



# MEMORIA ANUAL 2014

**ciberer**

*Centro de Investigación Biomédica en Red  
Enfermedades Raras*



# 1. ORGANIZACIÓN





## Carta del Director Científico

### Prof. Francesc Palau

Director Científico del CIBERER

En 2014 es indiscutible que el CIBERER ha consolidado su posicionamiento como referente nacional e internacional de investigación en enfermedades raras (ER), gracias sin duda a la colaboración de las distintas entidades consorciadas y grupos de investigación que componen el Centro y al trabajo comprometido con las políticas nacionales (Plan Estatal de Investigación Científica, Técnica y de Innovación 2013-2016) e internacionales (programa Horizonte 2020 de I+D+i de la Comisión Europea e International Rare Disease Research Consortium-IRDIRC) en el ámbito de las ER, que hemos venido desarrollando durante estos 8 años de andadura.

Nuestra ventaja competitiva nace del hecho de ser el único centro estatal capaz de aglutinar el conocimiento generado por la actividad de investigación diversificada y en red, ineludible en el abordaje de la problemática de las enfermedades raras.

CIBERER ha contribuido en el ámbito de las innovaciones en procesos asistenciales, servicios de salud o cambios organizativos, por ejemplo a través de la participación de algunos de sus grupos en el **Catálogo de Buenas Prácticas en el Ámbito de la Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud**, que publicó en 2014 el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) o del seguimiento la evaluación de la propia Estrategia, publicada en 2014. Este catálogo contiene ocho iniciativas, cuatro de las cuales están desarrolladas por grupos de investigación del CIBERER (U703, U707 y U737).

A través de la puesta en marcha en 2011 **del Programa CIBERER “Genes de Enfermedades Raras No Diagnosticadas (ENoD)”**, gran proyecto para la aplicación de la secuenciación de exomas a múltiples ER, con el objetivo de alcanzar el diagnóstico de pacientes con ER que no disponían de él a pesar de los estudios clínicos y genéticos exhaustivos. Fruto de ese trabajo se obtuvieron los primeros resultados publicados en revistas internacionales especialmente durante el año 2013. Este programa ha sido el fundamento para implementar en 2014 el **CIBERER Exome Server** y el **Proyecto SPANEX** (base de datos sobre exomas e información genómica y variantes genéticas de la población española). En 2015 está previsto sacar una nueva convocatoria del Programa ENoD para elucidar nuevos genes implicados en ER.

En el contexto traslacional es relevante destacar que el CIBERER en este periodo ha incorporado **20 Grupos Clínicos Vinculados (GCV)**: 4 relacionados con el Programa de Investigación (Pdl) de Medicina Pediátrica y del Desarrollo, 6 con el Pdl de Medicina Metabólica Hereditaria, 5 con Pdl de Medicina Endocrina y los otros 5 con el Pdl de Cáncer Hereditario y Síndromes Relacionados. Estos 20 grupos, distribuidos por 9 comunidades autónomas y 16 hospitales del Sistema Nacional de Salud, son una muestra de la clara apuesta del CIBERER por la traslación de la investigación a la clínica con el desarrollo de proyectos cooperativos en patologías concretas.

En relación al desarrollo de **nuevas terapias para ER**, el CIBERER ha contribuido de forma directa en 2014 como patrocinador de un nuevo **medicamento huérfano** (MMHH) para la anemia por deficiencia de

piruvato quinasa en los eritrocitos basado en terapia génica. La terapia fue designada como medicamento huérfano por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) (Referencia EU/3/14/1330). Sumando así un total de 2 MMHH de los cuales CIBERER es el sponsor.

Como principales resultados encaminados a la **transferencia de tecnología** al sector productivo nos gustaría destacar, además de la solicitud de patentes, la plataforma de fenotipado del metabolismo energético PROTEOmAB desarrollada en colaboración con la Universidad Autónoma de Madrid-U713-Dr. Cuezva. Y la puesta en marcha desde el área de Enfermedades Raras de la primera Spin-Off con participación del CIBER: Epidisease S,L. Epidisease es una empresa surgida de la actividad del grupo U733-Dr. Pallardó de la Universitat de València especializada en epigenética aplicada al desarrollo de nuevos biomarcadores con aplicación diagnóstica.

**A nivel internacional** es importante destacar que CIBERER ha sido nominado en 2014 por el MSSSI para participar en la futura **Joint Action on Rare Diseases** (RD Action), que nace de la unión de las actuales Orphanet Joint Action y EUCERD Joint Action, que estará vigente entre 2015 y 2017, y financiada por la Agencia Ejecutiva de Consumidores, Salud, Agricultura y Alimentación (CHAFEA) de la Comisión Europea. Esta nueva participación en una Joint Action es consecuencia del trabajo que se ha realizado estos años en la EUCERD Joint Action liderando los estudios de la calidad y mejora de las prácticas de los Centros de Expertos en enfermedades raras europeos y su participación en las futuras Redes Europeas de Referencia (ERs). Los resultados preliminares de este proyecto se presentaron en un Workshop que tuvo lugar en 2014 en la sede del Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI).

La unificación técnica de los CIBER en enero de 2014 será sin duda un paso hacia la colaboración de la investigación a nivel nacional. Como principales hitos en este primer año tenemos la concesión de un proyecto integrado de excelencia CIBER titulado "Molecular links between diabetes and neurodegenerative disorders" en colaboración con CIBERDEM, CIBERBBN y CIBERNED, y la concesión de un proyecto del Plan Nacional de I+D+i en la convocatoria de Redes y Gestores 2014 del MINECO para desarrollar una Plataforma de Internacionalización CIBER, donde colaboran CIBERER, CIBER-BBN y CIBERES.

CIBERER ha continuado además con el desarrollo y potenciación de las **Plataformas Instrumentales Transversales en ER** (PITER): el **CIBERER Biobank**, la **plataforma de Fenotipado Animal (SEFALer)** y la **Plataforma de Bioinformática para ER** (BIER), manteniendo así su importante labor de apoyo tecnológico a los investigadores. Y como socio español de **Orphanet**, CIBERER, continúa formando parte de un proyecto transnacional que juega un papel muy relevante, al unificar conocimientos y recursos especializados sobre ER.

Todo este enorme trabajo que se realiza desde los grupos CIBERER se materializa por supuesto en una **producción científica** (publicaciones originales en revistas internacionales indexadas en el ISI- Thompson), creciente año a año en cantidad y calidad. Además, cada vez más trabajos CIBERER se sitúan en el conjunto de los trabajos españoles más citados.

Por todo lo anteriormente expuesto CIBERER tiene ahora, si cabe más que nunca, la obligación de continuar dando respuesta a las necesidades que plantea ser un centro de excelencia de estas características y los retos que se avecinan en el ámbito de las ER tanto a nivel sanitario como social, durante los próximos años.

## DIRECTORIO DE INSTITUCIONES Y GRUPOS

En 2014, se trasladaron del CIBER de enfermedades neurodegenerativas al CIBERER los grupos de la Dra. Isabel Illa Sendra del Servicio de Neurología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona y del Dr. Juan J. Vilchez Padilla del Servicio de Neurología del Hospital Universitario La Fe de Valencia.

Unidad CIBERER	Jefe de Grupo	Centro – Institución	CC.AA
U701	Dr. Ramón Martí Seves	Unitat de Patologia Mitocondrial i Neuromuscular, Hospital Universitari Vall d'Hebron-Institut de Recerca, Institut Català de la Salut, Barcelona	Cataluña
U702	Dr. Guillermo Antiñolo	Unidad de Gestión Clínica de Genética, Reproducción y Medicina Fetal, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud, Sevilla	Andalucía
U703	Dr. Rafael Artuch	Laboratorio de Enfermedades Metabólicas, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona	Cataluña
U704	Dra. Carmen Ayuso	Servicio de Genética, ISS-Fundación Jiménez Díaz, Madrid	Madrid
U705	Dr. Eduardo Tizzano Ferrari	Servicio de Genética, Instituto de Investigación Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona	Cataluña
U706	Dr. Javier Benítez	Programa de Genética del Cáncer Humano, Fundación Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid	Madrid
U707	Dr. Carmelo Bernabéu	Patología vascular y receptores endoteliales, Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC, Madrid	Madrid
U708	Dr. Juan Bernal	Hormonas tiroideas y cerebro, Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols", CSIC, Madrid	Madrid
U709	Dra. Paola Bovolenta	Morfogénesis y Diferenciación del Sistema Nervioso de Vertebrados, Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" (CBMSO). CSIC-UAM., Universidad Autónoma de Madrid, Madrid	Madrid
U710	Dr. Juan Antonio Bueren	División de Terapias Innovadoras en el Sistema hematopoyético, Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT), Madrid	Madrid
U711	Dr. Ángel Carracedo	Grupo de Medicina Xenómica, Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela, A Coruña	Galicia
U712	Dr. Antonio Carrascosa	Servicio de Pediatría, Hospital Universitari Vall d'Hebron-Institut de Recerca, Institut Català de la Salut, Barcelona	Cataluña
U713	Dr. José M. Cuezva	La mitocondria y su disfunción en patología, Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" (CBMSO), Universidad Autónoma de Madrid, Madrid	Madrid
U714	Dra. Marcela del Río Nechaevsky	Unidad de Medicina Regenerativa (CIEMAT) y Departamento de Bioingeniería (UC3M), Unidad Mixta de Investigación CIEMAT y Universidad Carlos III de Madrid, CIEMAT-UC3M, Madrid	Madrid
U715	Dr. Joaquín Dopazo	Departamento de Bioinformática y Genómica, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Fundación Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia	Comunidad Valenciana
U716	Dra. Cristina Fillat	Laboratori de Teràpia Gènica, Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Corporació Sanitària Clínic, Barcelona	Cataluña
U717	Dr. Rafael Garesse	Departamento de Bioquímica, Laboratorio B19, Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols" CSIC-UAM, Facultad de Medicina UAM, Madrid	Madrid
U718	Dra. Roser González Duarte	Genética Molecular Humana, Departament de genètica. Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona, Barcelona	Cataluña
U719	Dr. Eduard Gratacòs	Grupo de Investigación en Medicina Fetal y Perinatal. Servicio de Medicina Materno Fetal, Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Corporació Sanitària Clínic, Barcelona	Cataluña

