. PROGRAMAS CIENTÍFICOS



Determinantes moleculares y fisiológicos relacionados con el estilo de vida en diabetes y obesidad. Estudios poblacionales de genética-epigenética en diabetes tipo 2 y factores asociados.

Objetivos:

- Estrategias para establecer directrices nutricionales en estudios de estilo de vida y en prevención en diabetes/obesidad.
- Impacto de la sobre nutrición, diabetes-obesidad, y desnutrición en la regulación de la homeostasis energética en el sistema nervioso central. De modelos animales a humanos.
- Cantidad y distribución de la grasa corporal en la infancia y predisposición a la diabetes de tipo 2.
- Medio ambiente, genes y prevalencia de la Diabetes Mellitus en España. Estudio Di@bet.es.
- Estudios de población cooperativa y bases de datos para el análisis de asociación genética en Diabetes Mellitus de tipo 2 y características relacionadas.
- Factores genéticos y medioambientales del síndrome de la resistencia a la insulina y sus complicaciones a largo plazo en la población inmigrante Mediterránea.
- Caracterización del síndrome de bajo HDL en diabetes de tipo 2.

Coordinador: **Dr. Rafael Carmena**

Grupos adscritos: **8**

Nombre I.P.	Institución Consorciada	CCAA
Álvarez Escolá, Carmen	Universidad Complutense de Madrid	Madrid
Blázquez Fernández, Enrique	Universidad Complutense de Madrid	Madrid
Carmena Rodríguez, Rafael	Fund. Hospital Clínico Universitario de Valencia	C. Valenciana
Casimiro-Soriguer Escofet, Federico José	Fundación Instituto Mediterráneo para el Avance de la Biotecnología Sanitaria	Andalucía
Correig Blanchar, Francesc Xavier	Fund. Inst. d'Investigació Sanitària Pere Virgili	Cataluña
Novials Sardà, Anna M ^a	Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer	Cataluña
Masana Marín, Luis	Fund. Inst. d'Investigació Sanitaria Pere Virgili	Cataluña
Serrano Ríos, Manuel	Servicio Madrileño de Salud	Madrid

Mecanismos implicados en el desarrollo de diabetes y sus complicaciones vasculares. Comorbilidades asociadas. Estrategias para su prevención y tratamiento.

Objetivos:

- Identificación de los mecanismos neurodegenerativos que promueven el desarrollo de la retinopatía diabética: el papel de la señalización de insulina y la apoptosis.
- Disfunciones en el páncreas y la retina inducidas por glucógeno y su participación en la etiopatogénesis de la Diabetes Mellitus.
- Mecanismos de disfunción endotelial en diabetes: el papel de la amilina y las células endoteliales circulantes.
- Influencia de la resistencia a la insulina y la respuesta compensatoria del páncreas endocrino en el daño endotelial/vascular.

Coordinador: **Dr. Manuel Benito**

Grupos adscritos: **9**

Nombre I.P.	Institución Consorciada	CCAA
Benito de las Heras, Manuel Román	Universidad Complutense de Madrid	Madrid
Blanco Vaca, Francisco	Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo	Cataluña
Gomis de Bárbara, Ramón	Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer	Cataluña
Guinovart Cirera, Joan Josep	Fundació Privada Institut de Recerca Biomèdica (IRB)	Cataluña
Martinez Valverde, Ángela María	Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Madrid
Masana Marin, Luis	Fund. Institut d'Investigació Sanitaria Pere Virgili	Cataluña
Simo Canonge, Rafael	Fund. Instituto de Investigación Vall D'hebron	Cataluña
Vendrell Ortega, Joan J.	Fund. Institut d'Investigació Sanitaria Pere Virgili	Cataluña
Jesús Egido	Instituto de Investigación Sanitario Fundación Jiménez Díaz	Madrid

Impacto de la disfunción y plasticidad de la célula beta en diabetes. Desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento.

Objetivos:

- Recuperación de tejidos metabólicos funcionalmente dañados.
- Caracterización clínica, genética y funcional de la diabetes monogénica: del laboratorio al paciente.
- Producción de anticuerpos monoclonales que reaccionen selectivamente con las moléculas de la superficie celular en células beta pancreáticas humanas.
- Análisis comparativo metabólico para la detección de biomarcadores de diabetes.

Coordinador: **Dra. Anna Novials**

Grupos adscritos: **10**

Nombre I.P.	Institución Consorciada	CCAA
Bosh Tubert, Fátima	Universidad Autónoma de Barcelona	Cataluña
Burks, Deborah	Fund. Centro de Investigación Príncipe Felipe	C. Valenciana
Castaño González, Luis	Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias	País Vasco
Novials Sardà, Anna M ^a	Instituto de Invest. Biomédicas August Pi i Sunyer	Cataluña
Ferrer Marrades, Jorge	Instituto de Invest. Biomédicas August Pi i Sunyer	Cataluña
Gomis de Barbarà, Ramón	Instituto de Invest. Biomédicas August Pi i Sunyer	Cataluña
Martín Bermudo, Francisco	Universidad Pablo de Olavide	Andalucía
Montanya Mias, Eduard	Fundación IDIBELL	Cataluña
Nadal Navajas, Ángel	Universidad Miguel Hernández	C. Valenciana
Vallejo Fernández de la Reguera, Mario	Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Madrid

Desarrollo de biología de sistemas en terapias personalizadas de diabetes.

Objetivos:

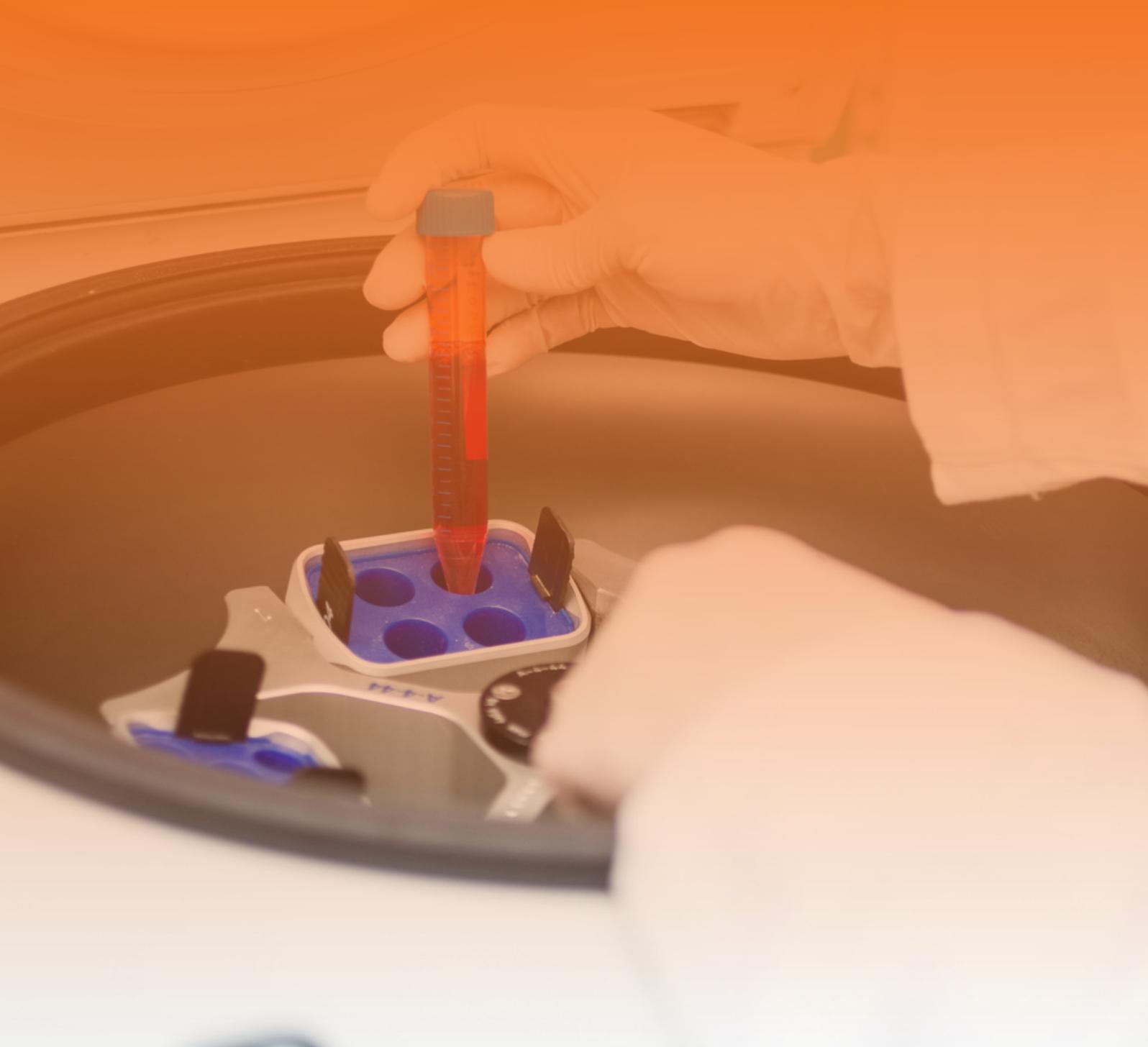
- Determinantes de la resistencia a la insulina y de los desórdenes de tolerancia a la glucosa (incluyendo diabetes) en personas severamente obesas y sus cambios después de la pérdida de peso inducida por cirugía bariátrica.
- Células progenitoras adultas derivadas de tejido adiposo: Influencia del fenotipo clínico y del origen del depósito adiposo en sus propiedades biológicas.

Coordinador: **Dr. Antonio Zorzano**

Grupos adscritos: **10**

Nombre I.P.	Institución Consorciada	CCAA
Balsinde Rodriguez, Jesús	Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Castilla y León
Escobar Morreale, Héctor Francisco	Servicio Madrileño de Salud	Madrid
Ferrer Marrades, Jorge	Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer	Cataluña
Gómez Foix, Ana María	Universitat de Barcelona	Cataluña
Ibáñez Toda, Lourdes	Fundación para la Investigación y Docencia Sant Joan de Déu	Cataluña
Montanya Mias, Eduard	Fundación IDIBELL	Cataluña
Simó Canonge, Rafael	Fund. Instituto de Investigación Vall D'hebron	Cataluña
Vázquez Carrera, Manuel	Universitat de Barcelona	Cataluña
Vendrell Ortega, Joan J.	Fund. Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili	Cataluña
Zorzano Olarte, Antonio	Fundació Privada Institut de Recerca Biomèdica (IRB)	Cataluña

3. PROGRAMAS TRANSVERSALES



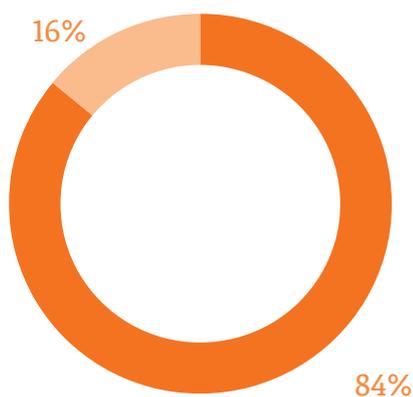
PROGRAMA DE COMUNICACIÓN

Resultados de Comunicación para este periodo:

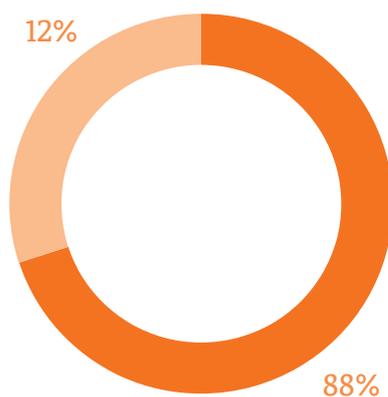
APARICIONES DEL CIBERDEM EN LOS MEDIOS DE COMUNICACIÓN:

	Noticias	Audiencia	Valoración económica*
INTERNET	133	8137600	128.281 €
PRENSA	21	3462000	81.542 €
total	154	11599600	209.823 €

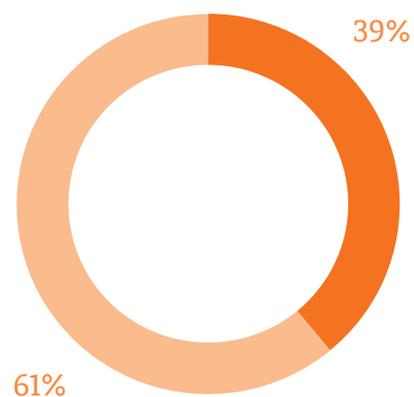
NOTICIAS



AUDIENCIA



VALORACIÓN



Internet Prensa

* Consiste en el valor monetario de cada aparición en un medio de comunicación. Se calcula según el espacio de la noticia en los medios en función de su tarifa publicitaria.

APARICIONES MÁS DESTACADAS EN MEDIOS:

Fecha	Titular/ Tema abordado	Miembro citado	Nº impactos
10/06/2014	Los azúcares ocultos, los más perjudiciales para las personas con diabetes	Serafín Murillo	21
13/11/2014	Observan por primera vez una conexión entre hígado y apetito	Joan Guinovart	19
02/01/2014	El Instituto de Investigación Biomédica de Málaga participa en un estudio de investigación sobre la leche de cabra	Gemma Rojo	10
12/01/2014	Identifican mutaciones genéticas del páncreas asociadas a diabetes melitus 2	Lorenzo Pasquali	8
13/11/2014	Día de la Diabetes	Estudio Di@bet.es	8
27/06/2014	La terapia combinada precoz, clave en el control de la hiperglucemia	Luis Castaño	7
18/08/2014	El Gobierno reparte 9 millones entre un centenar de investigaciones de la región	Jesús Balsinde	7
11/11/2014	Buscan mecanismos comunes entre diabetes y enfermedades neurodegenerativas		5
09/04/2014	Identificada una posible diana para combatir la pérdida de masa muscular	Antonio Zorzano	4
03/11/2014	El biólogo-gastrónomo Jorge Cuéllar elaborará 8 tapas inspiradas en 8 proyectos de investigación del CIBER		4

En la intranet del CIBER pueden consultarse los dosieres de prensa donde se recogen todas las apariciones en los medios de forma mensual.

REDES SOCIALES:

Se ha mantenido la presencia de CIBERDEM en twitter (<https://twitter.com/ciberdem>) tal y como se ve en el cuadro a continuación:

	Enero 2014	Diciembre 2014
Actualizaciones	725	870
Seguidores	533	782
Klout (nivel influencia, valores entre 1 y 100)	42	42

BOLETÍN CIBER:

Asimismo, a mediados de 2014 se puso en marcha el boletín de noticias CIBER, que incluye contenidos relevantes tanto del CIBERDEM como del resto de las áreas temáticas. El boletín es enviado de manera bimestral, a través de la plataforma Mailchimp, a un total de 4.240 suscriptores. Durante el periodo 2014, se han elaborado y difundido 3 boletines CIBER. <http://www.ciberisciii.es/comunicacion/boletines>

PARTICIPACIÓN EN EVENTOS DE DIVULGACIÓN

Semana de la Ciencia. Actividad: TapaConCiencia.

El CIBERDEM participó en la actividad de divulgación **"TapaConCiencia"** dentro de la Semana de la Ciencia de Madrid con 250 participantes. En la actividad se dieron a conocer 8 proyectos de investigación correspondientes a las áreas temáticas del CIBER, que sirvieron como inspiración al cocinero Jorge Cuellar para diseñar 8 elaboradas tapas.

La investigadora Mariona Balfegó representó al CIBERDEM en esta actividad en la que explicó su investigación en el Proyecto Pilchardus "¿es una dieta rica en sardina beneficiosa para las personas con diabetes?". Su intervención fue acompañada de una tapa de "Sardinas marinadas en jugo de cítricos con alioli de pera" elaborada por el cocinero.

El acto suscitó gran interés del público general así como de algunos medios generales, especialistas científicos y gastronómicos que realizaron entrevistas a los investigadores participantes en la actividad.

ACTUALIDAD

Auténtica divulgación científica

Un biólogo y ocho investigadores biomédicos se subieron al escenario de la mítica sala de columnas del Círculo de Bellas Artes el pasado 5 de noviembre. Su objetivo era muy ambicioso. Mientras los investigadores trataban de transmitir a un entregado público y en apenas 10 minutos en que se bebaban sus estudios, el biólogo explicaba y cocinaba en directo unas tapas con ingredientes vinculados a esas investigaciones. Cada dos ponencias, un equipo de catering distribuía las citadas tapas entre las casi 300 personas que asistieron al evento. Dicha de esta valiente fórmula, TapaConCiencia, en donde no podían suceder más cosas a la vez, está el Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER) del Instituto de Salud Carlos III.

Jorge Cuellar, investigador en biología y concursante del programa televisivo MasterChef que se hizo famoso por cocinar "chapearinas", fue el encargado de dar forma a las ocho tapas inspiradas en los ocho proyectos de investigación que se presentaron en este evento, enmarcado en la Semana de la Ciencia que se celebró en Madrid a comienzos de noviembre.

Cuellar y su equipo -Cristóbal, Miguel Ángel y Celia, algunos de sus compañeros del programa MasterChef- elaboraron las tapas al mismo tiempo que los científicos presentaban proyectos punteros de las ocho áreas temáticas del CIBER: salud mental, diabetes, nanomedicina, salud pública, enfermedades raras, respiratorias, hepáticas, obesidad y nutrición.

"Para favorecer la salud mental nada mejor que una tapa nutritiva y rica en ácidos grasos poliinsaturados (omega 3), magnesio, calcio, hierro y vitaminas tipo D o B12", comentaba Jorge mientras elaboraba un delicioso tartar de atún marinado con salsa coreana con base de aguacate, huevas de arenque y sésamo en donde todos esos componentes estaban presentes.

Los beneficios del aceite de oliva en forma de gazpachuelo

José López Miranda (CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición, e IMIBIC) expuso los múltiples beneficios del consumo de aceite de oliva virgen

enmarcado en un patrón de dieta mediterránea.

Propuesta gastronómica: Gazpachuelo virgen extra con moluscos, marisco y brotes marinos.

Sardinas marinadas para la diabetes

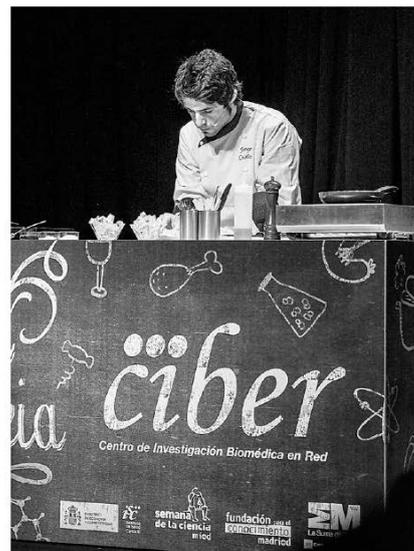
Mariona Balfegó (CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas, e IDIAS) divulgó el Proyecto Pilchardus, que sugiere que una dieta rica en sardinas es beneficiosa para las personas con diabetes. Una parte fundamental de Pilchardus ha sido el desarrollo gastronómico de productos a base de sardinas, que fueran apetecibles y suavizaran su sabor fuerte.

Propuesta gastronómica: Sardinas marinadas en jugo de cítricos con alioli de pera.

La representación del exoma con helices de plátano fito

Victor Martínez González (CIBER de Enfermedades Raras y Hospital La Paz) presentó el CIBER Exome Server, una base de datos con las variantes genéticas no patológicas más comunes en la población española, que será de gran utilidad en la investigación.

Propuesta gastronómica: Helices de plátano fito rellenas de luña y queso fresco.



Jorge Cuellar preparó las propuestas

MEMORIAS ANUALES 2013

Durante 2014, se llevó a cabo la elaboración de la memoria anual del CIBERDEM. Las memorias están disponibles en la página web en formato interactivo (Flipbook) y en pdf, tanto en inglés como en español.