Unidad CIBERER	Jefe de Grupo	Centro – Institución	CC.AA
U720	Dr. Daniel Grinberg	Departamento de Genética, Genética Molecular Humana, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona, Barcelona	Cataluña
U721	Dr. Erwin Knecht	Laboratorio de Degradación Intracelular de Proteínas y Enfermedades Raras, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Fundación Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia	Comunidad Valenciana
U722	Dr. Francesc Cardellach	Patología Mitocondrial, Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Corporació Sanitària Clínic, Barcelona	Cataluña
U723	Dr. Miguel Ángel Martín Casanueva	Laboratorio de Enfermedades Mitocondriales y Neuromusculares, Hospital Universitario 12 de Octubre, Servicio Madrileño de Salud, Madrid	Madrid
U724	Dra. M <sup>a</sup> Luisa Martínez-Frías	Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas - CIAC, Centro mixto ISCIII - ASEREMAC, Madrid	Madrid
U725A	Dr. Luis Castaño	Grupo de investigación en Endocrinología y Diabetes, Hospital de Cruces, Fundación Vasca de Innovación de Investigaciones Sanitarias, Vizcaya	País Vasco
U726	Dra. Montserrat Milà	Grupo de Investigación en Genética de Enfermedades Raras (GICER), Hospital Clínic GICER (Servicio de Bioquímica y Genética Molecular), Corporació Sanitària Clínic, Barcelona	Cataluña
U727	Dr. Julio Montoya	Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular, Facultad de Veterinaria, Universidad de Zaragoza, Zaragoza	Aragón
U728	Dr. Miguel Ángel Moreno Pelayo	Servicio de Genética, Hospital Ramón y Cajal, Servicio Madrileño de Salud, Madrid	Madrid
U729	Dr. Plácido Navas	Centro Andaluz de Biología del Desarrollo, Universidad Pablo de Olavide-CSIC, Sevilla	Andalucía
U730	Dra. Virginia Nunes	Centro de Genética Médica y Molecular CGMM, CGMM-IDIBELL Hospital Duran i Reynals, Fundació IDIBELL, Barcelona	Cataluña
U731	Dr. Manuel Palacín	Institut de Recerca Biomèdica, Fundació Privada Institut de Recerca Biomèdica, Barcelona	Cataluña
U732	Dr. Francesc Palau	Programa de Enfermedades Raras y Genéticas, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Fundación Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia	Comunidad Valenciana
U733	Dr. Federico Pallardó	Departamento de Fisiología, Facultat de Medicina, Universitat de València, Valencia	Comunidad Valenciana
U734	Dra. Consuelo González Manchón	Fisiopatología de trastornos hemostáticos; Bases celulares y moleculares de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC, Madrid	Madrid
U735	Dr. Luis Pérez Jurado	Unidad de Genética, Facultad de Ciencias Experimentales y de la Salud, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona	Cataluña
U737	Dra. Antonia Ribes	Enfermedades Metabólicas Hereditarias, Institut de Bioquímica Clínica y Genética Molecular, Corporació Sanitària Clínic, Barcelona	Cataluña
U738	Dr. Santiago Rodríguez de Córdoba	Patología Molecular y Genética del Complemento, Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC, Madrid	Madrid
U739	Dr. Vicente Rubio	Enzimopatología estructural, Instituto de Biomedicina de Valencia, CSIC, Valencia	Comunidad Valenciana
U740	Dr. Eduardo Salido	Departamento de Anatomía Patológica, Patología Molecular, Hospital Universitario de Canarias, Fundación Canaria Rafael Clavijo, Tenerife	Islas Canarias
U741	Dra. Francisca Sánchez Jiménez	Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga, Málaga	Andalucía

Unidad CIBERER	Jefe de Grupo	Centro – Institución	CC.AA
U742	Dr. Pascual Sanz	Unidad de Señalización por Nutrientes, Instituto de Biomedicina de Valencia, CSIC, Valencia	Comunidad Valenciana
U743	Dra. Jorgina Satrústegui	Departamento de Biología Molecular, Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" (CBMSO), CSIC-UAM Universidad Autónoma de Madrid, Madrid	Madrid
U744	Dr. José Serratosa	Laboratorio de Neurología, IIS-Fundación Jiménez Díaz, Madrid	Madrid
U745	Dr. Jordi Surrallés	Departamento de Genética y Microbiología, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona	Cataluña
U746	Dra. Belén Pérez González	Centro de Investigación y Diagnóstico Enfermedades Metabólicas Hereditarias, Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa"(CBMSO), Universidad Autónoma de Madrid, Madrid	Madrid
U747	Dra. Susan Webb	Enfermedades de la hipófisis. Departamento Medicina, Servicio de Endocrinología, Instituto de Investigación Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona	Cataluña
U748	Dr. Javier Díaz Nido	Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" (CBMSO), Universidad Autónoma de Madrid, Madrid	Madrid
U749	Dr. José Fernández Piqueras	Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" (CBMSO), Universidad Autónoma de Madrid, Madrid	Madrid
U750	Dr. Raúl Estévez Povedano	Departamento de Ciencias Fisiológicas II, Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona, Barcelona	Cataluña
U751	Dr. Cecilio Giménez Martín	Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" (CBMSO), Universidad Autónoma de Madrid, Madrid	Madrid
U752	Dra. Pilar Giraldo	Grupo de estudio de enfermedad de Gaucher y neoplasias hematológicas. Servicio Hematología, Hospital Universitario "Miguel Servet", Instituto Aragónés de Ciencias de la Salud, Zaragoza	Aragón
U753	Dr. Pablo D. Lapunzina Badía	INGEMM-Instituto de Genética Médica y Molecular , Hospital Universitario "La Paz", Servicio Madrileño de Salud, Madrid	Madrid
U754	Dra. Margarita López Trascasa	Diagnóstico y caracterización de alteraciones del sistema del complemento, Unidad de Inmunología y Unidad de Investigación. Hospital Universitario "La Paz", Servicio Madrileño de Salud, Madrid	Madrid
U755	Dr. José María Millán Salvador	Unidad de Genética, Hospital Universitario La Fe, IIS-Hospital La Fe, Valencia	Comunidad Valenciana
U756	Dr. Lluís Montoliu José	Modelos animales por manipulación genética, Centro Nacional de Biotecnología (CNB), CSIC, Madrid	Madrid
U757	Dra. Rosario Perona	Laboratorio de terapias de enfermedades con defectos en telomerasa, Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols", CSIC, Madrid	Madrid
U758	Dr. Manuel Posada de la Paz	Instituto de Investigación en Enfermedades Raras (IIER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid	Madrid
U759	Dra. Aurora Pujol Onofre	Laboratorio de enfermedades neurometabólicas, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge IDIBELL-Hospital Duran i Reynals , IDIBELL, Barcelona	Cataluña
U760	Dr. Victor Luis Ruiz Pérez	Grupo de Genética Humana y Patología Molecular, Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols", CSIC, Madrid	Madrid
U761	Dra. Isabel Varela Nieto	Grupo de Neurobiología de la Audición, Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols", CSIC-UAM, Madrid	Madrid
U762	Dra. Isabel Illa Sendra	Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona	Cataluña
U763	Dr. Juan J. Vilchez Padilla	Servicio de Neurología, Hospital Universitario La Fe, Valencia	Comunidad Valenciana

## ESTRUCTURA ORGANIZATIVA

El CIBERER está formado por 62 Grupos de Investigación, pertenecientes a instituciones de naturaleza diversa: Hospitales Universitarios, Universidades, Organismos Públicos de Investigación, como el propio Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y el Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT), y Centros de Investigación de las Comunidades Autónomas. Cada uno de estos grupos constituye una Unidad CIBERER.

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

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

### Comité de Dirección

Director Científico	Dr. Francesc Palau
Subdirector Científico	Dr. José María Millán

### Coordinadores de Programas de Investigación

Programas Temáticos Médicos	Medicina Genética	Dr. Guillermo Antiñolo
	Medicina Metabólica Hereditaria	Dra. Antonia Ribes
	Medicina Mitocondrial y Neuromuscular	Dr. Miguel A. Martín
	Medicina Pediátrica y del Desarrollo	Dr. Pablo Lapunzina
	Patología Neurosensorial	Dra. Carmen Ayuso
	Medicina Endocrina	Dra. Susan Webb
	Cáncer Hereditario y Síndromes Relacionados	Dr. Jordi Surrallés
Programa de Formación	Programa de Formación	Dr. Luis Pérez Jurado

El **Comité Científico Asesor Externo** de cada una de las áreas temáticas, en este caso de Enfermedades Raras, es el órgano de apoyo y asesoramiento científico general al Consejo Rector, formado por científicos de especial relevancia, a nivel internacional, en el ámbito de ciencias de la salud que se hayan distinguido por su trayectoria profesional o científica afín a los objetivos del CIBERER.

### Comité Científico Asesor Externo (CCAEE)

Presidente	Dr. Josep Torrent Farnell	Fundació Dr. Robert, Univ. Aut. de Barcelona
	Dra. Ségolène Aymé	Inst. de la Santé et Recherche Médicale, Paris
Miembros del CCAEE	Dr. Jean-Jacques Cassiman	Catholic University of Leuven, Bélgica
	Dr. Jean-Marie Saudubray	Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris
	Dra. M <sup>a</sup> Rita Passos-Bueno	C. de Estudos do Genoma Humano, São Paulo

El Comité Científico Asesor Externo es el encargado asesorar en relación con las directrices de política científica y de relaciones institucionales, examinar e informar la propuesta de Plan Estratégicos, las Memorias Científicas Anuales y los Planes anuales de Acción, informar sobre la adecuación de programas, recursos y capacidades a los fines del consorcio, asesorar en la estrategia de transferencia, política de incorporación de personal científico e informar sobre la creación de programas de investigación.

## A) A ejecutar con fondos del ISCIII y remanente ejercicios anteriores

Ingresos	Presupuesto 2014
REMANENTE EJERCICIOS ANTERIORES	510.625,34
EXCEDENTE POR SUBVENCIÓN NOMINATIVA EJ 2013 (No ejecutada)	1.863.174,45
SUBVENCION NOMINATIVA 2014	4.761.860,00
INGRESOS FINANCIEROS (INTERESES NETOS DE I.S.)	10.000,00
<b>TOTAL FONDOS (S.N.ISCIII+INTERESES+REMANENTE)</b>	<b>7.145.659,79</b>

Gastos e Inversiones	Presupuesto 2014
<b>1.- PROGRAMAS DE INVESTIGACIÓN: PROGRAMAS TEMÁTICOS EN E.R.</b>	<b>4.460.007,20</b>
PI I.- MEDICINA GENETICA	1.050.988,63
PI II.- MEDICINA METABOLICA HEREDITARIA	1.091.981,09
PI III.- MEDICINA MITOCONDRIAL Y NEUROMUSCULAR	521.243,44
PI IV.- MEDICINA PEDIATRICA Y DEL DESARROLLO	616.035,95
PI V.- PATOLOGIA NEUROSENSORIAL	394.592,84
PI VI.- MEDICINA ENDOCRINA	233.067,73
PI VII.- CANCER HEREDITARIO Y SINDROMES RELACIONADOS	552.097,53
<b>2.- HERRAMIENTAS DE APOYO A LA INVESTIGACION</b>	<b>1.268.365,07</b>
HAI I - PITER I.- PLATAFORMAS DE APOYO A LA INVESTIGACION EN E.R.	572.096,94
HAI II - PITER II.- FORMACION EN E.R.	254.889,70
HAI III.- ALIANZAS ESTRATEGICAS	192.000,00
HAI IV.- PLAN DE COMUNICACIÓN	123.100,00
HAI V.- INTERNACIONALIZACION	5.000,00
HAI VI.- GESTION DE PROYECTOS Y PROGRAMAS	121.278,43
<b>3.- ESTRUCTURA DE GESTIÓN</b>	<b>473.338,20</b>
EG I.- GASTOS DIRECCIÓN CIENTÍFICA	96.602,00
EG II.- CANON GESTION - OFICINA DE GESTION	376.736,20
<b>TOTAL PRESUPUESTO DE GASTOS E INVERSIONES</b>	<b>6.201.710,47</b>
a) EXCEDENTE PRESUPUESTADO	943.949,32

## B) A ejecutar con otros fondos públicos y privados

Ingresos	Presupuesto 2014
OTROS INGRESOS PUBLICOS	1.400.323,31
INGRESOS PRIVADOS	285.512,54
<b>TOTAL FONDOS QUE FINANCIAN ESTAS ACCIONES (OTROS INGRESOS)</b>	<b>1.685.835,85</b>
Gastos e Inversiones	Presupuesto 2014
2.-PLATAFORMAS INSTRUMENTALES TRANSVERSALES EN E.R.	235.387,59
PITER I.- SERVICIOS Y PRODUCTOS DE SALUD PARA LAS E.R.	202.938,85
PITER II.- PLATAFORMAS DE APOYO A LA INVESTIGACION EN E.R.	31.398,74
PITER III.- FORMACION EN E.R.	1.050,00
3.- HERRAMIENTAS DE APOYO A LA INVESTIGACION	262.766,28
HAI II.- PLAN DE COMUNICACIÓN	4.092,28
HAI IV.- ALIANZAS ESTRATEGICAS	258.674,00
4.- OTROS PROYECTOS DE INVESTIGACION	1.187.681,98
PI I.- MEDICINA GENETICA	483.304,41
PI II.- MEDICINA METABOLICA HEREDITARIA	116.988,88
PI III.- MEDICINA MITOCONDRIAL Y NEUROMUSCULAR	280.052,07
PI IV.- MEDICINA PEDIATRICA Y DEL DESARROLLO	135.622,55
PI V.- PATOLOGIA NEUROSENSORIAL	0
PI VI.- MEDICINA ENDOCRINA	63.595,98
PI VII.- CANCER HEREDITARIO Y SINDROMES RELACIONADOS	108.118,09
<b>TOTAL PRESUPUESTO DE GASTOS E INVERSIONES</b>	<b>1.685.835,85</b>
b) EXCEDENTE PRESUPUESTADO	0