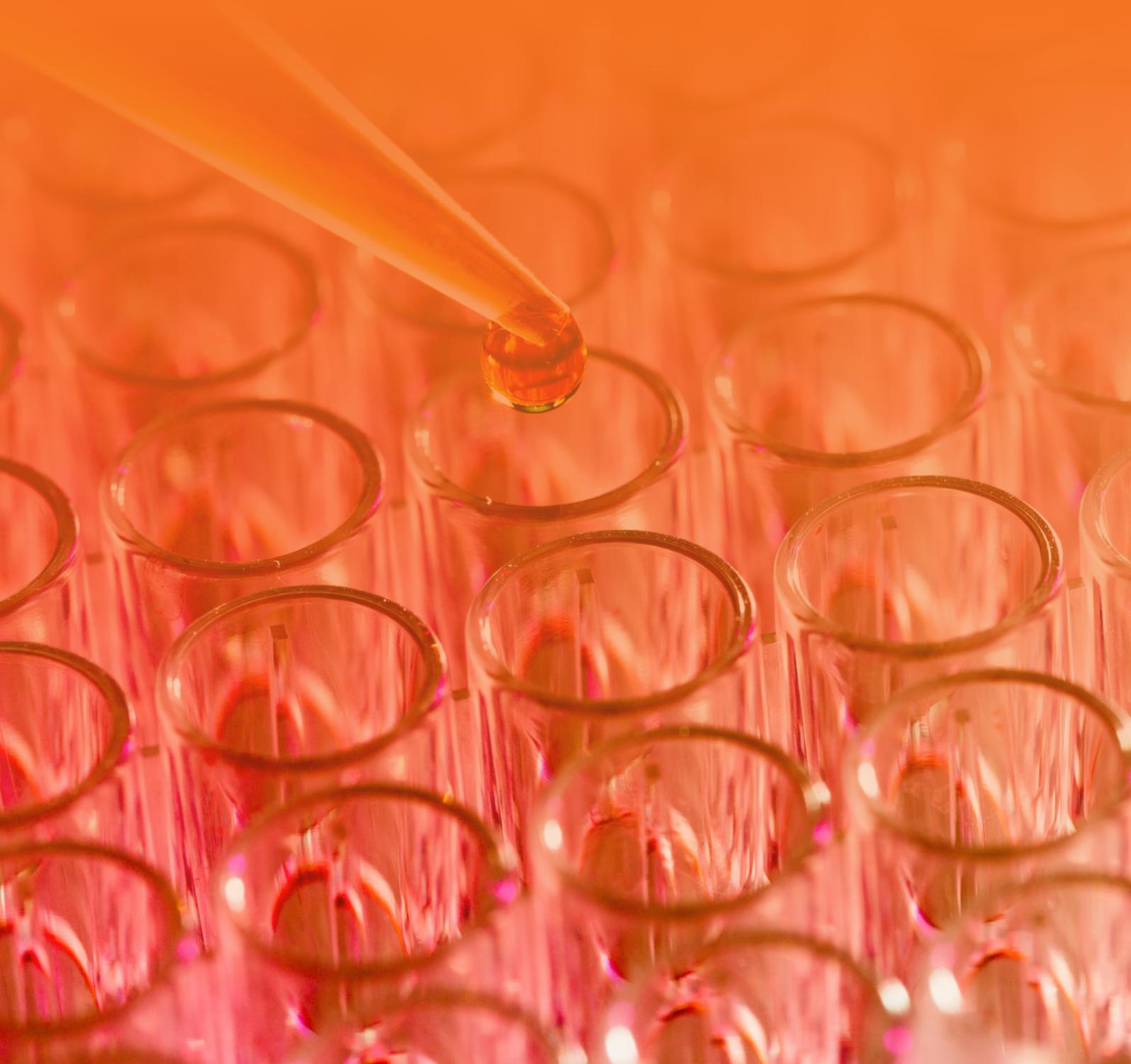
<http://ciberdem.org/memoria.php>

<http://www.ciberisciii.es/comunicacion/memorias-anauales>;

ACTUALIZACIÓN DE NOTICIAS EN LA PÁGINA WEB DEL CIBERDEM

La página web del CIBERDEM se ha actualizado de forma periódica para reflejar la actividad, publicaciones y noticias del centro <http://www.ciberdem.org>. Asimismo, las noticias y eventos más reseñables se han incluido en la página web www.ciberisciii.es junto a los destacados del resto de áreas temáticas CIBER.

4. PLATAFORMAS



Biobanco CIBERDEM

<http://www.ciberdem.org/biobanco.php>



El objetivo del Biobanco de CIBERDEM es poner a disposición de la comunidad científica muestras biológicas bien caracterizada y estandarizadas de las principales enfermedades metabólicas, con elevado valor añadido, para promover, facilitar y desarrollar la investigación biomédica, de acuerdo con la legislación vigente.

El Biobanco CIBERDEM está integrado por los grupos CIBERDEM presentes en los siguientes centros:

- Hospital Clínic de Barcelona: Dr. Ramon Gomis y Dra. Anna Novials
- Hospital Joan XXIII: Dr. Joan Vendrell
- Hospital Sant Joan de Reus: Dr. Masana
- Hospital Josep Trueta: Dr. Fernández-Real
- Hospital de Cruces: Dr. Luís Castaño
- Hospital Clínico de Madrid: Dr. Serrano-Ríos
- Hospital Clínico de Valencia: Dr. Carmena
- Hospital Carlos Haya de Málaga: Dr. C. Soriguer
- Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: Dr. Blanco-Vaca

Los datos asociados de los donantes son almacenados en la plataforma informática BCGene. Esta aplicación cumple los requisitos de la LOPD 15/1999 y será accesible desde todos los nodos participantes, para facilitar la introducción de los datos por parte de los equipos clínicos.

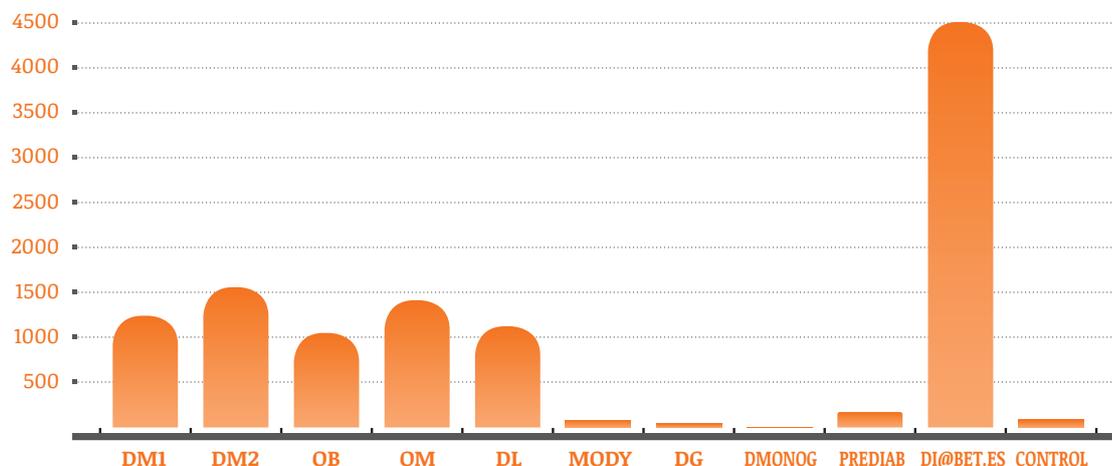
El año 2014 se ha continuado la colaboración con la Red de Grupos de Estudios de la Diabetes en Atención Primaria (GEDAPS) para la colección de muestras asociadas al estudio PREDAPS, de seguimiento en pacientes con Prediabetes, que tiene por objetivo general determinar el riesgo de diabetes y el riesgo de complicaciones vasculares en pacientes prediabéticos e identificar los factores asociados a esos riesgos. Se trata de un estudio prospectivo en el que se prevé seguir una cohorte de sujetos prediabéticos y otra cohorte de sujetos sin alteraciones en el metabolismo de la glucosa durante 10 años. Para ello se han empezado a reclutar pacientes de ambos sexos que acuden a los centros de Atención Primaria de Salud con una edad superior a los 29 años e inferior a los 75 años y que firmen el consentimiento informado,

A través de una colaboración con el CIBERDEM en la anterior anualidad se empezó la colección de muestras de sangre de los pacientes reclutados para el proyecto, para constituir un biorepositorio de muestras de suero, plasma y buffy coat representativo de la población afectada de Prediabetes. Durante el 2014 se han vuelto a recoger muestras de los pacientes incluidos en el estudio que, al disponer de seguimiento clínico de los donantes, proporciona un elevado valor añadido a la colección, ya que se pueden analizar muestras de donantes en distintas fases de su enfermedad.

Durante el 2014, además, se ha seguido con la colección básica del biobanco incorporando nuevas muestras de las principales enfermedades metabólicas.

Las siguientes tablas muestran el resumen de muestras almacenadas en las instalaciones del Biobanco.

DONANTES INCLUIDOS



En total, a modo de resumen, durante el 2014 se han procesado un total de 522 muestras, que han generado un total de más de 4400 alícuotas almacenadas. Asimismo, durante el mencionado período, se han cedido un total de 1008 alícuotas para proyectos de investigación aprobados científica y éticamente para investigadores del CIBERDEM.

Plataforma Metabolómica

<http://www.ciberdem.org/metabolomica.php>



La Plataforma Metabolómica es una plataforma tecnológica de servicios creada por la Universitat Rovira i Virgili (en adelante URV) y el CIBERDEM, mediante un convenio de colaboración.

El principal objetivo de la Plataforma Metabolómica es el de trabajar como un laboratorio integrado, es decir, un punto de consulta directamente involucrado en experimentos en relación a la metabolómica propuestos por los grupos de investigación. Nuestras colaboraciones se inician definiendo los objetivos, dimensión y características tanto del conjunto de muestras como de los diseños experimentales. Tras ello, los datos son procesados por nuestro equipo, y nos involucramos en la interpretación de resultados, aportando conclusiones clínicas sólidas, relevantes y útiles para los distintos grupos de Investigación.

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

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

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

Actualmente la Plataforma tiene acceso a las siguientes plataformas analíticas:

- Resonancia magnética nuclear (RMN)
- 600 MHz Bruker Avance III + cryoprobe + ScanJet.
- 500 MHz Bruker Avance III + HR-MAS probe.

Espectrometría de masas (EM):

- 1 LC-Q-TOF
- 2 LC-QqQ
- 1 GC-TOF
- 1 GC-QqQ
- 1 GC-QTOF
- 1 LTQ Orbitrap Velos Pro + ETD
- 1 MALDI-TOF/TOF

Resultados globales:

Concepto	2012	2013	2014
Nº colaboraciones con grupos CIBERDEM	11	11	6
Artículos publicados	10	6	7

Publicaciones 2014

- GÓMEZ, J.; BREZMES, J.; MALLOL, R.; RODRÍGUEZ, M.A.; VINAIXA, M.; SALEK, R.M.;CORREIG, X.; CAÑELLAS, N. Dolphin: a tool for automatic targeted metabolite profiling using 1D and 2D 1H-NMR data. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 406 (30), pp. 7967-7976, 2014.
- SAEZ, I.; DURAN, J.; SINADINOS, C.; BELTRAN, A.; YANES, O.; TEVY, MF; MARTÍNEZ-PONS, C.; MILÁN, M.; GUINOVAR, JJ. Neurons have an active glycogen metabolism that contributes to tolerance to hypoxia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014, Feb 26. doi: 10.1038/jcbfm.2014.33.
- BRUGNARA, L.; VINAIXA, M.; MURILLO, S.; SAMINO, S.; RODRIGUEZ, M.A.; BELTRAN, A.; LERIN, C.; DAVISON, G.; CORREIG, X.; NOVIALS, A. Metabolomics approach for analyzing the effects of exercise in subjects with type 1 diabetes mellitus (Note). *Diabetes Technology & Therapeutics*, 16-1, p. S95-S96, 2014.
- ALONSO, A.; RODRÍGUEZ, M.A.; VINAIXA, M.; TORTOSA, R.; CORREIG, X.; JULIÀ, A.; MARSAL, S. FOCUS: A robust workflow for one-dimensional NMR spectral analysis. *Analytical Chemistry*, 86-2, p.1160-1169, 2014.
- HANZU, F. A.; VINAIXA, M.; PAPAGEORGIOU, A.; PARRIZAS, M.; CORREIG, X.; DELGADO, S.; CARMONA, F.; SAMINO, S.; VIDAL, J.; GOMIS, R. Obesity rather than regional fat depots marks the metabolomic pattern of adipose tissue: An untargeted metabolomic approach. *Obesity*, 22 (3), P. 698-704, 2014.
- MALPIQUE, R.; FIGUEIREDO, H.; ESTEBAN, Y.; REBUFFAT, S.; HANZU, F.; VINAIXA, M.; YANES, O.; CORREIG, X.; BARCELÓ-BATLLORI, S.; GASA, R.; KALKO, S.G.; GOMIS, R. . Integrative analysis reveals novel pathways mediating the interaction between adipose tissue and pancreatic islets in obesity in rats. *Diabetologia*, 57-6, p. 1219-1231, 2014.

Capítulos de libro:

- BELTRAN, A.; SAMINO, S.; YANES, O. Sample Preparation Methods for LC-MS-Based Global Aqueous Metabolite Profiling. Daniel Raftery (ed.), 2014, *Mass Spectrometry in Metabolomics: Methods and Protocols*, Methods in Molecular Biology, vol. 1198. DOI 10.1007/978-1-4939-1258-2_5, © Springer Science+Business Media New York 2014.

5. PROYECTOS



Estudio di@bet.es

PROYECTO CIBERDEM

http://www.ciberdem.org/estudio_diabetes.php

Estudio di@bet.es

Primer estudio de prevalencia
de la diabetes en España

GRUPOS CIBERDEM: Dra. Gemma Rojo, Dr. Rafael Carmena, Dr. Joan Vendrell, Dr. Luis Castaño, Dr. Manuel Serrano Ríos y Dr. Ramon Gomis.

El Estudio di@bet.es, es un proyecto organizado y gestionado por el CIBERDEM como una de sus actividades estratégicas, desarrollándose el estudio de campo y la colección de la fenoteca, seroteca y DNAteca durante 2008-2011, habiendo contribuido en su desarrollo más de 30 investigadores de todo el país.

Es el primer estudio realizado en España que tiene como objetivo el estudio de la epidemiología de la diabetes tipo 2 en todo el territorio nacional y ha permitido, además, el conocimiento de las prevalencias de otros factores de riesgo asociados a la diabetes como la obesidad, la hipertensión arterial, la hiperlipidemias o el síndrome metabólico. Ha permitido también la recogida sistemática de información precisa clínica, nutricional, sociológica, hábitos sanitarios, además de una seroteca y DNAteca depositadas en el Biobanco de CIBERDEM y que está a disposición de la comunidad científica.

El primer manuscrito con los resultados de los objetivos principales se publicó en enero de 2012 (*Diabetologia* (2012) 55:88-93). En este momento, a partir de los datos del estudio transversal, se han publicado 17 artículos en revistas indexadas y hay al menos otros 6 en diversos estados editoriales. Proyectos derivados financiados en la AES 2011 están empezando a rendir también resultados.

El estudio di@bet.es es un proyecto colaborativo, en el que muchos grupos han aportado su experiencia para estudiar la diversidad de factores de riesgo relacionados con diabetes, poniendo a disposición de todos los demás grupos los resultados para facilitar su estudio e integración.

En 2014 se diseñó el estudio de incidencia de diabetes en España, que se llevará a cabo por medio de un proyecto coordinado financiado por el ISCIII (AES 2014):

Subproyecto 1 PI14/00710, IP: Gemma Rojo Martínez: Incidencia de diabetes tipo 2 en el estudio di@bet.es: papel de los ácidos grasos y del sistema de transporte regulado por VEGFB en el desarrollo de enfermedades metabólicas.

- **Subproyecto 2 PI14/01104, IP:** Luis Castaño González: Incidencia de diabetes tipo 2 en España (Zona Norte: País Vasco y Navarra). Prevalencia de diabetes monogénica en España, características y diagnóstico clínico.
- **Subproyecto 3 PI14/00970, IP:** Elías Delgado Álvarez: Determinación de marcadores epigenéticos asociados al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en la población Española
- **Subproyecto 4 PI14/00874, IP:** Felipe Javier Chaves Martínez (Grupo Carmena): Identificación de variaciones de secuencia y de metilación-hidroximetilación en el exoma asociadas al desarrollo de diabetes tipo 2.
- **Subproyecto 5 PI14/00465, IP:** Matilde Rodríguez Chacón (Grupo Vendrell): Identificación y caracterización de los microRNAs regulados por sTWEAK en el adipocito y su papel en la respuesta inflamatoria asociada a la resistencia a la Insulina. Análisis de su utilidad como biomarcadores en los estudios Pizarra y di@bet.es.

El estudio di@bet.es también interviene en el proyecto integrado PIE14/00031 cuyo coordinador CIBER es JM Mato: Understanding obesity (Ob), metabolic syndrome (MetS), type 2 diabetes (T2DM) and fatty liver disease (FL): a multidisciplinary approach. En este proyecto participan tres grupos CIBERDEM (G Rojo, R Carmena y R Gomis).

Publicaciones 2014

AMOR AJ, MASANA L, SORIGUER F, GODAY A, CALLE-PASCUAL A, GAZTAMBIDE S, ROJO-MARTÍNEZ G, VALDÉS S, GOMIS R, ORTEGA E; on behalf of Di@bet.es study group.

Estimating Cardiovascular Risk in Spain by the European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014 Nov 18. pii: S1885-5857(14)00360-0. doi: 10.1016/j.rec.2014.05.023. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25444376.

VALDÉS S, MALDONADO-ARAQUE C, GARCÍA-TORRES F, GODAY A, BOSCH-COMAS A, BORDIÚ E, CALLE-PASCUAL A, CARMENA R, CASAMITJANA R, CASTAÑO L, CASTELL C, CATALÁ M, DELGADO E, FRANCH J, GAZTAMBIDE S, GIRBÉS J, GOMIS R, GUTIÉRREZ G, LÓPEZ-ALBA A, MARTÍNEZ-LARRAD M, MENÉNDEZ E, MORA-PECES I, ORTEGA E, PASCUAL-MANICH G, SERRANO-RÍOS M, URRUTIA I, VÁZQUEZ JA, VENDRELL J, SORIGUER F, ROJO-MARTÍNEZ G.

Ambient temperature and prevalence of obesity in the Spanish population: The Di@bet.es study. *Obesity (Silver Spring)*. 2014 Nov;22(11):2328-32. doi: 10.1002/oby.20866. Epub 2014 Aug 13. PubMed PMID: 25124468.

GUTIÉRREZ-REPISO C, SORIGUER F, ROJO-MARTÍNEZ G, GARCÍA-FUENTES E, VALDÉS S, GODAY A, CALLE-PASCUAL A, LÓPEZ-ALBA A, CASTELL C, MENÉNDEZ E, BORDIÚ E, DELGADO E, ORTEGA E, PASCUAL-MANICH G, URRUTIA I, MORA-PECES I, VENDRELL J, VÁZQUEZ JA, FRANCH J, GIRBÉS J, CASTAÑO L, SERRANO-RÍOS M, MARTÍNEZ-LARRAD MT, CATALÁ M, CARMENA R, GOMIS R, CASAMITJANA R, GAZTAMBIDE S.

Variable patterns of obesity and cardiometabolic phenotypes and their association with lifestyle factors in the Di@bet.es study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014 Sep;24(9):947-55. doi: 10.1016/j.numecd.2014.04.019. Epub 2014 Jun 9. PubMed PMID: 24984822.

ROJO-MARTÍNEZ G, MAYMÓ-MASIP E, RODRÍGUEZ MM, SOLANO E, GODAY A, SORIGUER F, VALDÉS S, CHAVES FJ, DELGADO E, COLOMO N, HERNÁNDEZ P, VENDRELL J, CHACÓN MR.

Serum sCD163 levels are associated with type 2 diabetes mellitus and are influenced by coffee and wine consumption: results of the Di@bet.es study. *PLoS One*. 2014 Jun 30;9(6):e101250. doi: 10.1371/journal.pone.0101250. eCollection 2014. PubMed PMID: 24978196; PubMed Central PMCID: PMC4076325.

VALDÉS S, GARCÍA-TORRES F, MALDONADO-ARAQUE C, GODAY A, CALLE-PASCUAL A, SORIGUER F, CASTAÑO L, CATALÁ M, GOMIS R, ROJO-MARTÍNEZ G; Di@BET.ES STUDY GROUP.

Prevalence of obesity, diabetes and other cardiovascular risk factors in Andalusia (southern Spain). Comparison with national prevalence data. The Di@bet.es study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014 Jun;67(6):442-8. doi: 10.1016/j.rec.2013.09.029. Epub 2014 Feb 26. PubMed PMID: 24863592.

SORIGUER F, COLOMO N, VALDÉS S, GODAY A, RUBIO-MARTÍN E, ESTEVA I, CASTAÑO L, RUIZ DE ADANA MS, MORCILLO S, CALLE A, GARCÍA-FUENTES E, CATALÁ M, GUTIÉRREZ-REPISO C, DELGADO E, GOMIS R, ORTEGA E, ROJO-MARTÍNEZ G. Modifications of the homeostasis model assessment of insulin resistance index with age. *Acta Diabetol*. 2014 Dec;51(6):917-25. doi: 10.1007/s00592-013-0523-5. Epub 2014 Apr 1. PubMed PMID: 24687694.