## PERSONAL CIBERER

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

	HOMBRES				Total HOMBRES
	Indefinido	Interinidad	Obra y servicio	Postdoctoral	
CIBERER	16		13	2	31
Doctor	13		4	2	19
Licenciado	2		9		11
Diplomado					
Técnico	1				1
<b>Total general</b>	<b>16</b>		<b>13</b>	<b>2</b>	<b>31</b>

	MUJERES				Total MUJERES
	Indefinido	Interinidad	Obra y servicio	Postdoctoral	
CIBERER	74	1	21	4	100
Doctor	40		6	4	50
Licenciado	17	1	15		33
Diplomado	1				1
Técnico	16				16
<b>Total general</b>	<b>74</b>	<b>1</b>	<b>21</b>	<b>4</b>	<b>100</b>

	Indefinido	Interinidad	Obra y servicio	Postdoctoral	Total general
CIBERER	90	1	34	6	131
Doctor	53		10	6	69
Licenciado	19	1	24		44
Diplomado	1				1
Técnico	17				17
<b>Total general</b>	<b>90</b>	<b>1</b>	<b>34</b>	<b>6</b>	<b>131</b>

## PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

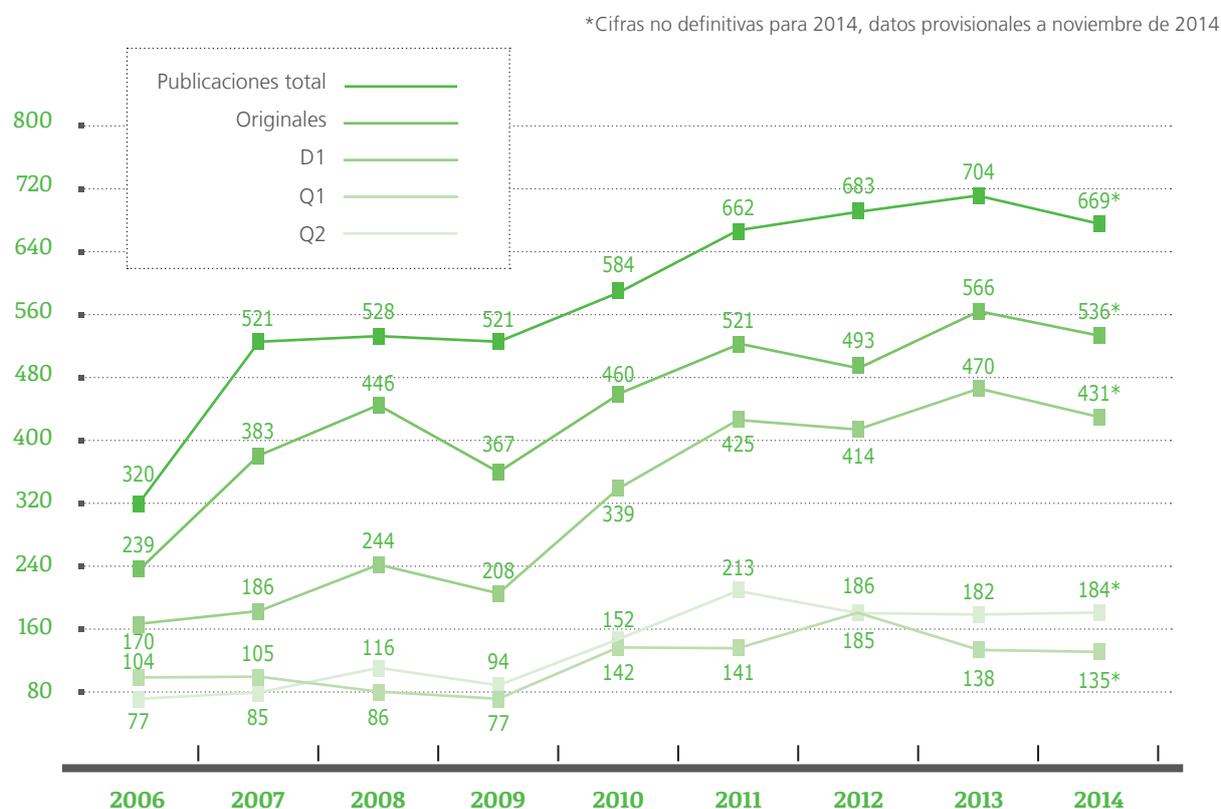
Como en toda institución científica, el principal indicador para la medición de la productividad científica es el número y calidad de las publicaciones. Con más de 4.000 publicaciones desde su puesta en marcha en 2006, el CIBERER es un referente en la producción científica en Enfermedades Raras, tanto a nivel nacional como internacional. Los grupos de investigación CIBERER han conseguido, a partir de su incorporación al mismo, un aumento significativo de la productividad científica. Desde el año 2006 hasta 2014 la red ha pasado de tener un total de 320 publicaciones a cerca de las 700 en 2014\*. En lo que a trabajos citables se refiere el aumento ha sido igualmente sustancial, pasando de 239 en 2006 a sobrepasar los 500 en 2014\*.

Por otra parte, se observa que el ritmo de producción científica de CIBERER continúa sobrepasando al de la investigación biomédica española en general y a la investigación de enfermedades raras en particular. La proporción de documentos citables nunca ha sido inferior al 70%. Los trabajos CIBERER publicados en revistas Q1 representan siempre una proporción mayoritaria. Cada vez más trabajos CIBERER se sitúan en el conjunto de los trabajos españoles más citados.

En un centro como el CIBERER, con unos temas de estudio tan diversos, más allá de números globales, resulta fundamental determinar, la temática, la colaboración y el impacto de las publicaciones científicas. En este caso, no sólo el número sino también el índice de cooperación interna, el impacto, la influencia y la penetración internacional de los grupos integrados en el CIBERER continúan un año más con una línea ascendente.

Se pueden encontrar los mejores trabajos de los investigadores CIBERER publicados en 2014 en el siguiente apartado de esta memoria, asociados a cada una de las unidades del Centro.

### EVOLUCIÓN DEL NÚMERO DE TRABAJOS DEL CIBERER (2006-2014) SEGÚN TIPOLOGÍA





## 2. PROGRAMAS CIENTÍFICOS



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

La estructuración de CIBERER es compleja, en gran medida debido a la propia idiosincrasia del campo de las ERs, ámbito de la medicina y de la salud pública que abarca más de 7.000 entidades nosológicas con un componente de transversalidad en el conjunto de los sistemas orgánicos humanos. Conceptualmente se consideran 7 Pdl ateniendo fundamentalmente al aspecto biológico e histórico que caracteriza a cada una de las ER, bien aisladamente, bien como grupo nosológico de enfermedades:

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

Los grupos de investigación se incorporan a los diferentes Pdl en función de las enfermedades en las que desarrollan su labor científica y los aspectos que sobre ellas investigan. El funcionamiento de los Pdl se implementa mediante los **programas horizontales** de carácter científico, técnico, traslacional y formativo y a través de las **plataformas de apoyo a la investigación**.

A continuación se presentan cada uno de los 7 Programas de Investigación: su descripción, sus objetivos, las enfermedades raras estudiadas y los grupos que los constituyen.

Compuesto por 12 grupos de investigación de diferentes ámbitos, desde la genética clínica, genética molecular, biología molecular y fundamental y bioinformática.

### Enfermedades Raras estudiadas

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

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

Los objetivos específicos son:

- liderar el desarrollo de innovaciones en plataformas genómicas,
- dar apoyo a la investigación pre-clínica sobre epilepsias raras y enfermedades relacionadas, entre ellas la enfermedad de Lafora,
- potenciar el estudio fisiopatológico para su aplicación terapéutica y diagnóstica en patologías raras vasculares y mediadas por el complemento.

### Grupos que constituyen el Pdi:

- Coordinador Científico: Dr. Guillermo Antiñolo, U702
- Dr. Eduardo Tizzano Ferrari, U705
- Dr. Carmelo Bernabéu, U707
- Dr. Ángel Carracedo, U711
- Dr. Joaquín Dopazo, U715
- Dr. Erwin Knecht, U721
- Dra. Consuelo González Manchón, U734
- Dr. Santiago Rodríguez de Córdoba, U738
- Dr. Pascual Sanz, U742
- Dr. José Serratosa, U744
- Dr. Cecilio Giménez Martín, U751
- Dra. Margarita López Trascasa, U754
- Dr. Juan Luque, Gestor Científico del Pdi

## MEDICINA METABÓLICA HEREDITARIA

Compuesto por 12 grupos de investigación de diferentes ámbitos, desde la genética clínica, genética molecular y fisiología molecular y celular.

### Enfermedades Raras estudiadas:

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

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

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

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

### Grupos que constituyen el PdI:

- Coordinadora Científica: Dra. Antonia Ribes, U737
- Dr. Rafael Artuch, U703
- Dr. Daniel Grinberg, U720
- Dra. Virginia Nunes, U730
- Dr. Manuel Palacín, U731
- Dr. Vicente Rubio Zamora, U739
- Dr. Eduardo Salido, U740
- Dra. Francisca Sánchez Jiménez, U741
- Dra. Belén Pérez González, U746
- Dr. Raúl Estévez Povedano, U750
- Dra. Pilar Giraldo Castellano, U752
- Dra. Aurora Pujol Onofre, U759
- Mónica Bescós, Gestora Científica del PdI

## MEDICINA MITOCONDRIAL Y NEUROMUSCULAR

Compuesto por 12 grupos de investigación de diferentes ámbitos, especializados en el estudio de los aspectos fisiológicos y funcionales de la mitocondria en distintos tejidos, como su implicación en múltiples enfermedades (investigación terapéutica), especialmente en patologías neuromusculares.

### Enfermedades Raras estudiadas:

- Encefalomiopatías heredadas y esporádicas del ADN mitocondrial (mtDNA) (englobaría entidades como KSS, MELAS, MERRF, LHON, NARP/MILS, miocardiopatías, sordera y diabetes mitocondriales, etc.).
- Síndromes de mantenimiento del mtDNA: síndromes de depleción y síndromes con deleciones múltiples del mtDNA tales como MNGIE, PEO, SANDO, S. Alpers, etc.
- Enfermedades del sistema de OXPHOS asociadas a genes nucleares y de ensamblaje (alteraciones de subunidades OXPHOS y factores de ensamblaje, patologías que afectan a la transcripción y traducción mitocondrial, síndromes asociados a déficit de coenzima Q).
- Enfermedades neuromusculares: distrofias musculares, atrofia muscular espinal, neuropatía de Charcot-Marie-Tooth, ELA, Miastenia gravis y ongénitas, miopatías inflamatorias, Ataxias hereditarias y adquiridas, ataxia de Friedreich, Miastenias.

**Objetivo:** abordar las enfermedades que tienen como diana fisiopatológica la mitocondria y afectan al balance bioenergético del individuo.

Los objetivos específicos planteados son:

- el estudio de la comunicación genoma-mitocondria,
- el estudio de la fisiopatología y mecanismos de enfermedad en modelos celulares e iPSC
- la investigación terapéutica desde el desarrollo de modelos de animales a la preclínica, biomarcadores, especialmente en patologías neuromusculares.

### Grupos que constituyen el Pdi:

- Coordinador Científico: Dr. Miguel Ángel Martín Casanueva, U723
- Dr. Ramón Martí Seves, U701
- Dr. José M. Cuezva , U713
- Dr. Rafael Garesse, U717
- Dr. Francesc Cardellach, U722
- Dr. Julio Montoya, U727
- Dr. Plácido Navas, U729
- Dr. Francesc Palau Martínez, U732
- Dra. Jorgina Satrústegui, U743
- Dr. Javier Díaz Nido, U748
- Dra. Isabel Illa Sendra, U762
- Dr. Juan J. Vilchez Padilla, U763
- Mónica Bescós: Gestora Científica del Pdi

## MEDICINA PEDIÁTRICA Y DEL DESARROLLO

Reúne a 8 grupos de investigación de diferentes ámbitos, desde la genética clínica, genética molecular, biología molecular, biología celular, epidemiología y medicina fetal.

### Enfermedades Raras estudiadas:

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

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

Los objetivos específicos son:

- fomentar el desarrollo de herramientas de diagnóstico genómico para las enfermedades de interés del Pdl,
- liderar la investigación del CIBERER en terapias innovadoras, con especial énfasis en la terapias génica y fetal,
- potenciar la investigación clínica gracias a la colaboración estrecha con hospitales de referencia nacionales,
- desarrollar herramientas para la investigación epidemiológica en enfermedades raras.

### Grupos que constituyen el Pdl:

- Coordinador Científico: Dr. Pablo Lapunzina, U753
- Dra. Cristina Fillat, U716
- Dr. Eduard Gratacòs, U719
- Dra. M<sup>a</sup> Luisa Martínez-Frías, U724
- Dra. Montserrat Milà, U726
- Dr. Luis Pérez Jurado, U735
- Dr. Manuel Posada, U758
- Dr. Víctor Luis Ruiz Pérez, U760
- Dr. Juan Luque, Gestor Científico del Pdl

## PATOLOGÍA NEUROSENSORIAL

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

### Enfermedades Raras estudiadas:

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

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

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

### Grupos que constituyen el Pdl:

Coordinadora Científica: Dra. Carmen Ayuso, U704

Dra. Paola Bovolenta, U709

Dra. Roser González Duarte, U718

Dr. Miguel Ángel Moreno, U728

Dr. José María Millán, U755

Dr. Lluís Montoliu José, U756

Dra. Isabel Varela Nieto, U761

Beatriz Gómez, Gestora Científica del Pdl

## MEDICINA ENDOCRINA

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

### Enfermedades Raras estudiadas:

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

**Objetivo:** estudiar los trastornos originados por disfunción hormonal relacionadas con la hipófisis y sus órganos diana.

### Grupos que constituyen el Pdi:

- Coordinadora Científico: Dra. Susan Webb, U747
- Dr. Juan Bernal, U708
- Dr. Antonio Carrascosa, U712
- Dr. Luis Castaño González, U725A
- Dr. Andrés Medrano, Gestor Científico del Pdi

## CÁNCER HEREDITARIO Y SÍNDROMES RELACIONADOS

Compuesto por 7 grupos de investigación de diferentes ámbitos, desde la genética clínica y molecular, medicina regenerativa, terapias avanzadas/innovadoras, biología molecular y biología celular.

### Enfermedades Raras estudiadas:

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

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

Los objetivos específicos de este programa están centrados alrededor de la investigación cromosómica específicamente en la Anemia de Fanconi, la investigación de tumores raros especialmente endocrinos y la investigación en terapias avanzadas (en colaboración con otros Pdl).

### Grupos que constituyen el Pdl:

- Coordinador Científico: Dr. Jordi Surrallés, U745
- Dr. Javier Benítez, U706
- Dr. Juan A. Bueren, U710
- Dra. Marcela del Río, U714
- Dr. Federico Pallardó, U733
- Dr. José Fernández Piqueras, U749
- Dra. Rosario Perona, U757
- Dr. Andrés Medrano, Gestor Científico del Pdl



### 3. PROGRAMAS TRANSVERSALES



### Descripción

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

Los recursos humanos de CIBERER se reasignan a los grupos atendiendo a la valoración de las necesidades y al cumplimiento de los objetivos y de las líneas estratégicas del Centro.

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

### Objetivos

Para CIBERER, la clave del éxito se basa en el potencial investigador, la profesionalidad del personal y el compromiso con las ERs. Por este motivo, los objetivos del Programa de Recursos Humanos están encaminados a reforzar la **excelencia investigadora** de la plantilla CIBERER y la **elevada especialización en ER de los contratados**. Para llevar a cabo dichos objetivos, CIBERER se propuso para 2014:

- Dar un valor añadido al personal CIBERER.
- Configurar un modelo de seguimiento de la actividad científica en ER del personal.

### Recursos empleados

- Recursos económicos: El programa de RR.HH. de CIBERER ha sido, históricamente, el que mayor cantidad de recursos económicos ha absorbido para su ejecución, involucrando a los 62 grupos de investigación del Consorcio con la única excepción del grupo asociado (U725A) que, por definición, no puede obtener financiación para la contratación de personal.

Los fondos asignados al programa se han destinado a financiar mayoritariamente los salarios del personal contratado. Estos fondos se encuentran distribuidos en las diferentes partidas de los PdlS y las plataformas de apoyo a la investigación.

- Recursos de personal: Contratados CIBERER, Becarios CIBERER.
- Servicios: Equipo de gestión científica.

## Resultados

La actividad investigadora CIBERER implica que cada uno de los contratados este adscrito a uno de los Programas de investigación o de las plataformas del Centro. CIBERER aglutinó en 2014 a más de 700 investigadores entre personal adscrito, becarios y personal contratado.

La diversidad es un valor añadido, ya que permite abordar con diferentes perspectivas los procesos a realizar. En este sentido, en 2014, el 86 % de los profesionales de CIBERER poseía una titulación superior, el 50% del total contaba con el grado de doctor.

La plantilla de investigadores y técnicos contratados por la entidad, ascendió a 147 trabajadores y 23 becarios (convocatorias de ayudas predoctorales de 2013 y 2014) en todo el año 2014, siendo su distribución por categoría profesional la siguiente:

Categoría	Nº Trabajadores	Nº Becarios
DOCTORES > 3 AÑOS	73	
LICENCIADOS	54	23
DIPLOMADOS	1	
TÉCNICOS FP	19	
<b>TOTAL</b>	<b>147</b>	<b>23</b>

## Acciones Cooperativas y Complementarias Intramurales (ACCI)

Con el fin fomentar el desarrollo de proyectos de investigación cooperativa sobre una Enfermedad Rara o grupo de ER relacionadas, se lanzó en 2014 una convocatoria de Acciones Cooperativas y Complementarias Intramurales (ACCI). Se aprobaron 13 propuestas de gran calidad. En la siguiente tabla se muestran datos de todos los proyectos cofinanciados con fondos CIBERER y activos a partir de enero de 2015.

Título	IP	Unidad del Coordinador	Unidades Participantes	Presupuesto concedido (€)
Biomedicina de sistemas para desentrañar la base molecular y el modelado de leucodistrofias y paraplegias espásticas hereditarias	A Pujol	U759	U711	80.000
Complemento y enfermedad. Búsqueda de mecanismos patogénicos compartidos por enfermedades raras y comunes	S Rodríguez de Córdoba	U738	U709, U754	64.500
Desarrollo de una nueva estrategia terapéutica en linfomas linfoblásticos T basada en el daño colateral ocasionado por las deleciones 9p21	J Fernandez Piqueras	U749	U713, U717	48.500
Desarrollo de un modelo celular para determinar la patogenicidad de variantes de significado incierto en anemia de Fanconi y cáncer de mama familiar	J Surralles	U745	U706, U710	76.500
Search for undiscovered telomeropathies in severe combined and variable immunodeficiency patients. Identification of new genes by exome sequencing and study of mechanisms involved in telomere shortening in cellular and animal model	R Perona	U757	U706, U749	56.500
Desarrollo de una estrategia de terapia génica para la aciduria glutárica tipo I basada en la cirugía genética	C Fillat	U716	U737	27.500
Recombinación homóloga asistida por CRISPR/Cas9 combinado con reprogramación directa como método para generar hepatocitos libres de enfermedad en fibroblastos de pacientes con hiperoxaluria primaria tipo 1	JC Segovia	U710	U740	38.000
Hiperexcreción de alfa-cetoglutarato en aminoacidurias, potencial respuesta de estrés celular.	M Palacín	U731	U730, U737	50.000
Obtención de células iPS para el estudio de la epilepsia mioclónica progresiva de tipo Lafora y la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth	P Sanz	U742	U733, U721, U732	37.500

Título	IP	Unidad del Coordinador	Unidades Participantes	Presupuesto concedido (€)
Papel del estrés oxidativo en el desarrollo de Melanoma Familiar y otras ER comunes con predisposición al desarrollo de neoplasias cutáneas.	S Puig	U726	U714	36.700
Estudio de la implicación del poro de transición de permeabilidad (PTP) en modelos de enfermedades que afectan secundariamente a la mitocondria: posible uso diagnóstico y terapéutico.	J Satrustegui	U743	U723, U729	26.000
Desarrollo y validación de posibles biomarcadores y dianas terapéuticas para la ataxia de Friedreich	J Díaz Nido	U748	U732, U733	33.400
Caracterización molecular y funcional (modelos celulares) de distrofias retinianas esporádicas o autosómicas dominantes. Estrategia molecular combinada de mapeo y secuenciación exómica	C Ayuso	U704	U755, U715, U702	33.400

## Proyectos Externos

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

En 2014, el departamento de gestión científica, la Oficina técnica de CIBER y los grupos implicados en las diferentes acciones, continuaron realizando una gran actividad en este sentido. Las principales acciones 2014 pueden contabilizarse como:

### AYUDAS CONCEDIDAS EN 2014

La tabla siguiente refleja las subvenciones y ayudas que se concedieron en 2014 a proyectos o actuaciones CIBERER de carácter competitivo, bien por instituciones públicas o por instituciones privadas. Se detalla el tipo de proyecto, el nombre del investigador principal, el título o motivo de la actuación y el programa y/o la entidad/es que financia/n el proyecto.

### PROYECTOS CONCEDIDOS EN 2014. EN CONVOCATORIAS DE CONCURRENCIA COMPETITIVA

Grupo	IP del proyecto / Grupo de trabajo	Título	Agencia Financiadora - Programa	Presupuesto proyecto
Ámbito nacional, entidad convocante pública				
CIBERER	Dr. Francesc Palau	Plataforma de Apoyo a la Internacionalización del CIBER_BBN/ ER/RES	MINECO-Redes y Gestores	138.000 €
U732	Dra. Pilar González Cabo	Fisiopatología axonal de la Ataxia de Friedreich: Transporte y degeneración axonales	Generalitat Valenciana	9.600 €

U733	Dr. José Luis Gimenez	Estudio de la especificidad y sensibilidad de un método basado en la detección de las histonas circulantes en plasma como biomarcadores de sepsis grave y shock séptico	Generalitat Valenciana	7.000 €
U737, U722, U742	Dr. Ángel Raya	Molecular links between diabetes and neurodegenerative disorders	ISCIII-AES. Proyectos Integrados de excelencia	220.000 €
Entidad convocante privada				
U753	Dr. Victor Martínez González	PIK3CA Overgrowth Syndromes: Diagnosis, Phenotype and Clinical Guidelines	Telemaratón RTVE	87.815 €

### AYUDAS EN VIGOR DURANTE 2014

A lo largo de 2014 se trabajó en 28 proyectos o actuaciones, gestionados desde CIBERER, que recibían subvención o ayuda desde 2009. En la tabla se detalla el tipo de proyecto, el grupo y el nombre del investigador principal, el título o motivo de la actuación financiada y la entidad que lo financia, así como el periodo de ejecución.