MARTÍNEZ-HERVAS S, CARMENA R, ASCASO JF, REAL JT, MASANA L, CATALÁ M, VENDRELL J, VÁZQUEZ JA, VALDÉS S, URRUTIA I, SORIGUER F, SERRANO-RÍOS M, ROJO-MARTÍNEZ G, PASCUAL-MANICH G, ORTEGA E, MORA-PECES I, MENÉNDEZ E, MARTÍNEZ-LARRAD MT, LÓPEZ-ALBA A, GOMIS R, GODAY A, GIRBÉS J, GAZTAMBIDE S, FRANCH J, DELGADO E, CASTELL C, CASTAÑO L, CASAMITJANA R, CALLE-PASCUAL A, BORDIÚ E. Prevalence of plasma lipid abnormalities and its association with glucose metabolism in Spain: the di@bet.es study. *Clin Investig Arterioscler*. 2014 May-Jun;26(3):107-14. doi: 10.1016/j.arteri.2013.12.001. Epub 2014 Jan 23. PubMed PMID: 24461346.

Estudio Pilchardus

PROYECTO CIBERDEM

Estado: Development



PILCHARDUS es un proyecto de investigación clínica que busca poner a prueba la hipótesis de que una dieta rica en sardina puede mejorar el control metabólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

CIBERDEM es el impulsor de este estudio multicéntrico en el que participa como coordinador el Hospital Clínic de Barcelona y como centros asociados el Hospital de la Vall D'hebron de Barcelona y el Hospital Carlos Haya de Málaga.

GRUPOS IMPLICADOS: R. Gomis (coordinador), R. Simó, F. Soriguer, A. Novials y X. Correig (Plataforma Metabólica).

Los objetivos del estudio se centran en evaluar los efectos de una dieta rica en sardina en el control glucémico, marcadores de inflamación, presión arterial, metabolismo lipídico y microbiota intestinal de pacientes con diabetes tipo 2 de diagnóstico reciente o sin tratamiento farmacológico.

El número de pacientes que se busca incluir en la estudio son 62, los cuales serán randomizados en dos grupos: el grupo intervención (dieta con sardina) y el grupo control (dieta habitual). La pauta dietética se basa en sustituir una parte de la ingesta de proteína diaria por 100g de sardina, 5 veces a la semana durante 6 meses. La sardina se suministra enlatada y en otras formas de procesado. La Conservera gallega Cerqueira colabora aportando de forma gratuita las latas de sardina necesarias para todo el estudio, y la Fundación Alícia, centro de investigación de alimentos liderada por el chef Ferran Adrià, ha diseñado productos a base de sardina para ofrecer a las personas una amplia variedad gastronómica de la sardina y evitar menús diarios monótonos.

Estudio Medigene

PROYECTO EUROPEO

Estado: Development

Website: <http://www.medigene-fp7.eu/>



Es un estudio sobre los factores genéticos y medioambientales que influyen en el síndrome de resistencia a la insulina en poblaciones inmigrantes del mediterráneo. Se trata de un proyecto colaborativo entre CIBERDEM y otras instituciones europeas, de cuatro años de duración. Está subvencionado por la Comisión Europea en su programa marco FP7-Health-2011-two-stage con número de proyecto 279171 y coordinado por el Dr. Florin Grigorescu de la Université Montpellier I de Francia.

El proyecto comenzó en el año 2012 y finalizará a finales del 2015. El presupuesto total durante los cuatro años para el proyecto es de 371.644,00€, los cuales están distribuidos de la siguiente forma:

	Ue (75%)	CIBERDEM (25%)	Total Proyecto
PERSONAL	78.386,25 €	26.128,75 €	104.515,00 €
COSTES DIRECTOS	95.821,87 €	31.940,62 €	127.762,50 €
COSTES INDIRECTOS	104.524,87 €	34.841,62 €	139.366,50 €
TOTAL	278.733,00 €	92.911,00 €	371.644,00 €

Distribución de los costes

El investigador principal del proyecto en CIBERDEM es el Dr. Ramon Gomis, y su grupo está implicado en varios paquetes de trabajo y tiene diversos entregables durante su participación. Habrá una contribución muy importante en el proyecto por parte del Biobanco CIBERDEM y de otros grupos del consorcio como el del Dr. Luis Castaño.

Durante el 2014 se ha comenzado el trabajo del WP5 "Estudios epidemiológicos en población inmigrante en los países huéspedes y obtención de nuevas muestras de ADN" y continuado el trabajo en el WP2 "Estudios del ADN antiguo en Tarragona" del proyecto.

El trabajo en el WP5 ha consistido en contactar diferentes centros de asistencia primaria para identificar a las diferentes comunidades de inmigrantes de Marruecos, Túnez y Rumanía que pueden participar en el estudio. Se envió a un equipo formado por una dietista (Mariona Balfegó) y una endocrinóloga (Gloria Aranda), a realizar la visita médica y el cuestionario nutricional para luego extraer las muestras de sangre y así obtener el ADN que ha sido procesado por los investigadores de CIBERDEM (Hugo Alves y Laura Brugnara). Durante el 2014 han obtenido alrededor de 140 muestras y se espera seguir con el estudio en 2015.

El trabajo del CIBERDEM en el WP2 ha continuado en menor medida durante el 2014 y consiste en determinar la genética de los antiguos romanos en Tarragona y compararla a las poblaciones modernas de Catalunya e Italia como prueba de migraciones históricas y determinar la prevalencia de variantes alélicas. Se han identificado, en colaboración con el Institut Català d'Arqueologia Clàssica (ICAC) de Tarragona, diversos restos arqueológicos, dientes básicamente, para la obtención de muestras de ADN antiguo. Durante 2014 se ha finalizado la extracción y amplificación del ADN de las muestras dentales.

Proyecto DIATRRAIN

El DIAbetes Trans-national Research Advancement for INvestigators (DIATRRAIN) es un programa institucional de movilidad impulsado por CIBERDEM desde 2011.

Incluido dentro del programa Regional, Nacional e Internacional del FP7-People Co-funding (FP7-People-2010-COFUND) de la Comisión Europea, DIATRRAIN tiene como objetivo proporcionar a investigadores de primer nivel una oportunidad única para desarrollar su carrera profesional.

DIATRRAIN consta de dos programas de movilidad, el Outgoing Mobility Programme (COMP), de carácter externo, y el Incoming Mobility Programme (CIMP), de carácter interno. Ambos programas ofrecen becas de postdoctorado, dirigidas a promover la movilidad de investigadores experimentados desde y hacia las instituciones consorciadas de CIBERDEM.

Los investigadores internacionales deberán dirigirse a cualquiera de los grupos de investigación disponibles de CIBERDEM mediante el programa de movilidad CIMP, mientras que el programa de movilidad COMP será utilizado por el personal de CIBERDEM para desarrollar su carrera investigadora en el extranjero.

Durante el programa DIATRRAIN se han concedido:

- Ayudas CIMP de 2 años de duración, para los siguientes investigadores:
Anthony Beucher (Grupo – Jorge Ferrer)
Itzorzte Santin (Grupo – Luis Castaño)
Alicia García (Grupo – Ramon Gomis)
Miriam Ojeda (Grupo – Héctor Escobar)
- Ayudas COMP de hasta 12 meses de duración para los siguientes investigadores:
Águeda González (IMS Cambridge)
Sandra Rebufat (CPID Montpellier)
Rebeca Fernández (Oxford)
Marta Montori (IGMM Montpellier)
Luke Noon (Mount Sinai NY)
Clara Meana (Columbia University)
Elena González (University of Pennsylvania)
Francesc Xavier Duran (Università di Padova)

Website: <http://diatrain.ciberdem.org>

Joint Programming Initiative – HDHL

El CIBERDEM participa en la Joint Programming Initiative Healthy Diet Healthy Life (HDHL) de la Comisión Europea. El objetivo de esta JPI es unir a diferentes investigadores de diferentes países Europeos para compartir su visión y crear una estrategia común sobre los retos sociales del campo de la alimentación, nutrición y salud, que serían muy difíciles de afrontar individualmente.

La participación del CIBERDEM en la JPI es a través las dos acciones: DEDIPAC (Determinants of Diet and Physical Activity) y ENPADASI (European Nutritional Phenotype Assessment and Data Sharing Initiative). En ellas, varios grupos del CIBERDEM colaboran en los consorcios Europeos sobre dieta saludable y salud.

<http://www.healthydietforhealthylife.eu>

6. GRUPOS DE INVESTIGACIÓN



Endocrinology and metabolism

Programa: P1



Investigadora Principal: Álvarez Escolá, Carmen

Integrantes

CONTRATADOS: Fernández Millán, Elisa

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

Principales líneas de investigación

Identificación de mecanismos celulares y moleculares que asocian el retraso de crecimiento perinatal y aumento de riesgo de padecer en edad adulta síndrome metabólico y Diabetes tipo2 en modelos de experimentación animal sometidos a manipulación nutricional: subnutrición materna seguida o no de sobrealimentación. Con este objeto hemos abordado lo siguiente:

- El efecto de los nutrientes sobre el crecimiento, muerte y función de las células alfa y beta pancreáticas y la implicación de diferentes factores de crecimiento.
- Papel potencial de las incretinas (GLP-1 y GIP) en la relación entre retraso del crecimiento intrauterino y el desarrollo de diabetes tipo 2 en edad adulta: estudio del eje entero-insular.
- Estudio de la implicación del mecanismo autofágico en alteraciones del turnover de macromoléculas glucídicas y lipídicas en el desarrollo de la resistencia a la insulina.
- Cambios en los niveles plasmáticos y sensibilidad hepática a la insulina/glucagón asociados a la subnutrición precoz, con su posible incidencia sobre los sustratos disponibles para el cerebro en desarrollo.
- Impacto de la subnutrición precoz sobre la sensibilidad hipotalámica a la insulina y leptina, así como la sobreexpresión de factores orexigénicos y anorexigénicos (NPY, POMC).
- Efecto de la subnutrición precoz seguida por una realimentación hipercalórica sobre el riesgo de obesidad y el metabolismo del tejido adiposo blanco.
- Estudio de la realimentación sobre los depósitos de lípidos ectópicos en músculo esquelético e hígado.

Publicaciones científicas más relevantes

- FERNÁNDEZ-MILLÁN E., RAMOS S., ÁLVAREZ C., BRAVO L., GOYA L., MARTÍN M.T. Microbial phenolic metabolites improve glucose-stimulated insulin secretion and protect pancreatic beta cells against tert-butyl hydroperoxide-induced toxicity via ERKs and PKC pathways. *Food and Chemical Toxicology*. 2014;66:245-253.
- MARTÍN M.A., FERNÁNDEZ-MILLÁN E., RAMOS S., BRAVO L., GOYA L. Cocoa flavonoid epicatechin protects pancreatic beta cell viability and function against oxidative stress. *Molecular Nutrition and Food Research*. 2014;58(3):447-456.
- DE TORO-MARTÍN J., FERNÁNDEZ-MILLÁN E., LIZARRAGA-MOLLINEDO E., LÓPEZ-OLIVA E., SERRADAS P., ESCRIVÁ F. et al. Predominant role of GIP in the development of a metabolic syndrome-like phenotype in female wistar rats submitted to forced catch-up growth. *Endocrinology*. 2014;155(10):3769-3780.
- MOBASHER M.A., DE TORO-MARTÍN J., GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ A., RAMOS S., LETZIG L.G., JAMES L.P. et al. Essential role of protein-tyrosine phosphatase 1B in the modulation of insulin signaling by acetaminophen in hepatocytes. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289(42):29406-29419.

A destacar

PROYECTOS

- Mecanismos moleculares y celulares implicados en la patogénesis de la obesidad y DM2 en ratas sometidas a subnutrición materna y posteriormente realimentadas con dieta grasa. MINECO. Ref.BFU 2011-25420. IP: Carmen Álvarez Escolá. (2012-2014).
- Estudio de los mecanismos de resistencia a insulina: implicaciones en obesidad, diabetes y síndrome metabólico (MOIR). Proyecto de la CAM. Ref.P2010/BMD-2423 Programas I+D en Biomedicina/2010. Coordinador Manuel Ros Pérez. URJC. Grupo Enmeper: IP: Fernando Escrivá Pons. (2012-2015)

CONGRESOS

- DE TORO-MARTÍN J, FERNÁNDEZ-MILLÁN E, LIZARRAGA-MOLLINEDO E, ESCRIVÁ F, ÁLVAREZ C. Alpha-cell functionality shows gender-specific adaptations face to a nutritional insult in Wistar rats .Oral Presentation. 50th EASD Annual Meeting. Vienna 15 – 19 September 2014. *Diabetologia* 57, S65.
- FERNÁNDEZ-MILLÁN E, DE TORO-MARTÍN J, LIZARRAGA-MOLLINEDO E, ESCRIVÁ F, ÁLVAREZ C. Defective autophagy results in reduced glycogen breakdown in the liver of IUGR newborn Wistar rats. Consequences for glucose homeostasis. Oral Presentation. 50th EASD Annual Meeting. Vienna 15 – 19 September 2014. *Diabetologia*. 57, S107.
- LIZARRAGA-MOLLINEDO E, DE TORO-MARTÍN J, FERNÁNDEZ-MILLÁN E, GARCÍA-SAN FRUTOS M, FERNÁNDEZ AGULLÓ T, ROS M, ÁLVAREZ C, ESCRIVÁ F. Early undernutrition worsens the metabolic effects of high-lipid diets. Poster presentation. 50th EASD Annual Meeting. Vienna 15 – 19 September 2014. *Diabetologia*. 57, S299.

TESIS

- Autor: Esther Lizárraga Mollinedo · Director:Fernando Escrivá Pons · Título:Efecto de la subnutrición precoz sobre la sensibilidad a la insulina en hígado y corteza cerebral de ratas lactantes y consecuencias metabólicas de una realimentación hipercalórica en la etapa adulta · Calificación: Sobresaliente cum Laude · Organismo: Universidad Complutense de Madrid · Fecha de lectura: 27/06/2014
- Tesis Doctoral Europea · Autor: Juan de Toro Martín · Directores: Carmen Álvarez Escolá y Elisa Fernández Millán · Título: Programación nutricional del síndrome metabólico en un modelo de subnutrición precoz y posterior realimentación con dieta grasa en ratas Wistar. Calificación. Sobresaliente cum Laude, Doctorado Europeo · Organismo: Universidad Complutense de Madrid · Fecha lectura: 15/12/2014

Institución: Universidad Complutense de Madrid

Contacto: Facultad de Farmacia. Ciudad Universitaria, S/N. 28040 Madrid.

Teléfono: (+34) 91 394 18 57 · E.mail: calvarez@farm.ucm.es · Website: <http://www.ucm.es/biomol2>

The Eicosanoid Research Division

Programa: P4



Investigador Principal: Balsinde Rodríguez, Jesús

Integrantes

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

ADSCRITOS: Astudillo del Valle, Alma | Balboa, M^a Ángeles | Duque de Cella, Montserrat | Gil de Gómez Sesma, Luis | Guijas Mate, Carlos | Lorden Losada, Gema | Montero Domínguez, Olimpio | Peña Moreno, M^a Lucía

Principales líneas de investigación

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

- Regulación celular de fosfolipasas A2 y lipinas como enzimas clave en la producción de eicosanoides, sustancias pro- y anti-inflamatorias derivadas del ácido araquidónico. Hay múltiples fosfolipasas A2 y lipinas en las células y nuestro objetivo es delinear el papel de cada una de estas formas en la producción de eicosanoides en obesidad, diabetes y enfermedad cardiovascular.
- Biosíntesis y degradación de gotas lipídicas durante la activación celular. Las gotas lipídicas son los orgánulos citoplásmicos donde se almacenan las grasas, pero también pueden participar en otras tareas importantes, como por ejemplo funcionar como puntos de reunión e interacción de enzimas implicadas en señalización lipídica o como sitio intracelular de síntesis de mediadores lipídicos.
- Aplicación de estrategias lipidómicas basadas en espectrometría de masas para la identificación y cuantificación de lipidomas celulares. Un objetivo importante en este área es determinar el origen e identidad de las especies moleculares individuales de fosfolípidos que se producen en diferentes condiciones fisiopatológicas, lo que constituye un paso previo clave para el estudio posterior de sus funciones biológicas.
- Papel de los derivados de ácidos grasos omega-3 como bloqueantes de la activación de los monocitos/macrófagos mediante sus efectos antagónicos sobre el inflamasoma u otros mecanismos de relevancia fisiopatológica.

Publicaciones científicas más relevantes

- GIL-DE-GÓMEZ L., ASTUDILLO A.M., GUIJAS C., MAGRIOTI V., KOKOTOS G., BALBOA M.A. et al. Cytosolic group IVA and calcium-independent group VIA phospholipase A2s act on distinct phospholipid pools in zymosan-stimulated mouse peritoneal macrophages. *Journal of Immunology*. 2014;192(2):752-762.
- CASTANO D., LAREQUI E., BELZA I., ASTUDILLO A.M., MARTÍNEZ-ANSO E., BALSINDE J. et al. Cardiotrophin-1 eliminates hepatic steatosis in obese mice by mechanisms involving AMPK activation. *Journal of Hepatology*. 2014;60(5):1017-1025.
- FUCHO R., MARTÍNEZ L., BAULIES A., TORRES S., TARRATS N., FERNÁNDEZ A. et al. ASMase regulates autophagy and lysosomal membrane permeabilization and its inhibition prevents early stage non-alcoholic steatohepatitis. *Journal of Hepatology*. 2014.
- MEANA C., PEÑA L., LORDEN G., ESQUINAS E., GUIJAS C., VALDEARCOS M. et al. Lipin-1 integrates lipid synthesis with proinflammatory responses during TLR activation in macrophages. *Journal of Immunology*. 2014;193(9):4614-4622.
- GUIJAS C., RODRÍGUEZ J.P., RUBIO J.M., BALBOA M.A., BALSINDE J. Phospholipase A2 regulation of lipid droplet formation. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2014;1841(12):1661-1671.

A destacar

PROYECTOS

- "Rutas anti-inflamatorias mediadas por lípidos que regulan la activación del inflamasoma: papel de los ácidos grasos omega-3 y lipina-2". Ministerio de Economía y Competitividad (SAF2013-48201-R) • "Estudio lipídico de los mecanismos que gobiernan el metabolismo oxidativo del ácido araquidónico". Junta de Castilla y León, Consejería de Educación (CSI007U13) • "Mecanismos por los que lipina-1 favorece el desarrollo de inflamación intestinal". Junta de Castilla y León, Consejería de Salud (BIOVA/03-14).

RESULTADOS MÁS RELEVANTES

- Demostración de que diferentes fosfolipasas A2 expresadas en una misma célula actúan sobre diferentes sustratos dando lugar a distintas señales pro- y anti-inflamatorias. Se han detectado variaciones sutiles de especificidad que podrían ser útiles para el diseño de inhibidores selectivos con posible potencial terapéutico. • Demostración de que la lipina-1 está implicada en la activación proinflamatoria de macrófagos a través de sus efectos reguladores sobre el metabolismo lipídico.

FORMACIÓN

- Tesis doctoral: "Papel de la fosfolipasa A2 citosólica de grupo IVA en la diferenciación adipocítica y en el desarrollo de obesidad inducida por dieta rica en grasa"; doctorando, Lucía Peña Moreno. Universidad de Valladolid.

OTROS MÉRITOS

- Uno de los científicos contratados (Dra. Clara Meana) disfrutó de una estancia de 10 meses en el laboratorio del Prof. Ira Goldstein (New York University) financiada por el programa COMP-DIATRIN de CIBERDEM. • El coordinador del grupo (Prof. J. Balsinde) fue distinguido por la Sociedad Argentina de Bioquímica y Biología Molecular (SAIB) con la Conferencia Honorífica Alberto Sols, dictada durante la celebración del 50 Congreso SAIB en Rosario, Argentina. También sirvió como "Fakultetsopponent" en el comité de evaluación de tesis doctoral en la Norwegian University of Science and Technology (Trondheim, Noruega). Por último, continúa su labor en el comité editorial de las revistas *Journal of Lipid Research* y *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*.

Institución: Agencia Estatal Consejo Superior De Investigaciones Científicas

Contacto: Instituto de Biología y Genética Molecular. C/ Sanz y Fores S/N. 47003 Valladolid
Teléfono: (+34) 983 423 062 · E.mail: jlbalsinde@ibgm.uva.es · Website: www.balsinde.org

Diabetes and Cardiovascular

Programa: P2



Investigador Principal: Benito de las Heras, Manuel R.