### PROYECTOS CONCEDIDOS EN CONVOCATORIAS DE CONCURRENCIA COMPETITIVA ACTIVOS EN 2014

Grupo	IP del proyecto / Grupo de trabajo	Título	Agencia Financiadora	Presupuesto proyecto
Ámbito internacional				
CIBERER U750	Dr. Raúl Estévez	CLC chloride channels and Megalencephalic leukoencephalopathy: molecular mechanisms and therapeutics	CIBERER- E-RARE 2	2014-2017
CIBERER U708	Dr. Juan Bernal	THYRONERVE	CIBERER- E-RARE 2	2014-2017
CIBERER U762	Dra. Isabel Illa	ACAMIN	CIBERER- E-RARE 2	2014-2017
CIBERER (U746, U720, U737, U703)	Dra. M <sup>a</sup> Luz Couce	European Network and Registry for Homocystinurias and Methylation Defects (E-HOD).	DG SANCO – Project	2013-2016
CIBERER	Dr. Francesc Palau	EUCERD JOINT ACTION	DG SANCO – Joint Action	2013-2015
CIBERER	Dr. Francesc Palau	RD-Connect. An integrated platform connecting databases, registries, biobanks and clinical bioinformatics for rare disease research	7PM. HEALTH	2012-2016
CIBERER (U746, U739, U737, U703)	Dra. Magdalena Ugarte	E-IMD. European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases	DG SANCO – Project	2011-2014
CIBERER	Miquel Calvet	CommHERE -Communication of European Health Research (CIBERER participa como tercera parte del ISCIII)	7PM. HEALTH	2011-2014
Ámbito nacional, entidad convocante pública				
CIBERER U735	Dra. Ivón Cuscó	Estudio de las vías implicadas en los trastornos del espectro autista: Consecuencias funcionales de las variantes genéticas y epigenéticas	ISCIII – FIS Proyectos de investigación en salud	2014-2016

CIBERER U701	Dr. Tomás Pinos	Avances en la enfermedad de McArdle: Nuevas aproximaciones terapéuticas y desarrollo de un nuevo método diagnóstico no invasivo en pacientes.	ISCIII – FIS Proyectos de investigación en salud	2014-2016
CIBERER U732	Dra. Carmen Espinós	Contrato Miguel Servet Dra. Carmen Espinós (U732). Proyecto asociado: “Genetic and Disease Mechanisms in Inherited Neuropathies”	ISCIII – FIS Subprograma RRHH -Miguel Servet	2008-2014
CIBERER U732	Dra. Carmen Espinós	Investigación traslacional y mecanismos de enfermedad en neuropatías periféricas hereditarias	ISCIII – FIS Proyectos de investigación en salud	2013-2015
CIBERER U753	Dr. Víctor Martínez-González	Estudio genómico, epigenético y transcripcional de tumores en síndromes genéticos polimalformativos	MICINN-Subprograma de Proyectos de Investigación Fundamental no orientada	2011-2014
CIBERER U722	Dra. Gloria Garrabou	Alteraciones mitocondriales en modelos celulares de la enfermedad de Parkinson (LRRK2 y Parkin): Potencial terapéutico de moduladores de la función mitocondrial	ISCIII – FIS Proyectos de investigación en salud	2012-2014
CIBERER U732	Dra. María Pilar González Cabo	Fisiopatología axonal de la Ataxia de Friedreich: Transporte y degeneración axonales	ISCIII – FIS Proyectos de investigación en salud	2012-2014
CIBERER U732, U733, U713, U743, U755	Dr. Francesc Palau	Translational Research, Experimental Medicine And Therapeutics on Charcot-Marie-Tooth Disease	ISCIII-IRDiRC	2012-2016
Entidad convocante privada				
CIBERER U732	Dr. Francesc Palau	Consorci de recerca integrativa de l’Atàxia de Friedreich: aproximació fisiopatològica i terapèutica (FAIR)	Fundació Marató TV3	2010-2014
CIBERER U742	Dr. Pascual Sanz	Epilepsia progressiva mioclònica de Lafora: Bases fisiopatològiques de la malaltia i aproximacions terapèutiques	Fundació Marató TV3	2010-2014
CIBERER U710	Dr. Juan A. Bueren	Regenerative medicine for Fanconi anemia: generation of disease-free patient-specific iPSC cells, derived hematopoietic progenitors and platelets	Fundació Marató TV3	2013-2015
CIBERER U735	Dra. Ivón Cuzco	Generación de células iPSC para estudio de enfermedades del neurodesarrollo: Autismo y Síndrome de Williams	Fundación Ramón Areces	2012-2014
CIBERER U708	Dra. Beatriz Morte	El síndrome de Allan-Herndon-Dudley: Mecanismos moleculares y aproximaciones terapéuticas en el modelo de la enfermedad	Fundación Ramón Areces	2012-2014
CIBERER U759	Dra. Aurora Pujol	Caracterización celular y molecular de la interrelación entre el estrés oxidativo y la inflamación en adrenoleucodistrofia: implicaciones terapéuticas	Fundación Mehuer	2014-2015
CIBERER U708	Dra. Beatriz Morte	Estudio preclínico de la efectividad del análogo de hormona tiroidea TRIAC, en el tratamiento del Síndrome de Allan-Herndon-Dudley	Fundación Mehuer	2014-2015

## Descripción

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

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

El CIBERER tiene la responsabilidad de dirigir la investigación que se lleva a cabo en la organización hacia la práctica clínica, con el fin de que repercuta directa y eficazmente en la sociedad. En este sentido, las relaciones con el sector sanitario y en concreto con el SNS son la vía primordial para hacer efectivo el retorno social de la labor investigadora. Los grupos de investigación CIBERER, muchos de ellos integrados en el tejido hospitalario y asistencial, tienen como objetivo el desarrollo de conocimiento aplicable en forma de soluciones clínicas.

## Objetivos

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

## Recursos empleados

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

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

## Resultados

### COLABORACIONES EXISTENTES Y ESTABLECIMIENTO DE NUEVAS COLABORACIONES CON GRUPOS CLÍNICOS VINCULADOS (GCV) EN EL MARCO DEL SNS

Según se establece en los Estatutos CIBERER, el Consejo Rector, previo informe del Director Científico e informe favorable de la Comisión Permanente, podrá vincular a CIBERER a los grupos clínicos de los centros del SNS cuya asociación sea necesaria para el desarrollo de los programas CIBERER mediante convenios específicos.

**Es por esto que CIBERER en el marco de sus Planes Estratégicos, abrió desde 2013 la posibilidad, de incluir nuevos Grupos Clínicos Vinculados (GCV).** Esto permite a los grupos CIBERER colaborar con grupos de una gran trayectoria clínica sobre ER, acelerando la traslación definitiva en el SNS, de las investigaciones que llevan a cabo los grupos CIBERER.

En definitiva, se trata de aunar esfuerzos dentro del marco de competencias que es propio de cada uno

de ellos, centros sanitarios y grupos de investigación CIBERER, en desarrollar actividades de investigación cooperativa multidisciplinar y traslacional así como, promover la transferencia de resultados de investigación y desarrollo y atender a la formación científica especializada en Biomedicina y específicamente en el área de las ER.

Actualmente son ya 20 los GCV al CIBERER relacionados con 4 Pdl: Medicina Pediátrica y del Desarrollo, Medicina Metabólica Hereditaria, Medicina Endocrina y Cáncer Hereditario y Síndromes Relacionados. Sin duda una clara apuesta del Centro por la traslación de la investigación a la clínica con el desarrollo de proyectos cooperativos en patologías concretas.

Los GCV actualmente son los siguientes:

- **Relacionados con el Pdl de Medicina Pediátrica y del Desarrollo:**
  - Dra. Encarna Guillén (Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia)
  - Dr. Feliciano J. Ramos (Hospital Lozano Blesa, Zaragoza)
  - Dr. Jordi Rosell (Hospital Son Espases, Palma de Mallorca)
  - Dra. Isabel Tejada (Hospital Cruces, Bilbao)
- **Relacionados con el Pdl de Medicina Metabólica Hereditaria:**
  - Dr. Luis Aldámiz-Echevarría Azuara (Hospital Cruces, Bilbao)
  - Dra. M<sup>a</sup> Luz Couce (Hospital Clínico de Santiago de Compostela, La Coruña)
  - Dr. Luis González Gutiérrez-Solana (Hospital Infantil Niño Jesús, Madrid)
  - Dr. Eduardo López Laso (Hospital Reina Sofía, Córdoba)
  - Dr. Guillem Pintos (Hospital Germans Trías i Pujol, Barcelona)
  - Dra. Mireia del Toro (Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona)
- **Relacionados con el Pdl de Medicina Endocrina:**
  - Dra. Irene Halperin (Hospital Clínic, Barcelona)
  - Dra. Mónica Marazuela (Hospital La Princesa, Madrid)
  - Dr. Antonio Picó (Hospital General de Alicante, Alicante)
  - Dr. Manuel Puig Domingo (Hospital Germans Trías i Pujol)
  - Dr. Alfonso Soto (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla)
- **Relacionados con el Pdl de Cáncer Hereditario y Síndromes Relacionados:**
  - Dra. Isabel Badell (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona)
  - Dra. Cristina Beléndez (Hospital Gregorio Marañón, Madrid)
  - Dr. Albert Català (Hospital San Joan de Déu, Barcelona)
  - Dr. Julián Sevilla (Hospital Infantil Niño Jesús, Madrid)
  - Dr. Joan-Lluís Vives-Corróns (Hospital Clínic, Barcelona)

### APOYO A LA ELABORACIÓN DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA, PROTOCOLOS Y MATERIAL INFORMATIVO PARA PACIENTES

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

Cabe destacar en el ámbito de las Guías de práctica clínica la labor que viene desarrollando el **Grupo de Trabajo Sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos (GT-CSGP)** en el que participan varias unidades del CIBERER y que coordina el Dr. Víctor Martínez-González-U753. El objetivo de este grupo es ofrecer a los profesionales biosanitarios información actualizada sobre los aspectos clínicos y moleculares

de este tipo de síndromes y de sus neoplasias asociadas, de forma que sirva como referente en diagnóstico, prevención y seguimiento de pacientes y familiares, así como en términos de docencia e investigación. En 2014, el grupo ha publicado la Guía del Síndrome de Bannayan -Riley-Ruvalcaba (BRR).

Otra de las Guías elaboradas en 2014, a modo de ejemplo, es la **Guía sobre el Síndrome de Lowe para familias**, publicada por el CIBERER y el Hospital Sant Joan de Déu. El equipo médico de investigadores liderado por la Dra. Mercedes Serrano- U703, elaboró la primera guía de estas características para el Síndrome de Lowe, también conocido como síndrome óculo-cerebro-renal.

Las Guías Clínicas CIBERER se van incorporando regularmente a la Base de Datos de CIBERER (apartado "documentación" de la página web de CIBERER o directamente en

[http://www.ciberer.es/index.php?option=com\\_docman&task=cat\\_view&qid=41&Itemid=194](http://www.ciberer.es/index.php?option=com_docman&task=cat_view&qid=41&Itemid=194)),

favoreciendo su difusión al resto de grupos CIBERER, a profesionales sanitarios y al público en general.