Integrantes

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

ADSCRITOS: Bartolomé Herráinz, Alberto | Escribano Illanes, Óscar | Gómez Hernández, Almudena | Guillén Viejo, Carlos | Pedromo Loiza, Liliana | Viana Huete, Vanesa

Principales líneas de investigación

- **Mecanismos compensatorios de la resistencia a la insulina hepática.**
Papel del eje endocrino hepato-pancreático en el desencadenamiento de la hiperplasia de los islotes pancreáticos.
Papel de la autofagia, mitofagia y estrés de retículo en la regulación de la masa de islotes pancreáticos.
- **Órgano adiposo y enfermedad inflamatoria: Complicaciones cardiovasculares.**
El modelo de ratón BATIRKO/apoE -/- DKO: Papel de los mecanismos compensatorios de la Resistencia a la insulina en el agravamiento/atenuación de la lesión vascular.
- **Función termogénica y enfermedad inflamatoria del órgano adiposo.**
Nuevos modelos murinos de disfunción termogénica del tejido adiposo marrón: IGfIR KO and IGfIR/IR DKO específico de tejido.
Nuevos modelos murinos de marronización: p85 alpha/PI 3 kinase KO específico de tejido marrón.
- **Mecanismos moleculares de resistencia a la insulina en células cardiovasculares.**
Papel de las isoformas A y B del receptor de la insulina humano.

Publicaciones científicas más relevantes

- GÓMEZ-HERNÁNDEZ A., PERDOMO L., DE LAS HERAS N., BENEIT N., ESCRIBANO T., OTERO Y.F. et al. Antagonistic effect of TNF-alpha and insulin on uncoupling protein 2 (UCP-2) expression and vascular damage. *Cardiovascular Diabetology*. 2014;13(1).
- GARCÍA-GUERRA L., VILA-BEDMAR R., CARRASCO-RANDO M., CRUCES-SANDE M., MARTÍN M., RUIZ-GÓMEZ A. et al. Skeletal muscle myogenesis is regulated by G protein-coupled receptor kinase 2. *Journal of Molecular Cell Biology*. 2014;6(4):299-311.
- BARTOLOMÉ A., GUILLÉN C. Role of the mammalian target of rapamycin (mTOR) complexes in pancreatic β -cell mass regulation. *Vitamins and Hormones*. 2014;95:425-469.
- BARTOLOMÉ A., KIMURA-KOYANAGI M., ASAHARA S.-I., GUILLÉN C., INOUE H., TERUYAMA K. et al. Pancreatic β -Cell failure mediated by mTORC1 hyperactivity and autophagic impairment. *Diabetes*. 2014;63(9):2996-3008.

A destacar

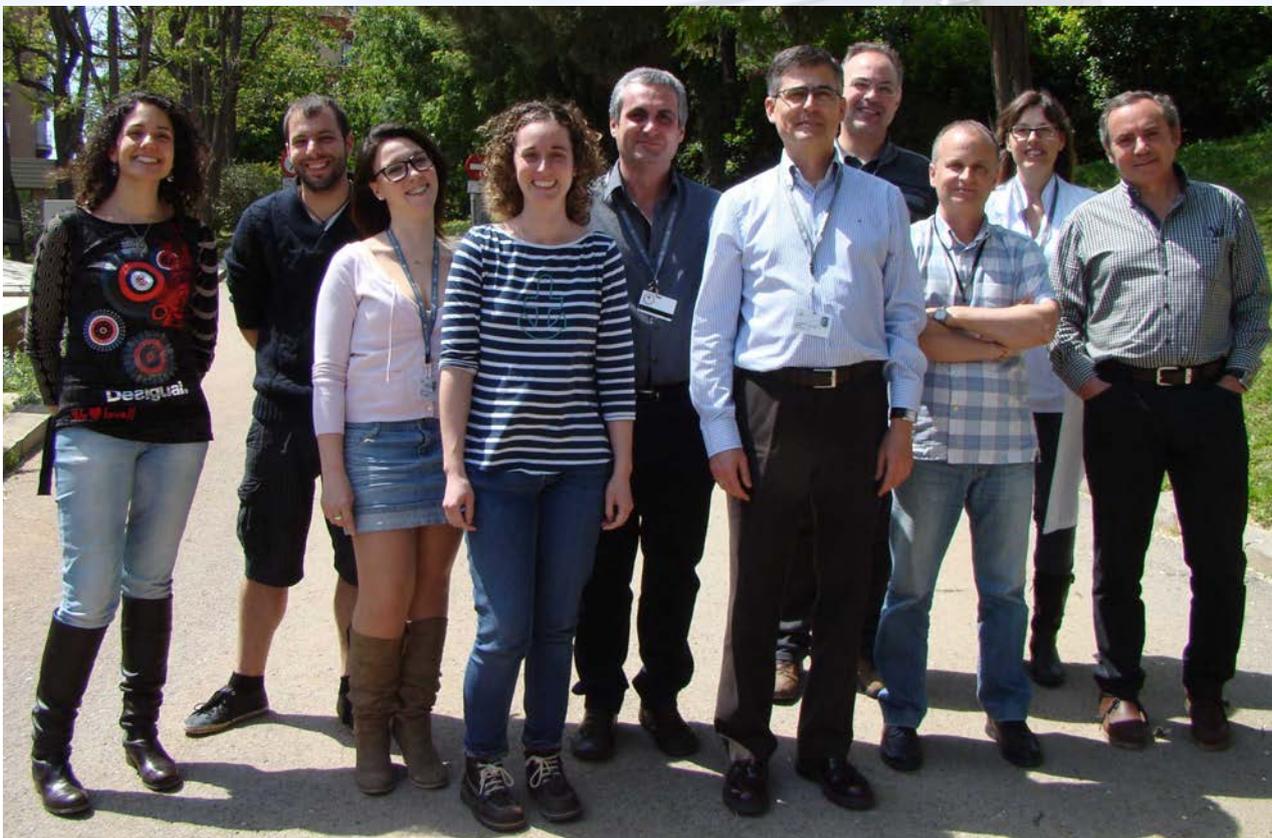
En relación con los mecanismos de progresión de la diabetes tipo 2 en respuesta a la resistencia a la insulina hepática, hemos demostrado que la reconstitución hepática con la isoforma IRA por vía adenoviral, pero no la IRB, revierte la resistencia a la insulina hepática, la intolerancia a la glucosa y la hiperinsulinemia plasmática. A nivel de la célula beta pancreática, hemos demostrado que la proteína TSC2 se acetila en respuesta a Nicotinamida, lo cual activa a mTORC1 incrementando la proliferación celular e inhibiendo la autofagia. Por contra, el resveratrol produce el efecto contrario. Este efecto está mediado por Sirt-1. De esta manera el nivel de acetilación de TSC2, modulado por Sirt-1, constituye un nuevo mecanismo de regulación de la autofagia en las células beta pancreáticas. En relación con los mecanismos de daño vascular, hemos demostrado que el ácido oleico, pero no el palmítico, previene la resistencia a la insulina, la activación de la ruta proinflamatoria mediada por NF-Kb y la proliferación celular inducida por TNF-alfa en células musculares vasculares aórticas. En relación con el papel del balance energético sobre la enfermedad inflamatoria del órgano adiposo, hemos desarrollado el KO del IGFIR en tejido adiposo marrón. Los animales KO pierden un 25% de expresión de la UCP-1 a los 12 meses de vida. La función termogénica en respuesta al frío está inhibida en los ratones KO. La expresión de la UCPs en tejidos diana de la insulina presenta un efecto diferencial. Mientras que los niveles de expresión de la UCP-2 en el hígado, o de UCP-3 en el músculo cardíaco, están aumentados, los niveles de UCP-3 en el músculo esquelético están muy disminuidos. Igualmente, la señalización de la insulina se mantiene intacta en los tejidos adiposos y en los tejidos musculares cardíaco y esquelético. Sin embargo, los animales KO presentan resistencia a la insulina en el hígado y global.

Institución: Universidad Complutense de Madrid

Contacto: Facultad de Farmacia. Univ. Complutense de Madrid. Ciudad Universitaria, S/N. 28040 Madrid. Teléfono: (+34) 91 394 17 77 · E.mail: mbenito@ucm.es · Website: www.ciberdem.org

Metabolic disease and cardiovascular risk

Programa: P2



Investigador Principal: Blanco Vaca, Francisco

Integrantes

CONTRATADOS: Cedó Giné, Lidia | Santos Palacios, David

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

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- JULVE J., PARDINA E., PÉREZ-CUÉLLAR M., FERRER R., ROSSELL J., BAENA-FUSTEGUERAS J.A. et al. Bariatric surgery in morbidly obese patients improves the atherogenic qualitative properties of the plasma lipoproteins. *Atherosclerosis*. 2014;234(1):200-205.
- MARTÍN-CAMPOS J.M., JULVE J., ROIG R., MARTÍNEZ S., ERRICO T.L., MARTÍNEZ-COUSELO S. et al. Molecular analysis of chylomicronemia in a clinical laboratory setting: Diagnosis of 13 cases of lipoprotein lipase deficiency. *Clinica Chimica Acta*. 2014;429:61-68.
- AMEZAGA N., SANJURJO L., JULVE J., ARAN G., PÉREZ-CABEZAS B., BASTOS-AMADOR P. et al. Human scavenger protein AIM increases foam cell formation and CD36-mediated oxLDL uptake. *Journal of Leukocyte Biology*. 2014;95(3):509-520.
- ESCOLÁ-GIL J.C., CEDÓ L., BLANCO-VACA F. High-density lipoprotein cholesterol targeting for novel drug discovery: Where have we gone wrong? *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2014;9(2):119-124.
- VINAGRE I., SÁNCHEZ-QUESADA J.L., SÁNCHEZ-HERNÁNDEZ J., SANTOS D., ORDÓNEZ-LLANOS J., DE LEIVA A. et al. Inflammatory biomarkers in type 2 diabetic patients: Effect of glycemic control and impact of ldl subfraction phenotype. *Cardiovascular Diabetology*. 2014;13(1).

A destacar

El grupo publicó un total de 10 artículos científicos en 2014.

En enero de 2014 el Dr. Josep Julve pasó de ser investigador postdoctoral del CIBERDEM a investigador Miguel Servet del ISCIII. Su puesto fue cubierto por la Dra. Lidia Cedó. El Dr. Antonio Pérez dirigió la tesis de Irene Vinagre "Biomarcadores de la inflamación en la diabetes tipo 2. Efecto del control glucémico y del fenotipo de las LDL" en la Universidad Autónoma de Barcelona. El Dr. Antonio Pérez participó en la guía clínica "Posicionamiento del Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular y la Sociedad Española de Cardiología en el tratamiento de las dislipemias. Divergencia entre las guías europea y estadounidense" que fue publicada en diversas revistas nacionales.

El Dr. Francisco Blanco obtuvo financiación del ISCIII para un nuevo proyecto que irá del 2015 al 2017. Bajo su dirección se incorporó una nueva becaria predoctoral, Karen Méndez Lara, financiada por la Generalitat de Catalunya.

Institución: Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo

Contacto: Inst. de Investigación del Hospital de La Santa Cruz y San Pablo.

C/ San Quintín, 89. Laboratorios, bloque B, planta 2. 08026 Barcelona · Teléfono: (+34) 93 553 73 58

E.mail: fblancova@santpau.cat · Websites: www.iibsantpau.cat / www.ciberdem.org

Brain Glucose Sensor, Satiety Control, Insulin Resistance and Type 2 Diabetes

Programa: P1



Investigador Principal: Blázquez Fernández, Enrique

Integrantes

CONTRATADOS: Hurtado Carneiro, Verónica

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

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- HURTADO-CARNEIRO V., RONCERO I., EGGER S.S., WENGER R.H., BLÁZQUEZ E., SANZ C. et al. PAS Kinase Is a Nutrient and Energy Sensor in Hypothalamic Areas Required for the Normal Function of AMPK and mTOR/S6K1. *Molecular Neurobiology*. 2014;50(2):314-326.

A destacar

Durante el 2014 se realizaron las siguientes actividades:

- Verónica Hurtado presentó la Tesis Doctoral: "Sensores metabólicos en cerebro. Intercomunicación con los péptidos reguladores de la ingesta de alimentos". Directores: E. Álvarez y M.C. Sanz.
- Yannick Le Baut realizó el Trabajo Fin de Máster de Nutrición Humana y Dietética Aplicadas: "Estudio de los mecanismos moleculares implicados en el efecto de la glucosa sobre la proliferación de los astrocitos de rata en cultivo. Efecto de la insulina y el GLP-2". Tutores: J.M. Ruíz-Albusac y E. Velázquez.
- Pilar Dongil y Ana Pérez realizaron los Trabajos Fin de Master de Investigación en Ciencias Biomédicas: "Papel de la PASK en el metabolismo oxidativo y la función mitocondrial. Caracterización de reguladores de la biogénesis mitocondrial en MEFs control y deficientes en PASK" y "Efectos de PASK en los procesos de proliferación, apoptosis y control del ciclo celular en MEFs control y deficientes en PASK", respectivamente. Tutores: E. Álvarez y M.C. Sanz.

Hemos iniciado el estudio de las interacciones entre enfermedades como la diabetes tipo 2 (T2DM) y el Alzheimer (AD), consideradas como las dos grandes epidemias del siglo XXI. Mediante el análisis de la resistencia a la acción de la insulina, pretendemos conocer si esta resistencia está presente en ambas entidades nosológicas y si se manifiesta de forma central, periférica o en ambas. En muestras de cerebro humano controles, con AD, T2DM y AD + T2DM de diferentes edades, estudiamos la vía de señalización de la insulina iniciada por la fosforilación del receptor, con especial atención hacia la identificación de las formas fosforiladas en tirosina y en serina/treonina del IRS-1 y otros mediadores. Finalmente, en ratones con hiperexpresión de la proteína tau se está estudiando la resistencia a insulina central y periférica.

Estos trabajos fueron financiados con un proyecto de la Fundación Mutua Madrileña

Institución: Universidad Complutense de Madrid

Contacto: Facultad de Farmacia · Ciudad Universitaria, S/N. 28040 Madrid

Teléfono: (+34) 91 394 14 43 · E.mail: eblazquez@med.ucm.es

Transgenic Animal Models and Gene Therapy Approaches for Diabetes

Programa: P3



Investigadora Principal: Bosch Tubert, Fàtima

Integrantes

CONTRATADOS: Casellas Comallonga, Alba

ADSCRITOS: Barrero Víctor, Jennifer | Carretero Romay, Ana | Elias Puigdomenech, Ivet | Ferre Masferrer, María del Tura | Franckhauser, Sylvie | García Martínez, Miguel | Haurigot, Virginia | Jiménez Cenzano, Verónica | Mallol Domínguez, Cristina | Melgarejo Bermúdez, Verònica | Molas Laplana, María | Moya Martínez, Marta | Muñoz Forero, Sergio Antonio | Nacher García, Víctor | Navarro Beltrán, Marcos | Otaegui Goya, Pedro José | Pujol Altarriba, Anna | Riu Pastor, Efrén | Roca Lecha, Carles | Ruberte Paris, Jesús | Villacampa Alcubierre, Pilar | Zaguire Sánchez, Mireia

Principales líneas de investigación

- Estudio de las causas y los mecanismos patofisiológicos de la diabetes mellitus y de la obesidad
 - Estudio del papel de las alteraciones de las células β pancreáticas en el desarrollo de la diabetes.
 - Identificación de nuevos genes en el tejido adiposo que predisponen a la diabetes tipo 2 y a la obesidad.
 - Identificación de nuevos mecanismos implicados en el "browning" del tejido adiposo blanco.
- Desarrollo de nuevas aproximaciones de terapia génica para la diabetes mellitus
 - Aproximaciones de terapia génica para la diabetes tipo 1 centradas en la manipulación genética del músculo esquelético con el fin de producir insulina y/o de incrementar la captación de glucosa.
 - Aproximaciones de terapia génica para la diabetes tipo 2 y la obesidad centradas en la manipulación genética del músculo esquelético y/o del hígado.
 - Estudio in vivo de la capacidad de regenerar el páncreas endocrino en animales diabéticos: Regeneración del páncreas endocrino mediante IGF-1 / Betasel: selección in vivo de genes para mejorar la masa de células beta
 - Desarrollo de aproximaciones de terapia génica para la diabetes y la obesidad centradas en la manipulación genética del tejido adiposo.

Publicaciones científicas más relevantes

- MORRO M., TEICHENNE J., JIMÉNEZ V., KRATZER R., MARLETTA S., MAGGIONI L. et al. Pancreatic transduction by helper-dependent adenoviral vectors via intraductal delivery. *Human Gene Therapy*. 2014;25(9):824-836.
- CHURLAUD G., JIMÉNEZ V., RUBERTE J., AMADOUJJI ZIN M., FOURCADE G., GOTTRAND G. et al. Sustained stimulation and expansion of Tregs by IL2 control autoimmunity without impairing immune responses to infection, vaccination and cancer. *Clinical Immunology*. 2014;151(2):114-126.
- BOGDANOV P., CORRALIZA L., VILLENA J.A., CARVALHO A.R., GARCÍA-ARUMI J., RAMOS D. et al. The db/db mouse: A useful model for the study of diabetic retinal neurodegeneration. *PLoS ONE*. 2014;9(5).
- MENDES-JORGE L., RAMOS D., VALENCA A., LÓPEZ-LUPPO M., PIRES V.M.R., CATITA J. et al. L-ferritin binding to Scara5: A new iron traffic pathway potentially implicated in retinopathy. *PLoS ONE*. 2014;9(9).

A destacar

En 2014 hemos participado en el proyecto “Unravelling of novel factors capable of inducing browning of WAT in vivo” financiado por la “European Foundation for the Study of Diabetes” (2013-2015). Además, nuestro grupo participa en el EU, Programme “Capacities”, “European infrastructure for phenotyping and archiving of model mammalian genomes (Infrafrontier-I3) (2013-2016)” con el objetivo de poner en marcha infraestructuras de investigación que aporten capacidades y acceso para el fenotipado, archivo y distribución sistémico de modelos de ratón a la comunidad de investigación biomédica. En 2014, 2 nuevos proyectos comenzaron en los que participamos. Uno es el EU COST action “Development of a European network for preclinical testing of interventions in mouse models of age and age-related diseases (MouseAGE)”. Este COST Action, que empezó en 2014 y finalizará en 2018, aspira a crear una red Europea altamente interactiva y flexible, que creará una masa crítica de científicos de diferentes disciplinas, médicos e industrias para alcanzar un consenso sobre la manera de probar intervenciones preclínicas en ratones que envejecen. El otro proyecto se dedica a “AAV-mediated gene therapy for the treatment of MPSIIID (Sanfilippo D)” y está financiado por la Association Française contre les Myopathies (2014-2016).

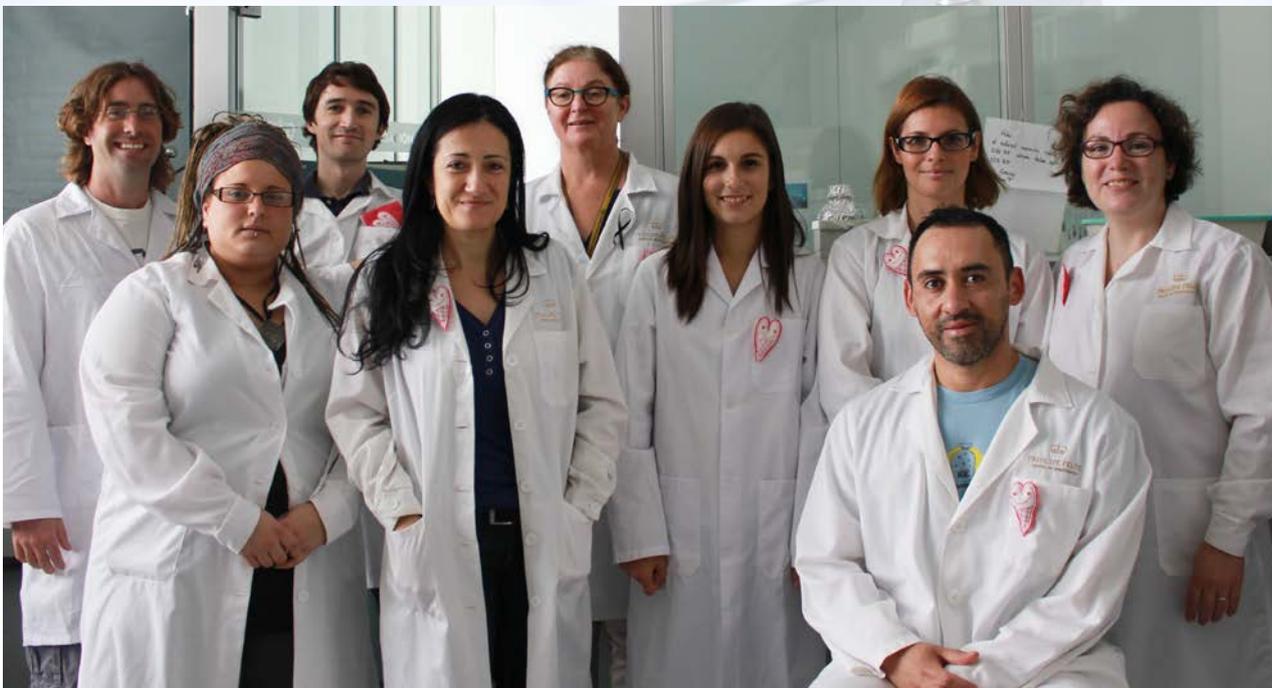
Además, nuestro grupo ha participado en la presentación de 6 solicitudes de patente (1-Adenoassociated virus vectors for the treatment of lysosomal storage disorders, 2- Adeno-associated viral vectors useful in therapy, 3- Gene therapy compositions for use in the prevention and/or treatment of non-alcoholic fatty liver disease, 4- Vectors virals per al tractament de la diabetis: AAV8-IGF1, 5-Telomerase reverse transcriptase-based therapies, 6-Telomerase reverse transcriptase-based therapies for treatment of conditions associated with myocardial infarction).