### APOYO PARA EL DESARROLLO DE SOLUCIONES TERAPÉUTICAS: ENSAYOS CLÍNICOS, TERAPIAS AVANZADAS Y DESIGNACIÓN DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS (MMHH)

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

Desde 2013 CIBERER está potenciando más activamente proyectos de investigación en terapias avanzadas (terapia génica, terapia celular e ingeniería tisular), proyectos de investigación pre-clínica y la investigación en biología de células madre, especialmente células iPS, con objeto de posibilitar futuros desarrollos de terapia celular personalizada y medicina regenerativa.

Además, CIBERER actúa como asesor y dinamizador de cualquier iniciativa en relación con la designación de fármacos huérfanos que pueda partir desde sus grupos de investigación.

En 2014 CIBERER ha sido sponsor de un **medicamento huérfano**: "Vector lentiviral conteniendo el gen piruvato quinasa de hígado y eritroide (PKLR)" para el tratamiento de la deficiencia en piruvato quinasa, una enfermedad hereditaria que afecta al metabolismo energético de los eritrocitos o glóbulos rojos. Los trabajos para conseguir esta declaración han sido dirigidos por el Dr. José Carlos Segovia-U710 del CIEMAT que lidera el Dr. Juan Bueren.

### PARTICIPACIÓN EN LA "ESTRATEGIA DE ENFERMEDADES RARAS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD"

Desde su elaboración en 2009, el Coordinador Científico de la Estrategia es el Dr. Francesc Palau, Director Científico del CIBERER. Además, el CIBERER en sí mismo se encuentra representado en el Comité de Seguimiento e Implantación de la misma. CIBERER participó en los trabajos que dieron lugar a **la actualización en 2014 de la Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud (SNS)**. Esta actualización de la estrategia incorpora todos los conocimientos y datos disponibles a día de hoy sobre las enfermedades raras, de interés para profesionales, afectados y sus familiares.

En el marco de la Estrategia, precisamente el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) aprobó en 2014 ocho **Buenas Prácticas (BBPP) en Enfermedades Raras en el Sistema Nacional de Salud (SNS)**. De estas ocho BBPP, cuatro han sido desarrolladas por grupos de investigación del CIBERER: la implantación de un sistema de gestión de la calidad en la Unidad HHT (H. Sierrallana) que forma parte de la U707, la Guía Metabólica de la U703 (H. Sant Joan de Déu) y dos proyectos relacionados con la página web [www.odimet.es](http://www.odimet.es) coordinada por la Dra. María Luz Couce-U737 (Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela).

### PARTICIPACIÓN EN LA "EUCERD JOINT ACTION: WORKING FOR RARE DISEASES"

El CIBERER participa en la **EUCERD Joint Action: Working for Rare Diseases** ([http://www.eucerd.eu/?page\\_id=284](http://www.eucerd.eu/?page_id=284)), constituida para dar soporte al Comité de Expertos de la UE en

ER (EUCERD; “European Union Committee of Experts on Rare Diseases”, como socio y coordinador del paquete de trabajo 7 (WP7), sobre Calidad de Vida y Centros de Expertos.

Durante 2014 CIBERER continuó su labor en esta importante actividad traslacional de ámbito europeo, estudiando diversas iniciativas de los Estados Miembros, dirigidas a la mejora de la calidad de vida en las personas que padecen una enfermedad rara. Centrándose en esta anualidad en la identificación de buenas prácticas existentes en los sistemas sanitarios de los estados miembros, con especial énfasis en aquellas actividades localizadas en los centros de experiencia (“centres of expertise”). A futuro se irán analizando los factores que influyen en las decisiones políticas relativas a la calidad de los cuidados en ER, así como la organización interna de los sistemas sanitarios para adaptarse a las políticas y a los pacientes con ER.

El CIBERER organizó un Workshop los días 31 de marzo y 1 de abril, en el MSSSI con el fin de profundizar en el conocimiento y mejora de las prácticas de los centros de expertos en ER europeos y debatir sobre su participación en las redes europeas de referencia. En esos días, se presentaron los resultados preliminares del WP7, así como experiencias de algunos Centros Expertos.

A este respecto es necesario destacar que el CIBERER fue designado en 2014 por el MSSSI como partner de la nueva Rare Disease Joint Action (RD ACTION) 2015-2017, dando continuidad a las labores de mantenimiento y coordinación tanto de Orphanet-España como de la EUCERD Joint Action.

### MANTENIMIENTO DE CONVENIOS DE COLABORACIÓN EN MATERIA DE TRASLACIÓN ASISTENCIAL, INCLUYENDO LOS REGISTROS DE PACIENTES PARA LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

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

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

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

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

Razón por la cual el CIBERER en 2014 continuó trabajando en la puesta en marcha y mantenimiento de diversos registros, tales como:

- **Registro de Enfermedades Raras** del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER-ISCIII), cuyo coordinador es el Dr. Posada-U758.
- Mantenimiento de la **Base de Datos de Anemia de Fanconi**, cuyos coordinadores son el Dr. Surrallés-U745 y el Dr. Bueren-U710, (junto con la Fundación Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas-CNIO y el Centro de Investigaciones Medioambientales y Tecnológicas-CIEMAT).
- **E-IMD European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases**. Dirigido por la Dra. Ugarte-U746 con la participación del Dr. Artuch-U703, la Dra. Ribes-U737 y el Dr. Rubio-U739.
- **E-HOD European network and registry for homocystinurias and methylation defects**. Dirigido por la Dra. Couce-U737 con la participación del Dr. Artuch-U703, el Dr. Grinberg-U720 y la Dra. Pérez-U746.

- **Registro Europeo del Síndrome de Wolfram, Alström and Bardet-Biedl y otros síndromes diabéticos raros (European Registry of Wolfram, Alstrom, Bardet Biedl and other rare diabetes syndromes- EURO-WABB).** Liderado por la Dra. Nunes-U730, (junto con el Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge y la Universidad de Vigo).
- **Registro aHUS/C3G:** Registro de pacientes de Síndrome Hemolítico Urémico Atípico y Glomerulopatías C3. Junto con la Fundación Renal "Iñigo Álvarez de Toledo" y el grupo del Dr. Rodríguez de Córdoba -U738
- **Registro de glucogenosis tipo V:** Los Dres. Antoni Andreu-U701 y Miguel Ángel Martín-U723.

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

### OTRAS ACTIVIDADES DE CARÁCTER TRASLACIONAL: JORNADAS, ENCUENTROS Y REUNIONES

Tanto CIBERER como Centro de investigación como los investigadores que lo forman realizan numerosas jornadas, encuentros y reuniones para poner en común los resultados de sus investigaciones con otros colegas tanto a nivel nacional como invitando a ponentes de renombre internacional y lograr así un intercambio de conocimientos que repercuta en el avance colectivo del entendimiento de los procesos que originan las enfermedades que estudian. Algunas de estas actividades realizadas en 2014 fueron:

- **Jornada sobre el tratamiento de la deficiencia en Piruvato Quinasa**, organizado por los Drs. José Carlos Segovia y Juan Bueren- U710 en el CIEMAT de Madrid el 1 de abril. Presentación de las últimas novedades en terapia génica para el tratamiento de la deficiencia de Piruvato Quinasa como ejemplo de eritropatía.
- CIBERER participó en la **7th European Conference on Rare Diseases and Orphan Drugs (ECRD 2014)**, organizada por EURORDIS en Berlín del 8 al 10 de mayo, CIBERER participó presentando un póster sobre el trabajo que desarrolla como coordinador del WP7 de la EJA y con la intervención del Dr. Francesc Palau.
- El Grupo de Trabajo de Enfermedades Minoritarias del Adulto del Hospital Clínic-CIBERER organizó la **"IV Jornada del Grupo de Enfermedades Minoritarias del Adulto: De los aspectos básicos a las unidades expertas"** el 30 de mayo en el Hospital Clínic de Barcelona. En este encuentro, se expusieron investigaciones en porfiria aguda intermitente, anemias raras y la enfermedad de Lafora, ésta última a cargo del profesor Santiago Rodríguez de Córdoba-U738.
- **Familial Cancer Conference**, organizado por el Dr. Javier Benítez-U706 los días 5 y 6 de junio en el CNIO de Madrid. En esta conferencia se presentaron, desde un punto de vista multidisciplinario, los más recientes avances y los proyectos en marcha en relación con los cánceres hereditarios.
- El Dr. José María Millán, subdirector científico del CIBERER, reivindicó la necesidad de la investigación en una **Jornada por la Visibilidad de las Enfermedades Raras** organizada por la empresa Genagen, FEDER y CIBERER el 19 de junio en Valencia.
- **VII Congreso Internacional de la Red Española de Investigación en Anemia de Fanconi (AF)**, organizado por los Drs Juan Bueren-U710 y Jordi Surrallés-U745, los días 6 y 7 de octubre en el Instituto de Biomedicina de Sevilla. El Congreso reunió por un lado a científicos básicos expertos en la biología molecular de la ruta de reparación del DNA y a los expertos clínicos en el campo que aplican las terapias más novedosas. Por otro lado, miembros de la Asociación Española de la Anemia de Fanconi (AEAF) acudieron al congreso obtener de primera mano toda la información actualizada sobre la enfermedad y sobre las primeras líneas de investigación para la prevención ó cura de esta enfermedad.

- CIBERER coorganizó conjuntamente con el INGEMM y la AEGH una **Jornada sobre Dismorfología** el 8 de octubre en Madrid. Un foro de presentación y discusión informal de casos poco habituales de dismorfología dirigido a especialistas en la materia como genetistas clínicos, pediatras, cirujanos o patólogos. La jornada fue coordinada por los Dres. Pablo Lapunzina-U753 y Sixto García-Miñaur-INGEMM, y Encarna Guillén-Navarro-GCV-Hospital Universitario Virgen de la Arrixada de Murcia.
- CIBERER colaboró en la organización de las **IV Jornadas sobre el Síndrome X Frágil y Otros Trastornos Genéticos que Causan Autismo**, en el Hospital Materno Infantil de Málaga, los días 10 y 11 de octubre. Participaron los GCV al CIBERER liderados por los Dres. Feliciano Ramos, Jordi Rosell e Isabel Tejada, además de la Dra. Montserrat Milà-U726.
- La Dra. Pilar Giraldo-U752 organizó la **II Jornada Aragonesa sobre Chaperonas Farmacológicas en Enfermedades Lisosomales y otras Aplicaciones**, los días 27 y 28 de noviembre en Zaragoza. En este encuentro, que tiene por objeto proporcionar información actualizada sobre el uso de chaperonas farmacológicas en este tipo de patologías a los profesionales en biomedicina involucrados en su diagnóstico y tratamiento, participó también Dr. José Luis Urdiales-U741.
- **II día Nacional del “Xeroderma Pigmentoso y Otras Enfermedades Cutáneas de Envejecimiento Prematuro**, organizado por el CIBERER, Fundación Jiménez Díaz y el CIEMAT, el 10 de diciembre en Madrid, coordinado por la Dra. Marcela del Río-U714. En el cual se presentaron avances en diferentes líneas de investigación con charlas sobre la relación entre telómeros y enfermedad, genética y diagnóstico molecular, investigación básica y clínica, propuesta de un ensayo clínico nacional con Imiquimod, acortamiento telomérico o el papel del gen ERCC4 en xeroderma pigmentoso.
- CIBERER y la Fundación Ramón Areces organizaron un **Simposio internacional sobre neuropatías periféricas hereditarias** los días 11 y 12 de diciembre en Madrid. En este encuentro, se abordó el marco clínico de las neuropatías periféricas, la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT), el tipo más común entre ellas, el diagnóstico genético, la fisiopatología y neuropatología de CMT, los modelos animales para la investigación, los biomarcadores y el descubrimiento de nuevos fármacos.
- Responsables asistenciales de hospitales de 10 Comunidades Autónomas, investigadores básicos y miembros de la Asociación HHT España de afectados participaron en la **II Reunión del Proyecto de Red de HHT** celebrada el 12 de diciembre en Madrid. Esta iniciativa tiene por objetivo el trabajo conjunto para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT). En esta reunión, en la que colaboró CIBERER, participó la U707, con sus dos pilares: la investigación básica que lidera el Dr. Carmelo Bernabéu en el CIC/CSIC, y la clínica que coordina el Dr. Roberto Zarrabeitia en la Unidad HHT del Hospital Sierrallana de Cantabria

En algunas de estas actividades, los afectados por ER, sus familiares o sus asociaciones participan también activamente aunque no son su público objeto específico. Por otro lado CIBERER también potencia y apoya numerosas jornadas y reuniones destinadas a los afectados o colabora en las que sus asociaciones organizan. Ver apartado Acciones divulgativas

#### DIFUSIÓN DE LA ACTIVIDAD TRASLACIONAL DE CIBERER

El acto por excelencia de difusión de la actividad traslacional de CIBERER es la **Jornada “Investigar es Avanzar”** enmarcada en los actos del **Día Mundial de las Enfermedades Raras**. Esta edición fue organizada conjuntamente entre CIBERER y la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) el 26 de febrero en el Centro de Investigación Príncipe Felipe en Valencia. Ver apartado Acciones divulgativas.