Institución: Universidad Autónoma de Barcelona

Contacto: Centro de Biotecnología Animal y Terapia Genética · Edificio H-Campus. Univ. Autónoma de Barcelona Teléfono: (+34) 93 581 41 82 · E.mail: fatima.bosch@uab.cat · Website: <http://www.uab.cat>

Laboratory of Molecular Endocrinology

Programa: P3



Investigadora Principal: Burks, Deborah

Integrantes

CONTRATADOS: Acosta Umanzor, Carlos René | Noon, Luke

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

Principales líneas de investigación

La incidencia de la diabetes y la obesidad está aumentando en proporciones alarmantes en el mundo, constituyendo una carga económica y social en países industrializados. La expresión disfuncional en la vía de señalización de insulina, como en el caso de las proteínas IRS (insulin receptor substrate), causa resistencia a insulina. Aunque este fenómeno se produce de forma natural como parte del proceso de envejecimiento, también constituye un marcador de un estado de enfermedad, como se observa en la diabetes. Nuestra investigación se ha centrado en comprender como una señalización deficiente en la vía de insulina contribuye al desarrollo de enfermedades metabólicas. Es por eso que la investigación que estamos desarrollando se agrupa en los siguientes temas:

- Regulación del ciclo celular en células beta.
- El papel de la señalización por IRS2 en el proceso de diferenciación de células madre pluripotentes humanas hacia progenitores en hígado y páncreas.
- Señalización de IRS2 en la regulación de la función neuronal.
- Papel de la señalización via insulina/IGFI en la retinopatía diabética.
- Papel de IRS2 en el desarrollo de obesidad y progenitores de adipositos.

Publicaciones científicas más relevantes

- OLIVEIRA J.M., REBUFFAT S.A., GASA R., BURKS D.J., GARCÍA A., KALKO S.G. et al. Tungstate promotes β -cell survival in *Irs2*^{-/-} mice. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. 2014;306(1).
- MARTÍNEZ-HERVÁS S., VINUE A., NUNEZ L., ANDRÉS-BLASCO I., PIQUERAS L., TOMÁS REAL J. et al. Insulin resistance aggravates atherosclerosis by reducing vascular smoothmuscle cell survival and increasing CX3CL1/CX3CR1 axis. *Cardiovascular Research*. 2014;103(2):324-336.

Institución: Fundación Centro de Investigación Príncipe Felipe

Contacto: Centro de Investigación Príncipe Felipe · Avenida del Autopista del Saler, 16. 46012 Valencia
Teléfono: (+34) 96 328 96 80 · E.mail: dburks@cipf.es · Website: www.cipf.es

Dyslipidaemia, Inflammation and Endothelial Dysfunction

Programa: P1



Investigador Principal: Carmena Rodríguez, Rafael

Integrantes

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

ADSCRITOS: Ascaso Gimilio, Juan Francisco | Blesa Luján, Sebastián | Català Bauset, Miguel | Chaves Martínez, Felipe Javier | Martínez Hervás, Sergio | Real Collado, José Tomás

Principales líneas de investigación

- Estudio de las variaciones genéticas presentes en el exoma relacionados con el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y sus consecuencias
- Estudio de la resistencia a la insulina y diabetes.
- Estudio de las alteraciones genéticas (mutaciones y polimorfismos) involucrados en el desarrollo de enfermedades complejas con elevado riesgo cardiovascular, especialmente centrados en genes relacionados con la cadena respiratoria mitocondrial, el estrés oxidativo, el metabolismo lipídico y la diabetes
- Diagnóstico, prevención y tratamiento del pie diabético.
- Estudio de la hipercolesterolemia autosómica dominante y la hipercolesterolemia familiar combinada.
- Efecto de la lipemia postprandial en el sistema cardiovascular, principalmente sobre el perfil lipídico, marcadores de inflamación y estrés oxidativo, y respuesta de las células circulantes al estrés causado por hiperlipidemia.
- Factores genéticos involucrados en la regulación del Índice de Masa Corporal, circunferencia abdominal, desarrollo de obesidad y obesidad central.

Publicaciones científicas más relevantes

- SILVESTRE-ROIG C., FERNÁNDEZ P., MANSEGO M.L., VAN TIEL C.M., VIANA R., ANSELMINI C.V. et al. Genetic variants in CCNB1 associated with differential gene transcription and risk of coronary in-stent restenosis. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2014;7(1):59-70.
- ESMATJES E., JANSÁ M., ROCA D., PÉREZ-FERRE N., DEL VALLE L., MARTÍNEZ-HERVÁS S. et al. The efficiency of telemedicine to optimize metabolic control in patients with type 1 diabetes mellitus: Telemed study. *Diabetes Technology and Therapeutics*. 2014;16(7):435-441.
- MARTÍNEZ-HERVÁS S., VINUE A., NÚÑEZ L., ANDRÉS-BLASCO I., PIQUERAS L., TOMÁS REAL J. et al. Insulin resistance aggravates atherosclerosis by reducing vascular smooth muscle cell survival and increasing CX3CL1/CX3CR1 axis. *Cardiovascular Research*. 2014;103(2):324-336.
- CORTES R., MARTÍNEZ-HERVÁS S., IVORRA C., DE MARCO G., GONZÁLEZ-ALBERT V., ROJO-MARTÍNEZ G. et al. Enhanced reduction in oxidative stress and altered glutathione and thioredoxin system response to unsaturated fatty acid load in familial hypercholesterolemia. *Clinical Biochemistry*. 2014;47(18):291-297.
- VALDES S., MALDONADO-ARAQUE C., GARCÍA-TORRES F., GODAY A., BOSCH-COMAS A., BORDIU E. et al. Ambient temperature and prevalence of obesity in the Spanish population: The di@bet.es study. *Obesity*. 2014;22(11):2328-2332.

A destacar

Hemos estudiado los efectos de la resistencia a la insulina (RI) sobre la estabilidad de la placa de ateroma en un modelo murino de RI-Síndrome Metabólico (SM) y en sujetos con y sin RI-SM, cuantificando los mediadores de inflamación CX3CL1 implicados en la vulnerabilidad de la placa. Resultados: RI genera inestabilidad de la placa, aumentando la expresión de las vías proinflamatorias.

Utilizando el banco de datos del estudio Di@bet.es estudiamos asociaciones entre temperatura ambiental y prevalencia de obesidad en diferentes áreas geográficas clasificadas según su temperatura anual media. La prevalencia de obesidad fue del 26,9% en áreas con temperatura media entre 10° y 14°C mientras que en las áreas con temperaturas entre 17° y 21°C la prevalencia fue del 33,6% ($p=0.003$).

La Hipercolesterolemia Familiar (HF) se caracteriza por un aumento del estrés oxidativo. Hemos investigado, en 14 sujetos HF y 20 controles, la respuesta a un test de sobrecarga oral con grasa insaturada, midiendo el mRNA de genes asociados con los sistemas de antioxidación. A diferencia de los controles, en HF la respuesta al test de sobrecarga no se tradujo en aumento del mRNA de enzimas antioxidantes.

La identificación de factores genéticos y riesgo de reestenosis tras un stent coronario podría reducir el riesgo. El gen CCNB1 regula la proliferación celular, interviniendo en la reestenosis del stent. En pacientes tratados con angioplastia y colocación de stents (36,4 % diabéticos) se identificaron 3 SNP's asociados con mayor riesgo de estenosis. Estos hallazgos podrían facilitar la estratificación del riesgo de reestenosis.

Empleo de un sistema telemático por Internet para el control de diabéticos tipo 1 >18 años y con HbA1c >8%. Grupo de intervención (2 entrevistas y 2 controles telemáticos) vs. Grupo control (7 entrevistas), considerando 5 variables. Los controles telemáticos son una estrategia eficiente con resultados comparables al grupo control.

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

Contacto: Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA · Av. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia · Teléfono: (+34) 96 197 35 36 · E.mail: carmena@uv.es · Website: www.incliva.es

Hospital Universitario de Cruces Endocrinology and Diabetes Research Group

Programa: P3



Investigador Principal: Castaño González, Luis

Integrantes

CONTRATADOS: Martínez Salazar, Rosa María | Santín Gómez, Izortze | Urrutia Echebarría, Inés María

ADSCRITOS: Aguayo Calcena, Anibal | Aniel Quiroga- Rodríguez, María Ángeles | Belar Beitia, Oihana | Bilbao Catalá, José Ramón | Castellanos Rubio, Ainara | Cortazar Galarza, Alicia | Gaztambide Saenz, Sonia | Gutiérrez Ziardegi, Galder | Ortiz Espejo, María | Pérez de Nanclares, Gustavo | Ramírez Domínguez, Miriam | Rica Etxebarria, Itxaso | Rivero, Sorkunde | Santamaría Sandi, Francisco Javier | Vázquez San Miguel, Federico | Vela, Amaia | Velayos Gainza, Teresa

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- HIRSCHLER V., MACCALLINI G., MOLINARI C., INÉS U., CASTANO L.A., SÁNCHEZ M. et al. Association between vitamin D and Apo B concentrations in Argentinean Indian children. *Clinica Chimica Acta*. 2014;429:147-151.
- BONNEFOND A., PHILIPPE J., DURAND E., MULLER J., SAEED S., ARSLAN M. et al. Highly sensitive diagnosis of 43 monogenic forms of diabetes or obesity through one-step pcrbased enrichment in combination with next-generation sequencing. *Diabetes Care*. 2014;37(2):460-467.
- MARTÍN-NÚÑEZ G.M., CABRERA-MULERO R., RUBIO-MARTÍN E., ROJO-MARTÍNEZ G., OLVEIRA G., VALDÉS S. et al. Methylation levels of the SCD1 gene promoter and LINE-1 repeat region are associated with weight change: An intervention study. *Molecular Nutrition and Food Research*. 2014;58(7):1528-1536.
- VALDÉS S., MALDONADO-ARAQUE C., GARCÍA-TORRES F., GODAY A., BOSCH-COMAS A., BORDIU E. et al. Ambient temperature and prevalence of obesity in the spanish population: The di@bet.es study. *Obesity*. 2014;22(11):2328-2332.
- MARTÍN-NÚÑEZ G.M., RUBIO-MARTÍN E., CABRERA-MULERO R., ROJO-MARTÍNEZ G., OLVEIRA G., VALDÉS S. et al. Type 2 diabetes mellitus in relation to global LINE-1 DNA methylation in peripheral blood: A cohort study. *Epigenetics*. 2014;9(10):1322-1328.

A destacar

- Participación en proyectos internacionales de Prevención de diabetes, de tipo nutricional (Proyecto TRIGR-NIH 5U01HD040364-08) y de inmunomodulación con antígenos (Proyectos Diamyd y Estudio Aida).
- Colaboración con el Grupo Internacional de Diabetes Infantil (Grupo Hvidore).
- Finalización del estudio de "Epidemiología de Diabetes en el País Vasco" (Departamento de Sanidad GV2010111058). Inicio del proyecto de "Incidencia de Diabetes y Prevalencia de diabetes monogénica en Estudio Di@betes" (PI14/01104).
- Participación en el proyecto Europeo MEDIGENE (FP7-279171-1) de caracterización de poblaciones mediterráneas y diabetes.
- Desarrollo de proyectos de caracterización molecular de diabetes monogénica (Departamento Educación GV proyecto IT795-13 y Departamento de Sanidad GV 2010111185).

Institución: Asociación Instituto de Investigación Sanitaria de Biocruces

Contacto: Hospital de Cruces · Plaza de Cruces, s/n. 48903 San Vicente de Barakaldo, Vizcaya

Teléfono: (+34) 946 006 473 · E.mail: lcastano@osakidetza.net

Metabolomics Platform

Programa: P1



Investigador Principal: Correig Blanchart, Francesc X.

Integrantes

CONTRATADOS: Samino Gene, Sara | Yanes Torrado, Óscar

ADSCRITOS: Amigó Grau, Nuria | Beltrán Carbo, Antoni | Brezmes Llecha, Jesús Jorge | Domingo Almenara, Xavier | Gómez Álvarez, Josep | Llobet Valero, Eduard | Mallol Parera, Roger | Radu Ionescu, Radu | Rodríguez Gómez, Miguel Ángel | Vilalta Montlleo, Didac | Vinaixa Crevillent, María

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- MALPIQUE R., FIGUEIREDO H., ESTEBAN Y., REBUFFAT S.A., HANZU F.A., VINAIXA M. et al. Integrative analysis reveals novel pathways mediating the interaction between adipose tissue and pancreatic islets in obesity in rats. *Diabetologia*. 2014;57(6):1219-1231.
- HANZU F.A., VINAIXA M., PAPAGEORGIOU A., PARRIZAS M., CORREIG X., DELGADO S. et al. Obesity rather than regional fat depots marks the metabolomic pattern of adipose tissue: An untargeted metabolomic approach. *Obesity*. 2014;22(3):698-704.
- SÁEZ I., DURAN J., SINADINOS C., BELTRÁN A., YANES O., TEVY M.F. et al. Neurons have an active glycogen metabolism that contributes to tolerance to hypoxia. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2014;34(6):945-955.
- BRUGNARA L., VINAIXA M., MURILLO S., SAMINO S., RODRÍGUEZ M.A., BELTRAN A. et al. Metabolomics approach for analyzing the effects of exercise in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Technology and Therapeutics*. 2014;16(SUPPL. 1).
- ALONSO A., RODRÍGUEZ M.A., VINAIXA M., TORTOSA R., CORREIG X., JULIA A. et al. FOCUS: A robust workflow for one-dimensional NMR spectral analysis. *Analytical Chemistry*. 2014;86(2):1160-1169.

A destacar

COLABORACIONES

- Se han realizado 6 colaboraciones con grupos del CIBERDEM: Dr. Egido; Dra. Rojo Dr. Guinovart, Dr. Simó, Dr. Masana, Dra. Ibáñez; y otras 11 colaboraciones con otros grupos nacionales: Dra. Colomina (URV); Dr. Guimerà (URV); Dr. Buschbeck (IMPPC); Dr. Gomis (IRB); Dr. Stracker (IRB); Dr. Garcia-Roves (IDIBAPS); Dr. Lerin (Fundació Sant Joan de Déu); Dr. Quintela (CNIO); Dra. Marsal (Vall d'Hebron); Dr. Borràs (St Joan de Reus); Dra. Bulló (CIBEROBN). También se ha colaborado con 7 grupos internacionales: Dr. Martins-Green (University of California); Dr. Heck (The Netherlands Proteomics Center and Utrecht University); Dr. Shabaz Mohammed (University of Oxford); Dr. Kessler (University of Oxford); Dr. Harris (University of Oxford); Dr. Neumann (Leibniz Institute of Plant Biochemistry); Dr. Salek (EBI-EMBL).

PROYECTOS RELEVANTES

- SAF2011-30578: Identificación de rutas metabólicas en la neurodegeneración de la retina inducida por hiperglicemia e isquemia mediante una aproximación de metabolómica y proteómica • TEC2012-31074: Desarrollo de superficies nanoestructuradas y algoritmos de procesamiento de imágenes metabólicas para nims: aplicación al estudio de los slots pancreáticos en ratas diabéticas

RESULTADOS RELEVANTES CONSEGUIDOS

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

PATENTES EUROPEAS

- PCT/EP2014/075873. Method for the characterization of lipoproteins. Mallol Parera, Roger; Amigó Grau, Núria; Correig Blanchar, Xavier; Masana Marín, Lluís; Rodríguez Martínez, Miguel Ángel; Heras Ibáñez, Mercedes; Plana Gil, Núria. • PCT/EP2014/075874. Methods for determining the lipid distribution between the core and the shell of a lipoprotein particle. Amigó Grau, Núria; Mallol Parera, Roger; Correig Blanchar, Xavier; Masana Marín, Lluís; Rodríguez Martínez, Miguel Ángel; Heras Ibáñez, Mercedes; Plana Gil, Núria

Institución: Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Pere Virgili

Contacto: Universidad Rovira y Virgili. C/ Sant Llorenç, 21 Planta baja del edificio 4 de la Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. 43201 Reus, Tarragona · Teléfono: (+34) 977 559 623
E.mail: metabolomicsplatform@urv.cat · Website: www.metabolomicsplatform.com

Division of Nephrology and Hypertension

Programa: P2



Investigador Principal: Egido De los Ríos, Jesús

Integrantes

CONTRATADOS: Civantos Martín, Esther

ADSCRITOS: Arnés Pérez, Luis | González Gomez, Nieves | Martín Crespo, Estrella | Mas Fontao, Sebastián | Ramos Álvarez, Irene | Rovira Loscos, Adela | Valverde Alonso, Isabel

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- RODRIGUES-DÍEZ R., AROEIRA L.S., OREJUDO M., BAJO M.-A., HEFFERNAN J.J., RODRIGUES-DÍEZ R.R. et al. IL-17A is a novel player in dialysis-induced peritoneal damage. *Kidney International*. 2014;86(2):303-315.
- FERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ B., ORTIZ A., GÓMEZ-GUERRERO C., EGIDO J. Therapeutic approaches to diabetic nephropathy - beyond the RAS. *Nature Reviews Nephrology*. 2014;10(6):325-346.
- MORENO J.A., MORENO S., RUBIO-NAVARRO A., GÓMEZ-GUERRERO C., ORTIZ A., EGIDO J. Role of chemokines in proteinuric kidney disorders. *Expert Reviews in Molecular Medicine*. 2014;16.
- MARTÍNEZ-PINNA R., LINDHOLT J.S., MADRIGAL-MATUTE J., BLANCO-COLIO L.M., ESTEBAN-SALAN M., TORRES-FONSECA M.M. et al. From tissue iron retention to low systemic haemoglobin levels, new pathophysiological biomarkers of human abdominal aortic aneurysm. *Thrombosis and Haemostasis*. 2014;112(1):87-95.
- ALIQUÉ M., CIVANTOS E., SÁNCHEZ-LÓPEZ E., LAVOZ C., RAYEGO-MATEOS S., RODRIGUES-DÍEZ R. et al. Integrin-linked kinase plays a key role in the regulation of angiotensin II-induced renal inflammation. *Clinical Science*. 2014;127(1):19-31.

Institución: Instituto de Investigación Sanitaria - Fundación Jiménez Díaz

Contacto: Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz · Avda. Reyes Católicos, 2. 28040 Madrid Teléfono: (+34) 91 550 48 00 (Ext. 3362/2294) · E.mail: jegido@fjd.es · Website: www.fjd.es

Diabetes, Obesity and Human Reproduction

Programa: P4



Investigador Principal: Escobar Morreale, Héctor F.

Integrantes

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

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

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- DEWAILLY D., LUJÁN M.E., CARMINA E., CEDARS M.I., LAVEN J., NORMAN R.J. et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: A task force report from the androgen excess and polycystic ovary syndrome society. *Human Reproduction Update*. 2014;20(3):334-352.
- LUQUE-RAMÍREZ M., MARTÍ D., FERNÁNDEZ-DURÁN E., ALPANES M., ÁLVAREZ-BLASCO F., ESCOBAR-MORREALE H.F. Office blood pressure, ambulatory blood pressure monitoring, and echocardiographic abnormalities in women with polycystic ovary syndrome: Role of obesity and androgen excess. *Hypertension*. 2014; 63(3):624-629.
- ESCOBAR-MORREALE HF, ÁLVAREZ-BLASCO F, BOTELLA-CARRETERO JI, LUQUE-RAMÍREZ M. The striking similarities in the metabolic associations of female androgen excess and male androgen deficiency. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2014; 29(10):2083-91.
- ALPANES M., LUQUE-RAMÍREZ M., MARTÍNEZ-GARCÍA M.A., FERNÁNDEZ-DURÁN E., ÁLVAREZ-BLASCO F., ESCOBAR-MORREALE H.F. Influence of adrenal hyperandrogenism on the clinical and metabolic phenotype of women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2014
- LUQUE-RAMÍREZ M., ESCOBAR-MORREALE H.F. Polycystic Ovary Syndrome as a Paradigm for Prehypertension, Prediabetes, and Preobesity. *Current Hypertension Reports*. 2014; 16(12):1-10.

Institución: Servicio Madrileño de Salud

Contacto: Hospital Ramón y Cajal · Carretera de Colmenar, km 9.1. 28034 Madrid Teléfono: (+34) 91 336 90 29 · E.mail: elena.fernandezd@salud.madrid.org

Genomic programming of beta cells

Programa: P3 y P4



Investigador Principal: Ferrer Marrades, Jorge

Integrantes

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

ADSCRITOS: Akerman, Ildem | Armengol-, Mar | Castro Moran, Natalia | Cebola, Inés | Correa Tapia, Miguel Á. | Moran Castany, Ignasi | Mularoni, Loris | Nakic, Nikolina | Pasquali, Lorenzo | Rovira Clusellas, Meritxell

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- PASQUALI L., GAULTON K.J., RODRÍGUEZ-SEGUI S.A., MULARONI L., MIGUEL-ESCALADA I., AKERMAN I. et al. Pancreatic islet enhancer clusters enriched in type 2 diabetes risk-associated variants. *Nature Genetics*. 2014;46(2):136-143.
- SHAW-SMITH C., DE FRANCO E., ALLEN H.L., BATLLE M., FLANAGAN S.E., BOROWIEC M. et al. GATA4 mutations are a cause of neonatal and childhood-onset diabetes. *Diabetes*. 2014;63(8):2888-2894.
- RODRIGO-TORRES D., AFFO S., COLL M., MORALES-IBÁÑEZ O., MILLÁN C., BLAYA D. et al. The biliary epithelium gives rise to liver progenitor cells. *Hepatology*. 2014.
- THORENS B., TARUSSIO D., MAESTRO M.A., ROVIRA M., HEIKKILA E., FERRER J. Ins1Cre knock-in mice for beta cell-specific gene recombination. *Diabetologia*. 2014.
- WEEDON M.N., CEBOLA I., PATCH A.-M., FLANAGAN S.E., DE FRANCO E., CASWELL R. et al. Recessive mutations in a distal PTF1A enhancer cause isolated pancreatic agenesis. *Nature Genetics*. 2014;46(1):61-64.

A destacar

Durante 2014 el equipo ha conseguido varios objetivos científicos, incluyendo la generación de mapas de referencia epigenómicos en los islotes pancreáticos embrionarios y adultos, el descubrimiento de nuevas variantes Mendelianas y poligénicas de enhancers pancreáticos y contribuyen a la diabetes mellitus, y a la identificación de RNAs no codificantes largos que controlan las redes de regulación de células beta pancreáticas. Hemos caracterizado una mutación condicional de un regulador de cromatina que aporta una diana molecular para reprogramar las células beta pancreáticas a partir de células pancreáticas exocrinas. Estamos completando además un estudio que determinará la influencia de la variación alélica en la actividad del genoma en los islotes pancreáticos.

Además de las becas en curso de la UE y nacionales, el equipo ha ganado una nueva subvención de la Fundación NovoNordisk que apoyará la generación de un nuevo modelo de ratón KO y un salario para una posición postdoctoral durante 3 años. También hemos obtenido un EU Marie Curie Training Network que acaba de comenzar. El equipo ha contratado a un nuevo becario postdoctoral que ganó su propio premio Marie Curie. Uno de los becarios postdoctorales del laboratorio, el Dr. Lorenzo Pasquali, ha obtenido un premio de Ramón y Cajal y le han ofrecido un puesto de investigador principal en Fundació Joan Carreras / IMPPC.

Institución: Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer

Contacto: Centro Esther Koplowitz · C/ Rosselló, 149. 08036 Barcelona · Teléfono: (+34) 93 227 30 28
E.mail: jferrer@clinic.ub.es · Website: <http://betacellregulation.net>

Mechanisms of Control of Glucose and Fatty Acid Metabolism in Skeletal Muscle Cells and Metabolic Impairment in Atrophy

Programa: P4



Investigadora Principal: Gómez Foix, Anna Maria

Integrantes

CONTRATADOS: Montori Grau, Marta

ADSCRITOS: García Martínez, Celia | Orozco, Anna | Osorio Conles, Óscar

Principales líneas de investigación

- Mecanismos de control del metabolismo del glucógeno en músculo esquelético: funcionalidad diferencial de las subunidades reguladoras de la proteína fosfatasa 1 asociadas al glucógeno y función de GNIP1 (glycogenin Interacting Protein 1) / TRIM7.
- Participación e identidad de moléculas de señalización derivadas del metabolismo del palmitato en el deterioro de la respuesta a insulina de las células musculares e inducción de una señal inflamatoria. Control metabólico de la proteína transportadora de ácidos grasos 1 (FATP1) en el contexto de la diabetes inducida por una dieta alta en grasas.
- Papel de proteínas secretables predominantes en el tejido adiposo y muscular, como la PTX3, CCDC80 o colágeno VI, en la señalización de la insulina y regulación del metabolismo de la glucosa, en adipocitos y células musculares.
- Desarrollo de un dispositivo electroporador directamente aplicable a células adherentes cultivadas en placas de pocillos múltiples estándares para facilitar la transferencia molecular.

Publicaciones científicas más relevantes

- SALVADO L., BARROSO E., GÓMEZ-FOIX A.M., PALOMER X., MICHALIK L., WAHLI W. et al. PPAR β/δ prevents endoplasmic reticulum stress-associated inflammation and insulin resistance in skeletal muscle cells through an AMPK-dependent mechanism. *Diabetologia*. 2014;-.
- GUITART M., OSORIO-CONLES O., PENTINAT T., CEBRIA J., GARCÍA-VILLORIA J., SALA D. et al. Fatty Acid Transport Protein 1 (FATP1) localizes in mitochondria in mouse skeletal muscle and regulates lipid and ketone body disposal. *PLoS ONE*. 2014;9(5):-.
- FERNÁNDEZ-NOVELL J.M., RAMIO-LLUCH L., OROZCO A., GÓMEZ-FOIX A.M., GUINOVART J.J., RODRIGUEZ-GIL J.E.. Glucose and fructose have sugar-specific effects in both liver and skeletal muscle in vivo: A role for liver fructokinase. *PLoS ONE*. 2014;9(10):-.
- GARCÍA-SÁNCHEZ T., GUITART M., ROSELL-FERRER J., GÓMEZ-FOIX A.M., BRAGOS R. A new spiral microelectrode assembly for electroporation and impedance measurements of adherent cell monolayers. *Biomedical Microdevices*. 2014;16(4):575-590.
- SÁNCHEZ T.G., GUITART M., ROSELL-FERRER J., GÓMEZ-FOIX A.M., BRAGOS R. Gene transfer to adherent cells by in situ electroporation with a spiral microelectrode assembly. *IFMBE Proceedings*. 2014;41:900-903.

Institución: Universidad de Barcelona

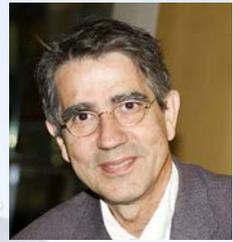
Contacto: Facultad de Biología. Universidad de Barcelona.

Diagonal, 643. 08028 Barcelona · Teléfono: (+34) 93 402 10 27 · E.mail: agomezfoix@ub.edu

Website: <http://www.ciberdem.org/grupo.php?id=14>

Diabetes and obesity: biopathology and cellular plasticity

Programa: P2 y P3



Investigador Principal: Gomis de Barbarà, Ramon

Integrantes

CONTRATADOS: Blanco Carrasco, Jesús | Esteban Romero, María Yaiza | Fernández Ruiz, Rebeca | García Alamán, Ainhoa | García Gómez-Valades, Alicia | González Ruano, Elena | Katte, Kimberly | Viaplana Mascans, Judith | Vieira, Cristina Elaine

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

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- MALPIQUE R., FIGUEIREDO H., ESTEBAN Y., REBUFFAT S.A., HANZU F.A., VINAIXA M. et al. Integrative analysis reveals novel pathways mediating the interaction between adipose tissue and pancreatic islets in obesity in rats. *Diabetologia*. 2014;57(6):1219-1231.
- JIMÉNEZ A., MARI A., CASAMITJANA R., LACY A., FERRANNINI E., VIDAL J. GLP-1 and glucose tolerance after sleeve gastrectomy in morbidly obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2014;63(10):3372-3377.
- HANZU F.A., VINAIXA M., PAPAGEORGIOU A., PARRIZAS M., CORREIG X., DELGADO S. et al. Obesity rather than regional fat depots marks the metabolomic pattern of adipose tissue: An untargeted metabolomic approach. *Obesity*. 2014;22(3):698-704.
- OLIVEIRA J.M., REBUFFAT S.A., GASA R., BURKS D.J., GARCÍA A., KALKO S.G. et al. Tungstate promotes β -cell survival in *Irs2*^{-/-} mice. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. 2014;306(1).
- SCHNEEBERGER M., GOMIS R., CLARET M. Hypothalamic and brainstem neuronal circuits controlling homeostatic energy balance. *Journal of Endocrinology*. 2014;220(2).

A destacar

Entre los hitos más destacados a considerar durante la anualidad 2014 consideramos los siguientes. Por una parte la revista *Diabetologia* consideró destacado el artículo *Integrative analysis reveals novel pathways mediating the interaction between adipose tissue and pancreatic islets in obesity* y nos ofreció la portada del mes de junio Asimismo la EFSD (European Foundation for the Study of Diabetes) reconoció a Rosa Gasa -investigadora del grupo- para coordinar el Programa de Formación en Investigación en Diabetes en Europa. Esta nominación es relevante ya que reconoce que nuestro grupo es una referencia internacional en investigación, y puede uno de sus miembros asumir la coordinación de un programa de formación internacional de tanto prestigio como el de EFSD.

Por otra parte el coordinador del grupo, Ramon Gomis, fue nombrado uno de los cuatro coordinadores para la Academia Europaea en el Sur de Europa. Respecto a los proyectos internacionales, como sub-coordinadores del proyecto MEDIGENE de CIBERDEM, hemos desarrollado ya diversas estrategias de estudio del GWAS de población de distintos países (Francia, Italia, España, Grecia, Marruecos, Túnez, Argelia, y Egipto).

Por otra parte ya hemos configurado el biobanco de muestras de ADN genómico y mitocondrial de molares de población romana de la Necrópolis de Tarragona, con la correspondiente amplificación y secuenciación.

Por último destacar el Premio de Investigación Básica Júnior José Antonio Hedo otorgado por la Sociedad Española de Diabetes (Fundación de la SED) a la Dra. Elaine Viera, miembro de nuestro grupo.

Institución: Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer

Contacto: Centro Esther Koplowitz C/ Rosselló, 149. 08036 Barcelona · Teléfono: (+34) 93 312 94 11
E.mail: ramon.gomis@idibaps.org · Website: www.diabetes-obesity-research.org

Metabolic Engineering and Diabetes Therapy

Programa: P2



Investigador Principal: Guinovart Cirera, Joan Josep

Integrantes

CONTRATADOS: Duran Castells, Jordi | Lopez-Soldado Fernández, Iliana | Veza Estévez, Emma

ADSCRITOS: Adrover Palau, Anna | García Rocha, María del Mar | Mir Coll, Juan Ignacio | Slebe Concha, Juan Felipe | Testoni, Giorgia | Zapata, Claire- Alix

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- DURAN J., GRUART A., GARCÍA-ROCHA M., DELGADO-GARCÍA J.M., GUINOVART J.J. Glycogen accumulation underlies neurodegeneration and autophagy impairment in lafora disease. *Human Molecular Genetics*. 2014;23(12):3147-3156.
- SÁEZ I., DURAN J., SINADINOS C., BELTRAN A., YANES O., TEVY M.F. et al. Neurons have an active glycogen metabolism that contributes to tolerance to hypoxia. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2014;34(6):945-955.
- SINADINOS C., VALLES-ORTEGA J., BOULAN L., SOLSONA E., TEVY M.F., MARQUEZ M. et al. Neuronal glycogen synthesis contributes to physiological aging. *Aging Cell*. 2014.
- OLIVEIRA J.M., REBUFFAT S.A., GASA R., BURKS D.J., GARCIA A., KALKO S.G. et al. Tungstate promotes β -cell survival in *Irs2*^{-/-} mice. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. 2014;306(1).
- HERNANDEZ C., GARCÍA-RAMÍREZ M., GARCÍA-ROCHA M., SÁEZ-LÓPEZ C., VALVERDE A.M., GUINOVART J.J. et al. Glycogen storage in the human retinal pigment epithelium: A comparative study of diabetic and non-diabetic donors. *Acta Diabetologica*. 2014;51(4):543-552.

A destacar

Durante el 2014 hemos demostrado que el acumulo de glucógeno puede tener efectos beneficiosos o perjudiciales, según el tejido.

Así, hemos confirmado que el incremento de las reservas de glucógeno hepático reduce la obesidad y el apetito en ratones alimentados con una dieta rica en grasas. Ello abre una nueva vía para el tratamiento de la diabetes asociada a la obesidad.

También hemos demostrado que las neuronas, en contra de lo que se creía hasta la fecha, presentan un metabolismo activo del glucógeno y que eso las protege en condiciones de estrés como la hipoxia.

Por otra parte, nuestros estudios indican que el causante de la patología de la enfermedad de Lafora es la acumulación aberrante de glucógeno en las neuronas, ya que aquellos animales incapaces de sintetizar el polisacárido no desarrollan la enfermedad. Creemos que la acumulación de glucógeno en neuronas puede jugar un papel importante en las complicaciones de la diabetes, la retinopatía diabética y la neuropatía diabética. En este sentido, en colaboración con el Dr. Rafael Simó, hemos demostrado que el epitelio pigmentario retinal es capaz de almacenar grandes cantidades de glucógeno, algo que se desconocía. En otro trabajo conjunto CIBERDEM con el Dr. Ramon Gomis hemos avanzado en el estudio del tungstato como agente protector de la célula beta.

Institución: Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer

Contacto: Fundación Privada Instituto de Recerca Biomédica (IRB Barcelona) · Josep Samitier, 1-5.

08028 Barcelona · Teléfono: (+34) 93 403 71 61 · E.mail: guinovart@irbbarcelona.org

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

Consequences of Prenatal and Perinatal Disorders on Postnatal Development. Disorders of Fetal Origin

Programa: P4



Investigadora Principal: Ibáñez Toda, Lourdes

Integrantes

CONTRATADOS: Díaz Silva, Marta | Quílez Moya, Jovita

ADSCRITOS: Blasco Ruano, Israel | Casano Sancho, Paula | Infantes Sánchez, David | López Bermejo, Abel | Marcos Salas, María Victoria | Sebastiani, Giorgia

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- DE ZEGHER F., PÉREZ-CRUZ M., DIAZ M., GÓMEZ-ROIG M.D., LÓPEZ-BERMEJO A., IBÁÑEZ L. Less myostatin and more lean mass in large-born infants from nondiabetic mothers. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99(11):E2367-E371.
- DÍAZ M., ARAGONÉS G., SÁNCHEZ-INFANTES D., BASSOLS J., PÉREZ-CRUZ M., DE ZEGHER F. et al. Mitochondrial DNA in placenta: Associations with fetal growth and superoxide dismutase activity. *Hormone Research in Paediatrics*. 2014;82(5):303-309.
- DÍAZ M, BASSOLS J, LÓPEZ-BERMEJO A, DE ZEGHER F, IBÁÑEZ L. Metformin treatment to reduce central adiposity after prenatal growth restraint: a placebo-controlled pilot study in prepubertal children. *Pediatric diabetes*. 2014;.
- IBÁÑEZ L., ONG K.K., LÓPEZ-BERMEJO A., DUNGER D.B., DE ZEGHER F. Hyperinsulinaemic androgen excess in adolescent girls. *Nature Reviews Endocrinology*. 2014;10(8):499-508.
- SANZ N., DIAZ M., LÓPEZ-BERMEJO A., SIERRA C., FERNANDEZ A., DE ZEGHER F. et al. Newborns with lower levels of circulating polyunsaturated fatty acids (PUFA) are abdominally more adipose. *Pediatric Obesity*. 2014;9(3):-.

A destacar

GRUPO DE INVESTIGACIÓN

En 2014, el grupo ha desarrollado más las dos líneas principales de investigación: 1) hiperandrogenismo ovárico; 2) bajo peso al nacer y complicaciones postnatales endocrino-metabólicas.

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

Los resultados de los avances en estas líneas se han presentado en conferencias invitadas en foros internacionales, destacando la del ICE/ENDOCRINE SOCIETY meeting en Chicago (USA).

COLABORACIONES

- Desde 1998, el grupo de investigación ha desarrollado proyectos colaborativos (y publicado los correspondientes manuscritos) con la Universidad de Lovaina, Bélgica (Prof. F. de Zegher), la Universidad de Cambridge, UK (Prof. D.B. Dunger, Dr. K. Ong) y la Universitat de Girona (Dr. A. López-Bermejo).
- Los resultados del proyecto denominado: Infant manifestations of adult obesity susceptibility genotypes [en colaboración con Cambridge, INSERM (Paris) y Lovaina] realizado con fondos de la European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE), se han publicado en *JAMA Pediatr* 2014; 168:1122-30.
- Designación de la Dra. Lourdes Ibáñez por la ESPE como representante en la realización de un manuscrito de Consenso: The Diagnosis of Polycystic Ovarian Syndrome during Adolescence (ESPE, AE-PCOS, APEG, APPE, ASPAE, JSPE, JSOG, NASPAG, PES, SLEP). El manuscrito se publicará en *Horm Res Paediatr* (Diciembre, 2014).

PREMIOS

- A la Dra. Lourdes Ibáñez le ha sido otorgado el prestigioso Premi Nacional de Recerca 2014 (Generalitat i Fundació Catalana per a la Recerca i la Innovació).

OTROS

- Coordinación y Dirección del Master en Endocrinología Pediátrica y del Adolescente (UB).
- Coordinadora: Pediatric & Adolescent Gynecology Working Group, ESPE (www.eurospe.org) y del Grupo de Trabajo del Pequeño para la Edad Gestacional, Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) (www.seep.es/privado/ctpubli6.asp).

Institución: Fundación privada Instituto de Recerca Biomèdica (IRB-Barcelona)

Contacto: Hospital Sant Joan De Deu Santa Rosa, 39-57 · 08950 Esplugues del Llobregat (Barcelona)
Teléfono: (+34) 93 280 40 00 (ext.4424 ,70205) · E.mail: libanez@hsjdbcn.org · Website: www.fsjd.org

Islet Cell and Stem Cell Physiology

Programa: P3



Investigador Principal: Martín Bermudo, Francisco

Integrantes

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

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

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- GÁLVEZ-MARTÍN P., HMADCHA A., SORIA B., CALPENA-CAMPANY A.C., CLARES-NAVEROS B. Study of the stability of packaging and storage conditions of human mesenchymal stem cell for intra-arterial clinical application in patient with critical limb ischemia. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2014;86(3):459-468.
- GÁLVEZ P., CLARES B., BERMEJO M., HMADCHA A., SORIA B. Standard requirement of a microbiological quality control program for the manufacture of human mesenchymal stem cells for clinical use. *Stem Cells and Development*. 2014;23(10):1074-1083.
- DELGADO I., CARRASCO M., CANO E., CARMONA R., GARCÍA-CARBONERO R., MARIN-GOMEZ L.M. et al. GATA4 loss in the septum transversum mesenchyme promotes liver fibrosis in mice. *Hepatology*. 2014;59(6):2358-2370.
- CANO D.A., SORIA B., MARTÍN F., ROJAS A. Transcriptional control of mammalian pancreas organogenesis. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2014;71(13):2383-2402.
- OLIVERAS-LÓPEZ M.-J., BERNA G., JURADO-RUIZ E., LÓPEZ-GARCÍA DE LA SERRANA H., MARTÍN F. Consumption of extra-virgin olive oil rich in phenolic compounds has beneficial antioxidant effects in healthy human adults. *Journal of Functional Foods*. 2014;10:475-484.

A destacar

- Identificación del factor de transcripción GATA4 como marcador de los estadios de fibrosis hepática en biopsias de pacientes con SM. Se ha determinado el potencial terapéutico de GATA4 por su capacidad de inactivar las células estrelladas del hígado y revertir su fenotipo fibrótico.
- Caracterización del proteoma de islotes humanos cultivados en ausencia de suero, encontrando un perfil proteico de respuesta al estrés del retículo endoplasmático. Estos resultados proporcionan evidencias para el diseño de un medio de cultivo que mejore la viabilidad de los islotes humanos durante su aislamiento y cultivo previos a su trasplante.
- Desarrollo de dos modelos de animales para conocer la fisiopatología de la DM2 y desarrollar fármacos contra ella: i) ratón knockout que carece la calsenilina y que no desarrolla obesidad, DM2, ni SM en presencia de dietas hipercalóricas ricas en grasas saturadas y azúcares simples y ii) ratón humanizado con SM, DM2 y NAFDL. Son ratones LDLR-Leiden $-/-$ alimentados con un perfil calórico, de grasas totales y grasas saturadas igual al de la población española.
- Optimización de los procesos de maduración para la obtención de células beta pancreáticas a partir de células hESCs y hIPs.
- Desarrollo de un medio químicamente definido, para el cultivo de células madre adultas de origen alogénico, de médula ósea y tejido adiposo, que no presenta ningún componente de origen animal y que permite el cultivo de las células incrementando su tasa de proliferación, reduciendo el tiempo de duplicación y manteniendo su fenotipo, genotipo y potencial diferenciador.
- Producción de medicamento celular bajo normas GMP, con la implantación de un sistema de calidad en cumplimiento de las Normas de Correcta Fabricación (NCF), empleados en ensayos clínicos para el tratamiento de las complicaciones de la diabetes.