CIBERER patrocinó junto con el Centro Nacional de Análisis Genómico (CNAG), la **exposición “Menos raras”** organizada por la Associació Catalana de Comunicació Científica (ACCC). Exposición sobre la investigación en ER en la que se divulgaron avances en Usher, Lafora, Wolfram, X frágil, Fanconi, Williams-Beuren, disqueratosis, distrofias de retina, Lowe, AME y ELA. La exposición, se pudo visitar del 1 al 24 de abril en la Biblioteca de la Sagrada Familia de Barcelona.

La Dra. Carmen Ayuso-U704, participó en representación del CIBERER en la **Jornada “Actualización de Recursos de Atención en Enfermedades Raras”** organizada por el Centro de Referencia Estatal a Personas con Enfermedades Raras y sus Familias (CREER) de Burgos el 24 de junio, presentando la labor de investigación traslacional del CIBERER.

Asimismo CIBERER organizó un Jornada de Divulgación en la Facultad de Medicina de Ciudad Real el 3 de noviembre, con el título **“Introducción a las Enfermedades Raras: el valor de la investigación traslacional”**.

Por otra parte, CIBERER también colaboró con las actividades de difusión de la investigación que se realizaron en 2014 de forma conjunta con el resto de CIBERs, tales como la **“Tapa Con Ciencia”** que tuvo lugar el 5 de noviembre en el Círculo de Bellas Artes de Madrid, una iniciativa científico-gastronómica enmarcada dentro de los actos de la Semana de la Ciencia en Madrid. El Dr. Víctor Martínez González- U753 presentó el CIBERER 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 representada culinariamente por unas hélices de plátano frito rellenas de lubina y queso fresco.

## Descripción

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

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

## Objetivos

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

- Consolidación de herramientas para procesos de transferencia de conocimiento adecuados.
- Fomento de las actividades de transferencia de conocimiento e innovación en ER.

## Recursos empleados

- Recursos de personal: Gestor de transferencia con el apoyo del equipo de Gestores de la Actividad Científica.  
Apoyo de la empresa Clarke, Modet & Co.
- Servicios: Oficina Técnica CIBER.

## Resultados

### PATENTES

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

En primer lugar destacamos las siguientes solicitudes de patentes que se realizaron en 2014 en colaboración con algunas de las instituciones que componen el consorcio:

Grupo	Nº Solicitud	Tipo de solicitud	Título
U721/ U759	P10458EP00	Europea	Nuevos usos terapéuticos de Temeirolimus para adrenoleucodistrofia
U742	P201431364	Nacional	derivados de indol para la prevención y/o tratamiento de diabetes y trastornos metabólicos relacionados
U757	PCT/ ES2014/070803	Internacional	Péptidos derivados de GSE24.2 para tratar enfermedades producidas por estrés oxidativo y daño al ADN
U757	PCT/ ES2014/070072	Internacional	Bionanopartículas biodegradables para liberación del péptido GSE24-2, procedimiento de obtención y utilización

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

### DESARROLLO DE HERRAMIENTAS PARA LOS PROCESOS DE TRANSFERENCIA

En primer lugar CIBERER continúa con el asesoramiento en el tema de la propiedad intelectual y otros aspectos relacionados con la transferencia. Esta tarea estuvo coordinada por gestión científica con el apoyo de la empresa Clarke, Modet & Co. Los investigadores canalizaron todas aquellas consultas relacionadas con la protección de las actividades de I+D+i que se generaron durante el desarrollo de sus proyectos recibiendo orientación y apoyo sobre la aplicación de buenas prácticas en la gestión de las medidas de protección de los resultados de los proyectos.

Además, se ha trabajado para identificar y valorizar productos y servicios potencialmente transferibles de los distintos grupos CIBERER.

CIBERER es **socio de pleno derecho de ASEBIO** (Asociación Española de Bioempresas). En 2014, CIBERER continuó su actividad dentro del grupo de Medicamentos innovadores, los subgrupos específicos de Enfermedades Raras y de Terapias Avanzadas, así como del grupo de trabajo de Diagnóstico Molecular, participando activamente en las diferentes reuniones. Así mismo desde 2011 es miembro asociado de **BIOVAL (Bioregión de la Comunidad Valenciana)**. Y desde el año 2013 es socio colaborador de la Plataforma de Innovación en Tecnologías Médicas y Sanitarias (ITEMAS). La Plataforma ITEMAS pretende fomentar la innovación en tecnología sanitaria como herramienta fundamental para hacer más sostenible el Sistema Nacional de Salud, apoyando el desarrollo de la cultura innovadora necesaria para facilitar la integración del sistema ciencia-industria en el campo de la tecnología médica.

### PARTICIPACIÓN EN FOROS Y EVENTOS SUSCEPTIBLES DE POSIBILITAR COLABORACIÓN CON EL SECTOR PRIVADO

Por último, cabe indicar que durante 2014 personal del equipo de gestores y/o la Dirección de CIBERER asistió y participó en otros foros y eventos de especial interés y susceptibles de posibilitar algún tipo de colaboración con el sector privado, tales como:

- **TRANSFIERE** que tuvo lugar el 13-14 de febrero 2014 en Málaga.
- **BIOSPAIN 2014**. Celebrado en Santiago de Compostela del 24-26 de septiembre de 2014, participando además numerosos investigadores del centro.
- **VI Spanish Drug Discovery Network Meeting** que tuvo lugar en el Parque Científico de Madrid en la sede de Glaxo Smith Kline, 20 al 21 de noviembre de 2014.

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

- **Día Mundial de las Enfermedades Raras "Investigar es avanzar"** en el Instituto de Investigación Príncipe Felipe de Valencia, Madrid. con la asistencia de varias empresas e instituciones representantes del sector privado.
- **DNA-Day CIBERER Workshop** en el Hospital Universitario La Paz de Madrid con la colaboración de Roche, Genycell Biotech, Sistemas Genómicos, Agilent Technologies, Abyntek, Progenika y Perkin Elmer.
- **International symposium on nerve biology and inherited peripheral neuropathies** organizado en colaboración con la Fundación Ramón Areces el 11 y 12 de diciembre en Madrid.

### OTRAS ACTIVIDADES DE TRANSFERENCIA DEL CONOCIMIENTO E INNOVACIÓN EN ER

Como actividad continua de 2014, se fomentó la colaboración público-privada a través de reuniones de trabajo con empresas o entidades privadas para presentar oportunidades concretas de colaboración con CIBERER. Se celebraron numerosas reuniones con el fin de explorar vías de colaboración en futuros proyectos. Entre las empresas contactadas podemos destacar: **Orphan Europe, Roche, CABANA genetics, CYDAN, Valentia Biopharma, Janus Developments y Pfizer.**

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

- Convenio de colaboración con **Sistemas Genómicos, S.L** para la gestión de muestras obtenidas por Sistemas Genómicos, S.L y su cesión a CIBERER-BIOBANK.
- Acuerdo con **EVERIS**, para participar en un participar en el proyecto colaborativo AMER de la convocatoria Interconnecta del CDTI.
- Acuerdo con **Orphan Europe** para un estudio de farmacovigilancia en el registro de homocistinuria europeo (E-HOD).

### CREACIÓN DE LA PRIMERA SPIN-OFF CIBER.

Uno de los principales hitos de 2014 ha sido el lanzamiento de la primera Spin-off c on participación CIBER, **Epidisease S.L.** Esta Spin-off es el resultado del trabajo y la experiencia de sus promotores, la U733 del CIBERER liderada por el Dr. Federico Pallardó, y llevado a cabo por el Dr. Garcia Gimenez, contratado del CIBERER, en el campo de la epigenética.

### Descripción

El Programa de Formación en enfermedades raras del CIBERER fomenta y apoya la formación de sus investigadores, además de dar soporte a las iniciativas que con este fin emprenden los grupos de investigación.

La oferta de formación estuvo configurada por:

**AYUDAS PREDOCTORALES CIBERER:** herramienta específica para atraer a recién licenciados a los grupos CIBERER, permitiendo remunerar el trabajo de forma inmediata a la incorporación sin necesidad de esperar hasta que se resuelvan las convocatorias generales de ayudas predoctorales.

**AYUDAS PARA LA MOVILIDAD:** ayudas para que los investigadores CIBERER puedan disfrutar de estancias de formación de hasta tres meses en otros grupos de investigación, internos o externos.

**CURSOS:** ayudas para la celebración de cursos internos CIBERER y para financiar la asistencia, de miembros de los grupos CIBERER, a cursos de interés específico para el desarrollo de alguna de las líneas estratégicas del centro.

### Objetivos

Los objetivos del Programa de Formación son:

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

### Recursos empleados

**RECURSOS DE PERSONAL:** Gestor de formación, dedicado a tiempo parcial a la organización y control de las actividades de formación CIBERER. Personal CIBERER del Programa de Ayudas Predoctorales.

**SERVICIOS:** Departamento de Formación.

## Resultados

Resultado de la actividad del Programa de Formación en 2014 se recogen las siguientes actuaciones:

### CONVOCATORIA DE AYUDAS PREDOCTORALES:

La convocatoria de ayudas predoctorales 2014 fue asumida enteramente con fondos CIBERER. Esta convocatoria permitió incorporar a catorce jóvenes licenciados para el desarrollo de sus trabajos predoctorales. A continuación se presentan los resultados de la Convocatoria 2014 de Ayudas Predoctorales, indicando el nombre de los becados, el centro de investigación consorciado en el que desarrolla su labor y el proyecto al que se incorporó.