Institución: Fundación para la Investigación y Docencia Sant Joan de Deu

Contacto: Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa · Avda. Américo Vespucio s/n. 41092 Sevilla · Teléfono: (+34) 954 977 944 · E.mail: fmarber@upo.es · Website: www.cabimer.es

Molecular Mechanisms of Insulin Resistance, Insulin Sensitivity, Islet Development and Diabetic Complications

Programa: P2



Investigadora Principal: Martínez Valverde, Ángela M.

Integrantes

CONTRATADOS: Arroba Espinosa, Ana Isabel | González Rodríguez, Águeda | Murillo Gómez, Cayetana | Pardo Marques, Virginia

ADSCRITOS: Ahmed, Maysa | De Pablo Dávila, Flora | Hernández Sánchez, Catalina | Santamaría Pérez, Beatriz

Principales líneas de investigación

- La autofagia como un potencial mediador de la progresión de la enfermedad hepática no alcohólica (NAFLD).
- Efectos diferenciales de los ácidos grasos y distintas especies lipídicas en la interacción entre las rutas de señalización pro-inflamatorias y la señalización de la insulina en los hepatocitos.
- Resistencia a la insulina mediada por fármacos administrados de manera crónica: efecto de tratamientos farmacológicos crónicos en la señalización de la insulina y la homeostasis glucídica.
- Papel de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B) en la señalización del IGF-I y la proinsulina en la retina: posible beneficio de la inhibición de la PTP1B en la supervivencia de los fotorreceptores.
- Balance de las rutas de señalización de estrés y supervivencia celular en la retinopatía diabética en humanos.
- Estudio de los cambios en los estados de polarización de la microgía en la retinopatía diabética.
- Caracterización de la nefropatía diabética en los ratones deficientes en IRS2: alteraciones de la señalización de la insulina en podocitos.
- Papel fisiológico de la proinsulina y consecuencias de niveles alterados durante la cardiogénesis.
- Papel de las células catecolaminérgicas atípicas en el desarrollo del páncreas.
- Papel de la Tirosina Hidroxilasa en las adaptaciones metabólicas a la dieta y al estrés térmico.

Publicaciones científicas más relevantes

- GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ A., REIBERT B., AMANN T., CONSTIEN R., RONDINONE C.M., VALVERDE A.M. In vivo siRNA delivery of Keap1 modulates death and survival signaling pathways and attenuates concanavalin-A-induced acute liver injury in mice. *DMM Disease Models and Mechanisms*. 2014;7(9):1093-1100.
- MOBASHER M.A., DE TORO-MARTÍN J., GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ A., RAMOS S., LETZIG L.G., JAMES L.P. et al. Essential role of protein-tyrosine phosphatase 1B in the modulation of insulin signaling by acetaminophen in hepatocytes. *Journal of Biological Chemistry*. 2014; 289(42):29406-29419.
- VÁZQUEZ P., ROBLES A.M., DE PABLO F., HERNÁNDEZ-SÁNCHEZ C. Non-neural tyrosine hydroxylase, via modulation of endocrine pancreatic precursors, is required for normal development of beta cells in the mouse pancreas. *Diabetologia*. 2014;57(11):2339-2347.
- GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ A., MAYORAL R., AGRÁ N., VALDECANTOS M.P., PARDO V., MIQUILENA-COLINA M.E. et al. Impaired autophagic flux is associated with increased endoplasmic reticulum stress during the development of NAFLD. *Cell Death and Disease*. 2014;5(4):-.
- FRANCÉS DE, MOTIÑO O, AGRÁ N, GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ A, FERNÁNDEZ-ÁLVAREZ A, CUCARELLA C et al. Hepatic cyclooxygenase-2 expression protects against diet-induced steatosis, obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2014.

A destacar

- El estrés del retículo endoplásmico y la autofagia como potenciales mediadores en progresión de la enfermedad hepática no alcohólica (NAFLD) en humanos.
- Papel esencial de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B) en la modulación de la respuesta de los macrófagos frente a estímulos pro- y anti-inflamatorios: implicaciones en la inflamación asociada a la enfermedad hepática no alcohólica.
- Resistencia a la insulina mediada por fármacos administrados de manera crónica (paracetamol e inmunosupresores): efecto de tratamientos farmacológicos crónicos en la señalización de la insulina y la homeostasis glucídica.
- Paper del sistema de defensa anti-oxidante Keap1/Nrf2 en el balance de las rutas de señalización que median supervivencia/muerte celular en el hígado.
- La expresión de la ciclooxigenasa-2 en el hígado confiere protección frente a la resistencia insulínica asociada a la obesidad mediante la modulación de la señalización de la insulina.
- Papel de la PTP1B en la señalización del IGF-I y la proinsulina en la retina: posible beneficio de la inhibición de la PTP1B en la supervivencia de los fotorreceptores.
- Estudio de los cambios de polarización de la microglía en la retinopatía diabética.
- Caracterización de la nefropatía diabética en los ratones deficientes en IRS2: alteraciones de la señalización de la insulina en podocitos.
- Papel de las células catecolaminérgicas atípicas en el desarrollo del páncreas.
- Papel de la tirosina hidroxilasa (TH) en las adaptaciones metabólicas a la dieta y al estrés térmico.

PROYECTOS

- La inhibición de la proteína tirosina fosfatasa 1B en el tratamiento de la diabetes tipo 2: efectos en las complicaciones de la diabetes y en la proliferación celular (SAF2012-33283).
- Estudio de los mecanismos de resistencia a la insulina: implicaciones en obesidad, diabetes y síndrome metabólico. S2010/BMD-2423 Acrónimo: MOIR-CM (Comunidad de Madrid).
- Neurodegeneration as an early event in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR) FP7-HEALTH-2011-two-stage HEALTH.2011.2.4.3.1 (2012-2016).

Institución: Universidad Pablo de Olavide

Contacto: Instituto de Investigaciones Biomedicas Alberto Sols · C/ Arturo Duperier 4. 28029 Madrid
Tel.: (+34) 91 585 44 97 · E.mail: avalverde@iib.uam.es · Website: www.iib.uam.es; www.cib.csic.es

Lipids and Arteriosclerosis Research Unit

Programa: P1 y P2



Investigador Principal: Masana Marín, Luis

Integrantes

CONTRATADOS: Cabre Llobet, Anna | Merino Ribas, Jordi | Rodríguez Calvo, Ricardo | Rosales Ribas, Roser

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

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- SATTAR N.A., GINSBERG H., RAY K., CHAPMAN M.J., ARCA M., AVERNA M. et al. The use of statins in people at risk of developing diabetes mellitus: Evidence and guidance for clinical practice. *Atherosclerosis Supplements*. 2014;15(1):1-15.
- MERINO J., SALA-VILA A., KONES R., FERRE R., PLANA N., GIRONA J. et al. Increasing long-chain n-3PUFA consumption improves small peripheral artery function in patients at intermediate-high cardiovascular risk. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2014;25(6):642-646.
- GUARDIOLA M., OLIVA I., GUILLAUMET A., MARTÍN-TRUJILLO T., ROSALES R., VALLVE J.C. et al. Tissue-specific DNA methylation profiles regulate liver-specific expression of the APOA1/C3/A4/A5 cluster and can be manipulated with demethylating agents on intestinal cells. *Atherosclerosis*. 2014;237(2):528-535.
- GYLLING H., PLAT J., TURLEY S., GINSBERG H.N., ELLEGARD L., JESSUP W. et al. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2014;232(2):346-360.
- MEGIAS-RANGIL I., MERINO J., FERRE R., PLANA N., HERAS M., CABRE A. et al. Subclinical atherosclerosis determinants in morbid obesity. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2014.

Institución: Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas

Contacto: Universidad Rovira y Virgili. Tarragona · Facultat de Medicina i Ciències de la Salut
C/ Sant Llorenç, 21 Planta baixa. Edificio 4. 43201 Reus Tarragona · Tel.: (+34) 977 759 371

E.mail: urla@iispv.cat · http://www.iispv.cat/recerca/arees_de_recerca/15/unitat-de-recerca-en-lipids-i-arteriosclerosi-urla-unitat-vascular-i-del-metabolisme-uvasmet

Group of research into Diabetes and metabolism

Programa: P3 y P4



Investigador Principal: Montanya Mias, Eduard

Integrantes

CONTRATADOS: Estil·Les Altamiras, Elisabet | Téllez Besoli, Noelia

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

Principales líneas de investigación

El grupo tiene dos líneas principales de investigación centradas en diabetes y obesidad. La línea de investigación centrada en la biología celular y molecular del islote pancreático tiene un componente esencial de investigación pre-clínica con un énfasis especial en aspectos translacionales aplicados al tratamiento de la diabetes. El ámbito específico de investigación de esta línea son los mecanismos de destrucción y regeneración de las células beta pancreáticas con un interés especial en la terapia celular de la diabetes y la medicina regenerativa. La investigación incluye también aspectos relacionados con la función de las células beta y las complicaciones crónicas en los pacientes con diabetes. El grupo tiene también una especial dedicación a la investigación en obesidad y diabetes, centrandose su interés en el estudio de la regulación molecular y metabólica de la resistencia a la insulina por el tejido adiposo, el impacto de la cirugía bariátrica en el metabolismo hidrocarbonado, y en las complicaciones metabólicas y no metabólicas de la obesidad.

Publicaciones científicas más relevantes

- MONTANYA E. Insulin resistance compensation: not just a matter of β -cells? *Diabetes*. 2014;63(3):832-834.
- CEPERUELO-MALLAFRE V., DURÁN X., PACHÓN G., ROCHE K., GARRIDO-SÁNCHEZ L., VILARRASA N. et al. Disruption of GIP/GIPR axis in human adipose tissue is linked to obesity and insulin resistance. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99(5).
- PIZARRO-DELGADO J., FASCIANI I., TEMPERAN A., ROMERO M., GONZÁLEZ-NIETO D., ALONSO-MAGDALENA P. et al. Inhibition of connexin 36 hemichannels by glucose contributes to the stimulation of insulin secretion. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. 2014;306(12).
- TÉLLEZ N., MONTANYA E. Gastrin induces ductal cell dedifferentiation and β -cell neogenesis after 90% pancreatectomy. *Journal of Endocrinology*. 2014;223(1):67-78.
- SALORD N., GASA M., MAYOS M., FORTUNA-GUTIÉRREZ A.M., MONTSERRAT J.M., SÁNCHEZ-DE-LA-TORRE M. et al. Impact of OSA on biological markers in morbid obesity and metabolic syndrome. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2014;10(3):263-270.

A destacar

En la convocatoria de soporte a los grupos de investigación de Cataluña el grupo ha visto renovada la consideración de Grupo Consolidado de Investigación (SGR) para el trienio 2014-2016 por parte de la Agencia de Gestión de Ayudas Universitarias (AGAUR). La elevada puntuación obtenida por el grupo en el competitivo ámbito de Ciencias Médicas y de la Salud le ha permitido además la concesión nuevamente de financiación al grupo en esta convocatoria. En el año 2014 el grupo ha obtenido un segundo proyecto en la convocatoria de Proyectos de Investigación en Salud de forma que las dos líneas principales de investigación del grupo mantienen la financiación competitiva por parte del Instituto de Investigación Carlos III. El grupo ha participado en dos solicitudes de proyectos europeos Horizon 2020, una de las cuales se halla en segunda fase de evaluación al finalizar el año. Además de las publicaciones, los miembros del grupo han presentado comunicaciones o han tenido conferencias invitadas en los congresos nacionales e internacionales en el campo de la diabetes y de la obesidad, y una participación como revisores en proyectos de convocatorias públicas y privadas nacionales e internacionales. Diversos miembros del grupo forman parte de las juntas de sociedades científicas nacionales e internacionales. En el ámbito de la formación se ha leído una tesis doctoral, se han realizado dos másteres postgraduados. En el ámbito del impacto social el Presidente del Consejo Asesor de la Diabetes de la Generalitat de Catalunya es miembro del grupo, y sus miembros han participado en la organización del día mundial de la diabetes.

Institución: Fundación IDIBELL

Contacto: Hospital Universitario de Bellvitge · C/ Freixa Larga s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. Tel.: (+34) 93 260 73 78 · E.mail: montanya@ub.edu · Website: www.idibell.cat

Unit of Cell Physiology and Nutrition IB-UMH

Programa: P3



Investigador Principal: Nadal Navajas, Ángel

Integrantes

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

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

Principales líneas de investigación

- Papel de los disruptores endocrinos en la etiología de la diabetes. Analizamos la acción de los estrógenos y estrógenos ambientales en la función de la célula alfa y beta pancreáticas, con especial atención a los mecanismos moleculares implicados.
- Vías de señalización implicadas en la función y patología de las células alfa y beta pancreáticas. Activación de esas vías a través de los receptores de leptina. Asimismo, estamos interesados en las adaptaciones de las células del islote de Langerhans en la obesidad y estados de malnutrición.

Publicaciones científicas más relevantes

- GARCÍA-ARÉVALO M., ALONSO-MAGDALENA P., SANTOS J.R.D., QUESADA I., CARNEIRO E.M., NADAL A. Exposure to bisphenol-A during pregnancy partially mimics the effects of a high-fat diet altering glucose homeostasis and gene expression in adult male mice. PLoS ONE. 2014;9(6):-.
- SAAVEDRA-ÁVILA N.A., SENGUPTA U., SANCHEZ B., SALA E., HABA L., STRATMANN T. et al. Cyclin D3 promotes pancreatic β -cell fitness and viability in a cell cycle-independent manner and is targeted in autoimmune diabetes. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2014;111(33).
- VIEIRA E., BURRIS T.P., QUESADA I.. Clock genes, pancreatic function, and diabetes. Trends in Molecular Medicine. 2014;20(12):685-693.
- RAFACHO A., GONCALVES-NETO L.M., SANTOS-SILVA J.C., ALONSO-MAGDALENA P., MERINO B., TABOGA S.R. et al. Pancreatic alpha-cell dysfunction contributes to the disruption of glucose homeostasis and compensatory insulin hypersecretion in glucocorticoid-treated rats. PLoS ONE. 2014;9(4):-.
- MARROQUI L., ALONSO-MAGDALENA P., MERINO B., FUENTES E., NADAL A., QUESADA I. Nutrient regulation of glucagon secretion: Involvement in metabolism and diabetes. Nutrition Research Reviews. 2014;27(1):48-62.

A destacar

Durante 2014 hemos investigado los mecanismos que conducen a la adaptación de la célula alfa pancreática al tratamiento con glucocorticoides. Hemos descrito que los glucocorticoides inducen una hiperglucagonemia alterando la masa y la función de la célula alfa. En una segunda línea de investigación, hemos estudiado las alteraciones que la exposición a Bisfenol-A durante el embarazo tiene en la descendencia. Los animales macho expuestos a Bisfenol-A en el útero materno presentaron una intolerancia a la glucosa y una disminución en la secreción de insulina que se agravaba con una dieta rica en grasa. Estos ratones presentaron una expresión alterada de genes involucrados en la oxidación de ácidos grasos en el tejido adiposo blanco y de la lipogénesis en hígado.

Institución: Universidad Miguel Hernández

Contacto: Universidad Miguel Hernández · Ctra. Valencia s/n. 03202 Alicante · Teléfono: (+34) 965 222 002 · E.mail: nadal@umh.es · Website: <http://diabetes.umh.es>

Metabolic and Molecular Disturbances in Diabetes

Programa: P1 y P3



Investigadora Principal: Novials Sardà, Anna Maria

Integrantes

CONTRATADOS: Alcarraz Vizán, Gema | Brugnara, Laura | Castaño Pérez, Carlos | Murillo García, Serafín

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

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- CERIELLO A., NOVIALS A., CANIVELL S., LA SALA L., PUJADAS G., ESPOSITO K. et al. Simultaneous GLP-1 and insulin administration acutely enhances their vasodilatory, antiinflammatory, and antioxidant action in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(7):1938-1943.
- CADAVEZ L., MONTANE J., ALCARRAZ-VIZAN G., VISA M., VIDAL-FABREGA L., SERVITJA J.-M. et al. Chaperones ameliorate beta cell dysfunction associated with human islet amyloid polypeptide overexpression. *PLoS ONE*. 2014;9(7).
- LA SALA L., PUJADAS G., DE NIGRIS V., CANIVELL S., NOVIALS A., GENOVESE S. et al. Oscillating glucose and constant high glucose induce endoglin expression in endothelial cells: the role of oxidative stress. *Acta Diabetologica*. 2014.
- TOM R.Z., GARCIA-ROVES P.M., SJOGREN R.J.O., JIANG L.Q., HOLMSTROM M.H., DESHMUKH A.S. et al. Effects of AMPK activation on insulin sensitivity and metabolism in leptin-deficient ob/ob mice. *Diabetes*. 2014;63(5):1560-1571.
- CERIELLO A., NOVIALS A., ORTEGA E., PUJADAS G., LA SALA L., TESTA R. et al. Hyperglycemia following recovery from hypoglycemia worsens endothelial damage and thrombosis activation in type 1 diabetes and in healthy controls. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2014;24(2):116-123.

A destacar

De los resultados globales de nuestra producción científica a lo largo del año 2014 podemos destacar publicaciones en revistas de alto impacto en nuestra especialidad, tanto en investigación básica como en clínica. Cabe destacar los resultados que ejerce el GLP-1 sobre la función endotelial en pacientes con diabetes, el efecto protector de las chaperonas sobre la respuesta al stress de retículo endoplásmico, que presenta la célula beta pancreática expuesta a condiciones de glucolipototoxicidad, así como el efecto de la activación de AMPK sobre la sensibilidad a la insulina en ratones obesos ob/ob deficientes en leptina.

El grupo a lo largo de la anualidad ha recibido fondos de diversos orígenes: Fondo de Investigación sanitaria del Instituto Carlos III (FIS). Ayuda de la Generalitat de Catalunya de soporte a grupos de investigación (SGR). Beca de prestigio internacional de la EFSD (Fundación de la Sociedad Europea de Diabetes) para el estudio de microRNAs involucrados en la patogenia de la diabetes. El grupo consiguió el año anterior un convenio con la compañía Grifols de 3 años de duración para investigar el potencial de uno de sus productos farmacéuticos como tratamiento de la diabetes, así como con la compañía Novartis para el estudio de microRNAs como marcadores de prediabetes.

Se han defendido dos tesis doctorales a lo largo de este año, los resultados de dichas tesis han sido publicados en la anterior y en la actual anualidad.

En colaboración con la Sociedad Española de Diabetes (SED) el grupo ha organizado un curso presencial teórico práctico de investigación traslacional diabetológica, dirigido a médicos residentes de endocrinología.

En cuanto a actividades de difusión social, la parte del equipo más dedicada a la clínica ha realizado varias sesiones divulgativas en el ámbito social sobre la importancia del estilo de vida en el control de la diabetes.

Institución: Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer

Contacto: Centro Esther Koplowitz · C/ Rosselló, 149. 08036 Barcelona · Teléfono: (+34) 93 227 54 00 (ext. 4153) E.mail: anovials@clinic.ub.es · Website: www.diabetes-obesity-research.org

Endocrinology and Nutrition Service

Programa: P1



Investigadora Principal: Rojo Martínez, Gemma

Integrantes

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

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

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- MARTÍN-NÚÑEZ G.M., CABRERA-MULERO R., RUBIO-MARTÍN E., ROJO-MARTÍNEZ G., OLVEIRA G., VALDÉS S. et al. Methylation levels of the SCD1 gene promoter and LINE-1 repeat region are associated with weight change: An intervention study. *Molecular Nutrition and Food Research*. 2014;58(7):1528-1536.
- ROJO-MARTÍNEZ G., MAYMO-MASIP E., MAR RODRIGUEZ M., SOLANO E., GODAY A., SORIGUER F. et al. Serum sCD163 levels are associated with type 2 diabetes mellitus and are influenced by coffee and wine consumption: Results of the di@bet.es study. *PLoS ONE*. 2014;9(6):-.
- VALDÉS S., MALDONADO-ARAQUE C., GARCIA-TORRES F., GODAY A., BOSCH-COMAS A., BORDIU E. et al. Ambient temperature and prevalence of obesity in the spanish population: The di@bet.es study. *Obesity*. 2014;22(11):2328-2332.
- MARTÍN-NÚÑEZ G.M., RUBIO-MARTÍN E., CABRERA-MULERO R., ROJO-MARTÍNEZ G., OLVEIRA G., VALDÉS S. et al. Type 2 diabetes mellitus in relation to global LINE-1 DNA methylation in peripheral blood: A cohort study. *Epigenetics*. 2014;9(10):1322-1328.
- GUTIÉRREZ-REPISO C., SORIGUER F., ROJO-MARTÍNEZ G., GARCÍA-FUENTES E., VALDÉS S., GODAY A. et al. Variable patterns of obesity and cardiometabolic phenotypes and their association with lifestyle factors in the Di@bet.es study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2014;:-.

A destacar

Somos un grupo de investigación con proyectos epidemiológicos, clínicos y experimentales, cuyo último propósito es el estudio de las relaciones nature-nurture en la explicación de las enfermedades metabólicas de elevada prevalencia como la diabetes. Nuestra metodología se basa en un continuo diálogo entre las observaciones clínicas, experimentales y epidemiológicas. El grupo opera desde una concepción holística de la biología humana, y trata de estudiar la historia natural de la enfermedad además de realizar estudios de intervención y de evaluación de la práctica clínica para controlar factores de riesgo, prevenir la diabetes, evitar la aparición de patología secundaria o mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Tesis doctorales:

- "Prevalencia de hiperglucemia y diabetes en pacientes no críticos con nutrición parenteral total" (MJ Tapia dirigida por G Oliveira).
- "Evaluación del metabolismo hidrocarbonado y riesgo de diabetes en pacientes hospitalizados por cardiopatía isquémica" (N Colomo Rodríguez, dirigida por F Soriguer y G Rojo Martínez).
- "Biomecánica del pie diabético: estudio experimental de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 con y sin neuropatía periférica" (MA Pérez, dirigida por S González Romero).

A destacar la participación del grupo en la convocatoria de la AES con dos grandes proyectos colaborativos que han sido seleccionados para financiación:

- "Incidencia de diabetes tipo 2 en el estudio di@bet.es: papel de los ácidos grasos y del sistema de transporte regulado por VEGFB en el desarrollo de enfermedades metabólicas (PI14/00710, IP G Rojo Martínez), coordinado con otros 4 subproyectos, que juntos han logrado más de medio millón de euros para estudiar diversos biomarcadores de diabetes en un gran estudio de incidencia de diabetes a nivel nacional (estudio di@bet.es).
- Understanding obesity (Ob), metabolic syndrome (MetS), type 2 diabetes (T2DM) and fatty liver disease (FL): a multidisciplinary approach (PIE14/00031), proyecto integrado de excelencia coordinado con otros 11 grupos del CIBER y un presupuesto de 660.000€

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

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

Contacto: Hospital Universitario Carlos Haya · Plaza del Hospital Civil s/n. 29009 Málaga

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

DIABETOBE

Programa: P1



Investigador Principal: Serrano Ríos, Manuel

Integrantes

CONTRATADOS: Pescador Sánchez, Nuria

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

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- MARTÍNEZ-LARRAD M.T., ANCHUELO A.C.N., PRADO N.Y.D., RUEDA J.M.I., GABRIEL R., SERRANO-RÍOS M. Profile of individuals who are metabolically healthy obese using different definition criteria. A population-based analysis in the spanish population. PLoS ONE. 2014;9(9).
- GUTIÉRREZ-REPISO C., SORIGUER F., ROJO-MARTINEZ G., GARCÍA-FUENTES E., VALDES S., GODAY A. et al. Variable patterns of obesity and cardiometabolic phenotypes and their association with lifestyle factors in the Di@bet.es study. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2014.
- BOADA M., ANTUNEZ C., RAMÍREZ-LORCA R., DESTEFANO A.L., GONZÁLEZ-PÉREZ A., GAYAN J. et al. ATP5H/KCTD2 locus is associated with Alzheimer's disease risk. Molecular Psychiatry. 2014;19(6):682-687.
- GÓMEZ-HUELGAS R., PÉREZ-JIMÉNEZ F., SERRANO-RÍOS M., GONZÁLEZ-SANTOS P., ROMÁN P., CAMAFORT M. et al. Clinical decisions in patients with diabetes and other cardiovascular risk factors. A statement of the Spanish Society of Internal Medicine. Revista Clinica Espanola. 2014;214(4):209-215.
- RUIZ A., HEILMANN S., BECKER T., HERNÁNDEZ I., WAGNER H., THELEN M. et al. Follow-up of loci from the International Genomics of Alzheimer's Disease Project identifies TRIP4 as a novel susceptibility gene. Translational Psychiatry. 2014;4:-.

A destacar

Las principales líneas de investigación desarrolladas durante el año 2014 por el laboratorio han sido:

- Estudio genómico, lipidómico y proteómico en tejido adiposo subcutáneo y abdominal en relación con diabetes tipo 2 y obesidad
- Genes y marcadores inflamatorios en niños con obesidad y/o síndrome metabólico
- Análisis de marcadores genéticos, adipokinas circulantes y estado de resistencia a la insulina en obesidad y desórdenes metabólicos asociados.
- Estudio Segovia. Determinantes moleculares y fisiológicos de estilo de vida en estudios de diabetes/obesidad. Análisis de la relación genética-epigenética en obesidad y diabetes tipo 2. Estudio epidemiológico. MicroRNAs en obesidad y diabetes tipo 2.

Estos estudios han sido financiados por los proyectos:

- MOIR S2010/BMD-2423, Comunidad Autónoma de Madrid
- Educational Grants from Eli Lilly Lab, Spain

Institución: Servicio Madrileño de Salud

Contacto: Hospital Clínico San Carlos. Avda. Complutense S/N. 28040 Madrid. 28040 Madrid

Teléfono: (+34) 913303388 · E.mail: mserrano.hcsc@salud.madrid.org

Diabetes and Metabolism Research Group

Programa: P2 y P4



Investigador Principal: Simó Canonge, Rafael

Integrantes

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

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

Principales líneas de investigación

- Fisiopatología de la retinopatía diabética
El principal objetivo de esta línea es identificar nuevas dianas para el tratamiento de la retinopatía diabética (RD). En este sentido hay que señalar que estamos coordinando el primer ensayo clínico destinado a evaluar la seguridad y eficacia de agentes neuroprotectores administrados en forma de colirio para el tratamiento de la RD (EudraCT -2012-001200-38). Este proyecto está financiado por la Comunidad Europea (EUROCONDOR. FP7-278040). También cabe mencionar que somos partners del proyecto "Early Prevention of Diabetes Complications in people with hyperglycaemia in Europe" (e-PREDICE. FP7-279074) en el que somos responsables de la determinación de biomarcadores de RD.
- Resistencia a la insulina y la obesidad: nuevos candidatos patógenos y estudio de las comorbilidades.
El objetivo es investigar los mecanismos patogénicos de la obesidad y de sus comorbilidades y descubrir nuevas dianas terapéuticas. Se está evaluando de forma preferente el papel de la sex hormone binding globuline (SHBG) así como de la disfunción mitocondrial en la patogenia de la obesidad, la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2.

- Disfunción endotelial, dislipemia y la enfermedad cardiovascular en la diabetes tipo 2. Estamos investigando los factores de riesgo no clásicos de enfermedad cardiovascular. En este contexto cabe destacar nuestra relevante participación en el proyecto integrado de excelencia (PIE13/00027) “Prevención de eventos isquémicos cardiovasculares y de sus consecuencias en pacientes diabéticos tipo 2: un enfoque clínico y experimental multidisciplinar”, financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad.
- La Diabetes como acelerador metabólico de la enfermedad de Alzheimer. En este sentido hay que señalar que estamos desarrollando el proyecto “Retinal Neurodegeneration in Type 2 diabetes as biomarker for Alzheimer’s disease” financiado por la European Foundation for the Study of Diabetes (EFSD).

Publicaciones científicas más relevantes

- SACKS F.M., HERMANS M.P., FIORETTO P., VALENSI P., DAVIS T., HORTON E. et al. Association between plasma triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol and microvascular kidney disease and retinopathy in type 2 diabetes mellitus: A global case-control study in 13 countries. *Circulation*. 2014;129(9):999-1008.
- SIMO R., HERNÁNDEZ C. Neurodegeneration in the diabetic eye: New insights and therapeutic perspectives. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2014;25(1):23-33.
- SIMO R., SUNDSTROM J.M., ANTONETTI D.A. Ocular anti-VEGF therapy for diabetic retinopathy: The role of VEGF in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2014;37(4):893-899.
- SAEZ-LÓPEZ C., SORIGUER F., HERNÁNDEZ C., ROJO-MARTÍNEZ G., RUBIO-MARTÍN E., SIMO R. et al. Oleic acid increases hepatic sex hormone binding globulin production in men. *Molecular Nutrition and Food Research*. 2014;58(4):760-767.
- SIMO R., SÁEZ-LÓPEZ C., LECUBE A., HERNÁNDEZ C., FORT J.M., SELVA D.M. Adiponectin upregulates SHBG production: Molecular mechanisms and potential implications. *Endocrinology*. 2014;155(8):2820-2830.

Institución: Fundación Hospital Universitario Vall D’hebron - Institut De Recerca (VHIR)

Contacto: Hospital Valle Hebron. Passeig Vall D’hebron, 119-129. 08035 Barcelona · Tel: (+34) 93 489 41 72 · E.mail: rafael.simo@vhir.org · Website: www.vhir.org

GRUPOS DE INVESTIGACIÓN

Transcriptional mechanisms of pancreatic function

Programa: P3



Investigador Principal: Vallejo Fdez. de la Reguera, Mario

Integrantes

CONTRATADOS: Fernández Pérez, Antonio | Mirasierra Cuevas, Mercedes

ADSCRITOS: Ruiz Cañas, Laura

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- FERNÁNDEZ-PÉREZ A., VALLEJO M. Pdx1 and USF transcription factors co-ordinately regulate Alx3 gene expression in pancreatic β -cells. *Biochemical Journal*. 2014;463:287-296.

A destacar

Durante 2014 hemos descubierto un mecanismo por el cual Alx3 regula la expresión del gen de glucagón en respuesta a cambios en la concentración de glucosa. Cuando los niveles de glucosa son altos la secreción pancreática de glucagón se inhibe, y nuestros datos indican que también decrece su síntesis mediante un mecanismo inhibitorio que opera a nivel transcripcional. La glucosa induce la expresión de Alx3 en las células alfa de los islotes pancreáticos, lo cual promueve su interacción con el factor de transcripción Pax6, impidiendo la unión de éste a uno de los elementos reguladores del promotor de glucagón. Este mecanismo puede tener implicaciones en la etiopatogenia de la diabetes mellitus, ya que esta enfermedad puede cursar con niveles de glucagón anormalmente elevados (Mirasierra M, Vallejo M: Glucose-dependent inhibition of glucagon gene expression regulated by selective interactions between Alx3 and Pax6. Enviado).

En lo referente a los estudios sobre la regulación metabólica por Alx3, hemos constatado que Alx3 se expresa en el núcleo arcuado del hipotálamo, donde participa en la regulación de la ingesta y del metabolismo energético. En parte de estos estudios hemos colaborado con el grupo dirigido por el Dr. Sebastián Cerdán (Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols, CSIC), lo cual ha permitido evaluar los mecanismos de detección de glucosa en el hipotálamo mediante técnicas de imagen por resonancia magnética funcional (Lizarbe B, Fernández-Pérez A, Caz V, López-Larrubia P, Vallejo M, Cerdán S: Glucose sensing in the fasted mouse hypothalamus as detected by functional MRI methods. An integrative approach. Enviado).

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

Institución: Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas

Contacto: Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols (CSIC) · C/ Arturo Duperier 4. 28029 Madrid. Teléfono: (+34) 91 585 44 80 · E.mail: mvallejo@iib.uam.es Website: <http://www.iib.uam.es/portal/web/guest/investigacion/grupos>

Pharmacological targets in inflammation and metabolic diseases

Programa: P4



Investigador Principal: Vázquez Carrera, Manuel

Integrantes

CONTRATADOS: Barroso Fernández, Emma de Juan | Palomer Tarrida, Francisco Javier

ADSCRITOS: Botteri, Gaia | Salvadó Serra, Laia

Principales líneas de investigación

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

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

Publicaciones científicas más relevantes

- SALVADÓ L., BARROSO E., GÓMEZ-FOIX A.M., PALOMER X., MICHALIK L., WAHLI W. et al. PPAR β/δ prevents endoplasmic reticulum stress-associated inflammation and insulin resistance in skeletal muscle cells through an AMPK-dependent mechanism. *Diabetologia*. 2014;:-.
- PALOMER X., CAPDEVILA-BUSQUETS E., BOTTERI G., SALVADÓ L., BARROSO E., DAVIDSON M.M. et al. PPAR β/δ attenuates palmitate-induced endoplasmic reticulum stress and induces autophagic markers in human cardiac cells. *International Journal of Cardiology*. 2014;174(1):110-118.
- PEDROS I., PETROV D., ALLGAIER M., SUREDA F., BARROSO E., BEAS-ZARATE C. et al. Early alterations in energy metabolism in the hippocampus of APP^{swE}/PS1^{dE9} mouse model of Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. 2014;1842(9):1556-1566.
- TORRES M., PALOMER X., MONTSERRAT J.M., VÁZQUEZ-CARRERA M., FARRE R. Effect of ovariectomy on inflammation induced by intermittent hypoxia in a mouse model of sleep apnea. *Respiratory Physiology and Neurobiology*. 2014;202:71-74.
- PALOMER X., CAPDEVILA-BUSQUETS E., GARRETA G., DAVIDSON M.M., VÁZQUEZ-CARRERA M. PPAR α attenuates palmitate-induced endoplasmic reticulum stress in human cardiac cells by enhancing AMPK activity. *Clinica e Investigacion en Arteriosclerosis*. 2014;26(6):255-267.

A destacar

PROYECTOS

- Título: La hiperinsulinemia y la inflamación como reguladores negativos de la sensibilidad a la insulina: estudio de los efectos de los activadores de PPAR β/δ y del ácido oleico en modelos in vitro e in vivo de resistencia a la insulina. Referencia: SAF2012-30708. Entidad financiadora: Ministerio de Economía y Competitividad. Investigador principal: Manuel Vázquez Carrera.
- Título: Síntesis y evaluación farmacológica de nuevas moléculas con propiedades antidiabéticas (SAFNAD). Referencia: UBAR012688. Entidad Financiadora: Generalitat de Catalunya (ACC10) y la empresa CIDQO 2012. PI: Santiago Vázquez Cruz.

Institución: Universidad de Barcelona

Contacto: Facultad de Farmacia. Univ. de Barcelona · Diagonal, 645. 08028 Barcelona · Tel.: (+34) 93 402 4531 E.mail: mvazquezcarrera@ub.edu · Web: <http://www.ciberdem.org/grupo.php?id=29>

Complex Metabolic diseases and Mitochondria

Programa: P2 y P4



Investigador Principal: Vendrell Ortega, Joan Josep

Integrantes

CONTRATADOS: Durán Sanmartí, Francesc Xavier | Maymo Masip, Elsa | Miranda Guardiola, Mercedes

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

Principales líneas de investigación

- Plasticidad del tejido adiposo: Bases moleculares de la resistencia a la insulina; Apoptosis y proliferación del adipocito en la obesidad; Células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo en la obesidad; Capacidad de amarronamiento del tejido adiposo.
- Papel del metabolismo lipídico en el funcionamiento del tejido adiposo en la obesidad. Estudio de la familia de lipinas.
- Papel de la inflamación en la obesidad y la resistencia a la insulina.
- Trastornos metabólicos en el contexto de la Diabetes Gestacional.
- Biomarcadores de riesgo arteriosclerótico en patología asociada a mayor morbi-mortalidad cardiovascular.

Publicaciones científicas más relevantes

- GARCÍA-GUERRA L., VILA-BEDMAR R., CARRASCO-RANDO M., CRUCES-SANDE M., MARTÍN M., RUIZ-GÓMEZ A. et al. Skeletal muscle myogenesis is regulated by G protein-coupled receptor kinase 2. *Journal of Molecular Cell Biology*. 2014;6(4):299-311.
- CEPERUELO-MALLAFRE V., DURAN X., PACHÓN G., ROCHE K., GARRIDO-SÁNCHEZ L., VILARRASA N. et al. Disruption of GIP/GIPR axis in human adipose tissue is linked to obesity and insulin resistance. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99(5):-.
- VILADES C., ESCOTE X., LÓPEZ-DUPLA M., MARTÍNEZ E., DOMINGO P., ASENSI V. et al. Involvement of the LPS-LPB-CD14-MD2-TLR4 inflammation pathway in HIV-1/HAART-associated lipodystrophy syndrome (HALS). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014;69(6):1653-1659.
- LUCAS E., JURADO-PUEYO M., FORTUNO M.A., FERNÁNDEZ-VELEDO S., VILA-BEDMAR R., JIMÉNEZ-BORREGUERO L.J. et al. Downregulation of G protein-coupled receptor kinase 2 levels enhances cardiac insulin sensitivity and switches on cardioprotective gene expression patterns. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. 2014;1842(12):2448-2456.
- GARRIDO-SÁNCHEZ L., ROCA-RODRÍGUEZ M.D.M., FERNÁNDEZ-VELEDO S., VENDRELL J., YUBERO-SERRANO E.M., OCANA-WILHELMI L. et al. CCNG2 and CDK4 is associated with insulin resistance in adipose tissue. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2014;10(4):691-696.

Institución: Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Pere Virgili

Contacto: Hospital Universitario Juan XXIII · C/ Mallafré Guasch, 4. 43005 Tarragona · Teléfono: (+34) 977 295 800 E.mail: diamet@iispv.cat · Website: <http://www.ciberdem.org/grupo.php?id=30>

Heterogenic And Polygenic Diseases

Programa: P4



Investigador Principal: Zorzano Olarte, Antonio

Integrantes

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

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

Principales líneas de investigación

Mecanismos moleculares implicados en el desarrollo de resistencia a la insulina y de diabetes de tipo 2, así como la identificación de nuevas dianas para la terapia de la diabetes:

- Análisis del papel de proteínas de dinámica mitocondrial en la homeostasis metabólica, en el control de la señalización de la insulina, y en la respuesta al estrés celular;
- Papel de las interrelaciones entre autofagia, función mitocondrial y el metabolismo energético;
- Análisis del papel metabólico de las neuregulinas.

Publicaciones científicas más relevantes

- MARTÍN O.J., LAI L., SOUNDARAPANDIAN M.M., LEONE T.C., ZORZANO A., KELLER M.P. et al. A role for peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 in the control of mitochondrial dynamics during post-natal cardiac growth. *Circulation Research*. 2014;114(4):626-636.
- SALA D., IVANOVA S., PLANA N., RIBAS V., DURÁN J., BACH D. et al. Autophagy-regulating TP53INP2 mediates muscle wasting and is repressed in diabetes. *Journal of Clinical Investigation*. 2014;124(5):1914-1927.
- PENNANEN C., PARRA V., LÓPEZ-CRISOSTO C., MORALES P.E., DEL CAMPO A., GUTIÉRREZ T. et al. Mitochondrial fission is required for cardiomyocyte hypertrophy mediated by a Ca^{2+} -calcineurin signaling pathway. *Journal of Cell Science*. 2014;127(12):2659-2671.
- MARTORELL-RIERA A., SEGARRA-MONDEJAR M., MUNOZ J.P., GINET V., OLLOQUEQUI J., PÉREZ-CLAUSELL J. et al. Mfn2 downregulation in excitotoxicity causes mitochondrial dysfunction and delayed neuronal death. *EMBO Journal*. 2014;33(20):2388-2407.
- ROSELL A., MEURY M., ÁLVAREZ-MARIMÓN E., COSTA M., PEREZ-CANO L., ZORZANO A. et al. Structural bases for the interaction and stabilization of the human amino acid transporter LAT2 with its ancillary protein 4F2hc. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2014;111(8):2966-2971.

A destacar

- PATENTE: Inventores: Carles Canto Alvarez, Sameer Kulkarni, Antonio Zorzano · Título: Methods and uses of mitofusins · N. de solicitud: 14192012.4-1408

Institución: Fundación privada Instituto de Recerca Biomédica (IRB-Barcelona)

Contacto: Fund. Priv. Inst. de Recerca Biomédica (IRB Barcelona) · C/ Josep Samitier, 1-5. 08028

Barcelona. Teléfono: (+34) 93 403 71 97 · E.mail: antonio.zorzano@irbbarcelona.org

Website: <http://www.irbbarcelona.org/index.php/es/research/programmes/molecular-medicine/molecular-pathology-and-therapy-in-heterogenic-and-polygenic-diseases>

ciberdem

Centro de Investigación Biomédica en Red
Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas



ciber

Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER)
Instituto de Salud Carlos III
C/ Monforte de Lemos 3-5. Pabellón 11
28029 Madrid
www.ciberisciii.es