Nombre	Apellidos	Grupo	Proyecto asociado
Pau Bernat	Esparza Moltó	U713	La mitocondria y su disfunción en patología: Papel de IF1
María José	López Iniesta	U718	Identificación de nuevas dianas terapéuticas en distrofias hereditarias de retina: Análisis funcional in vivo e in vitro de genes causantes de ceguera
Victoria	Gálvez Cortés	U714	FIBRODRESS: Desarrollo de un apósito bioactivo basado en fibrina y bioingredientes activos
Aleyda	Benítez Amaro	U705	Modulating SMN2 splicing with dual inhibitors of Sam68 and hnRNP A1: A novel therapeutic approach for Spinal Muscular Atrophy
Chiara	de Rienzo	U730	Implicación de la L-ergotioneina en la litiasis renal de cistina: Posible aplicación terapéutica en cistinuria
Judit	Cabana Dominguez	U720	Análisis Cruzados de Trastornos Psiquiátricos: Contribución de Variantes Genéticas Raras y Comunes al Autismo, el TDHA y la Dependencia de las Drogas
Clara	López Montero	U754	Diagnóstico, caracterización y relevancia clínica de defectos en la familia factor H/CFHRs del Complemento en patología renal
María	Alcázar Fabra	U729	Terapia del síndrome de deficiencia de CoQ10
Marta	Martín Sánchez	U702	Identificación de nuevos genes responsables de la enfermedad de Hirschsprung y del cáncer de tiroides, y determinación de los mecanismos patogénicos asociados
Uxia-Saraiba	Esperon Moldes	U711	Estudio Clínico y Genético Molecular de las Ictiosis Congénitas Autosómicas Recesivas en España
Tania	Moreno Mármol	U709	Linajes y competición celular en el desarrollo y la enfermedad (CEL-DD)
Germán	Sánchez Díaz	U758	RD-CONNECT: An integrated platform connecting registries, biobanks and clinical bioinformatics for RD research
Ximena	Barraza García	U753	Identificación y caracterización de genes implicados en las displasias esqueléticas
Cristina	Mesa Núñez	U710	EUROFANCOLEN: Gene therapy trial of Fanconi anemia patients with a new Orphan Drug consisting of a lentiviral vector carrying the FANCA gene; a coordinated international action

La consideración del conjunto de datos de concesión de la convocatoria 2014 y los de seguimiento y cierre de la convocatoria 2013, permite afirmar que los objetivos han conseguido un razonable grado de cumplimiento:

- Porcentaje de renunciaciones antes de finalizar el año de disfrute, con continuidad en el grupo: No hubo renunciaciones antes del final del periodo de disfrute.
- Número de concesiones en convocatoria 2014: 14 concesiones. Por encima del rango establecido como óptimo (8 a 12).
- Nota media de los expedientes de la convocatoria 2014: 2,71. Más de dos décimas superior a las de 2013 y muy por encima del punto de corte de 2,2.

### AYUDAS A LA MOVILIDAD

En 2014, las ayudas a la movilidad siguieron abiertas a movilidades internas y externas, nacionales e internacionales. De este modo diversos investigadores pudieron beneficiarse de este programa para ampliar su formación y hacer avanzar los proyectos en los que estaban implicados.

- Nº de movilidades: 7 solicitudes, lo que representa una bajada significativa en relación a la tendencia marcada en años anteriores (2010=11, 2011=10, 2012 = 13, 2013 = 18). Se concedieron 6 ayudas a la movilidad ya que una de las movilidades era intraprovincial, no susceptible de ayuda económica.

La siguiente tabla recoge las movilidades realizadas en 2014:

Nombre	Grupo emisor	Grupo receptor
Gallego Villar, Lorena	746	U Zurich, Suiza
Cascajo Almenara, M <sup>a</sup> Victoria	729	713
Sequedo Pérez, M <sup>a</sup> Dolores	755	710
Vázquez Manrique, Rafael	755	710
Bogliolo, Massimo	745	715
Emperador, Sonia	727	723
Álvarez Mora, M <sup>a</sup> Isabel	726	705

### AYUDAS PARA LA ASISTENCIA Y/O LA ORGANIZACIÓN DE CURSOS

En 2014 CIBERER organizó un curso de formación:

- "Introducción a la Investigación en Animales Modificados Genéticamente 3 Ed". Facultad de Veterinaria UCM. Del 6 al 7 de noviembre de 2014.

Para este curso se convocó además ayudas para la asistencia dirigidas a los miembros de los grupos CIBERER. Concediéndose 14 ayudas para cubrir el total de gastos por asistencia para los beneficiarios.

Además CIBERER colaboró con la celebración de 5 cursos más, resolvieron 5 convocatorias adicionales de ayudas para la asistencia a cursos externos pero de especial interés para el desarrollo de las tareas de los investigadores propios. Ofreciéndose un total de 31 ayudas para asistir a las siguientes actividades:

- “Translational Genomics in Biomedicine”. En el Centro Esther Koplowitz de la Fundació Clínic. Barcelona 13 y 14 de marzo.
- Curso ONLINE: “MASTER CLASS EN ENFERMEDADES DE DEPÓSITO LISOSOMAL (EDL)”. Organizado por la U752
- “6th Familial Cancer Conference” en el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). Madrid, 5 y 6 de junio.
- “Diseño, Análisis de datos de genotipado e Interpretación de Resultados Estadísticos” en la Escuela Nacional de Salud. Madrid, 12 y 13 de junio.
- “6º Curso de Genética Humana de la Sociedad Española de Genética”. En el Hospital de Sant Pau. Barcelona, 21 de noviembre.

### ORGANIZACIÓN DE LA REUNIÓN ANUAL CIBERER

La VII Reunión Anual CIBERER tuvo lugar en el Euroforum del Escorial de Madrid durante los días 10, 11 y 12 de marzo. Esta reunión plenaria acogió a 190 asistentes, la mayoría de ellos, investigadores de grupos CIBERER. La Reunión Anual constituye, para un centro en red como CIBERER, una oportunidad única para el encuentro de sus investigadores, el conocimiento de los últimos avances y la presentación de nuevas acciones.

La reunión sirvió de foro de presentación y debate de los avances de las diferentes líneas de investigación de los grupos CIBERER. Reflejando las actuaciones de los 7 Programas de Investigación CIBERER, además de las actividades de sus plataformas y programas horizontales de soporte a la actividad científica. En las ponencias se primó la participación de investigadores en formación, con un destacado papel de los contratados e investigadores adscritos junior.

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

## PROGRAMA DE COMUNICACIÓN

Con su Plan de Comunicación, CIBERER presenta de forma continua a la sociedad el trabajo de los grupos de investigación, sus proyectos, las enfermedades en las que investigan y el nuevo conocimiento generado. Los afectados y las asociaciones de ERs son el público objetivo principal de estas acciones de comunicación. Para las actividades divulgativas, el CIBERER, que cuenta con el apoyo de la Unidad de Comunicación CIBER y del colaborador Miquel Calvet, mantiene un contacto continuado con los medios de comunicación, elabora un boletín científico y un boletín social, gestiona la cuenta de Twitter y actualiza la web del CIBERER. CIBERER también se ha acercado directamente a los afectados y sus familias con la organización periódica de jornadas o con su presencia en foros científicos, institucionales y sociales relacionados con las ERs. El Plan de Comunicación de CIBERER está dividido en dos grandes líneas de actuación, el Servicio de Comunicación Interna y el Servicio de Comunicación Externa.

### Servicio de comunicación interna

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

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

También cabe resaltar la elaboración del **Boletín Electrónico** de CIBERER, una publicación de gran efectividad para, por un lado, divulgar la investigación en ERs realizada en CIBERER y por otro, hacer llegar, a los investigadores contratados y adscritos a nuestra Institución, toda la información de interés sobre ERs. Así, durante el 2014, se ha contribuido a mejorar el conocimiento entre los diferentes grupos de investigación de CIBERER y a estrechar sus lazos de colaboración científica.

### ACTIVIDADES MÁS DESTACADAS QUE SE REALIZARON EN 2014:

- El Boletín Electrónico con el que se ha trasladado periódicamente la actividad de CIBERER a los investigadores vinculados y también a responsables externos interesados en ERs. En 2014, se enviaron 8 boletines electrónicos.
- Servicios a través de la web, de comunicación de eventos y oportunidades de financiación para investigar sobre ERs: se han actualizado diariamente todas las noticias y eventos de interés para los grupos de investigación.

### Servicio de comunicación externa

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

CIBERER ha utilizado diversos medios para este fin. El Departamento de Comunicación ha actuado como **gabinete de prensa**, realizando campañas de difusión destinadas a los medios y atendiendo a los profesionales de la información. Además, CIBERER ha organizado **eventos de difusión** y ha actualizado diariamente su **página web** para convertirla en una plataforma efectiva de comunicación tanto a nivel externo como interno. También ha enviado periódicamente el **Boletín Social**, publicación electrónica con

la que ha hecho llegar toda la información sobre CIBERER y la investigación en ERs a los afectados, las asociaciones que los representan y a todo aquél que esté interesado en este campo. CIBERER tiene también una cuenta activa en la **red social Twitter**, con la que interactúa con los investigadores, los afectados y el resto de grupos de interés en las ERs.

#### LAS ACTIVIDADES MÁS DESTACADAS QUE SE REALIZARON EN 2014 FUERON:

- Organización de la **VI Jornada “Investigar es avanzar”** para la difusión de la actividad investigadora de CIBERER en el marco del Día de las ERs. El acto se organizó en febrero en Valencia.
- Actualización diaria de la web del CIBERER: durante 2014, la web fue visitada por 115.445 usuarios.
- En 2014, CIBERER tuvo 864 impactos en los medios de comunicación. Este indicador muestra claramente que se ha convertido en una referencia social en el ámbito de la investigación en Enfermedades Raras.
- Boletín Social: se enviaron 6 boletines sociales en 2014.
- Difusión de los eventos, de la investigación y actividades del centro al exterior con la realización de las campañas de prensa y la labor de atención continuada a los medios de comunicación como gabinete de comunicación. A lo largo del 2014, se desarrollaron 6 campañas de prensa.
- Representación del CIBERER en las jornadas de las asociaciones de pacientes.
- CIBERER participó además en la actividad TapaConCiencia organizada en el marco de la Semana de la Ciencia, en la que 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. El Dr. Víctor Martínez González-U753 presentó ante 250 personas el CIBERER Exome Server, un proyecto para determinar nuevos genes para ERs. El acto fue recogido por más de 20 medios generales y especializados.
- Estadísticas de Twitter de la cuenta del CIBERER:

	Enero 2014	Diciembre 2014
Actualizaciones	1590	2437
Seguidores	1447	2626
Klout (nivel influencia, valores entre 1 y 100)	48	55

## Apariciones en los medios de comunicación

#### IMPACTOS EN MEDIOS MÁS DESTACADOS DURANTE 2014:

Fecha	Titular/ Tema Abordado	Miembro CIBERER Citado	Nº Impactos
03/11/2014	El Síndrome de Lowe, una patología ultra rara de la que solo se conocen 20 casos en España	Mercedes Serrano -U703	74
31/12/2014	En marcha la primera base de datos que recoge mutaciones genéticas de los españoles	CIBERER	31

07/02/2014	Identifican el mecanismo patogénico de la enfermedad de Lafora	Santiago Rodríguez de Córdoba-U738	29
27/10/2014	Síndrome de sobrecrecimiento causado por el gen RNF125	Pablo Lampunzina-U753	27
15/10/2014	Ciudad Real acogerá el nuevo centro UCLM-bq de fabricación de software	CIBERER	26

## Actividades de difusión de CIBERER hacia el afectado y la sociedad

El evento específico en el que CIBERER se dirige a los afectados y a la sociedad en general de forma más colectiva es la celebración **Día de las Enfermedades Raras**, con el lema **“Investigar es avanzar”**. Esta edición de 2014, tuvo lugar en el Centro de Investigación Príncipe Felipe de Valencia. Investigadores del CIBERER pusieron en valor la gran importancia de los registros en enfermedades raras en los que están participando a nivel europeo-concretamente en enfermedades raras metabólicas-, presentaron un modelo de investigación en ERs que beneficia a una enfermedad tan prevalente como la sepsis, y además se expusieron los beneficios de la colaboración entre investigadores y afectados en los casos del síndrome de Cushing y el síndrome de Williams. Además, la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) presentó sus actividades solidarias y también su colaboración con la Universitat de València. Finalmente, se presentó el documental **“Raras pero no invisibles”**, creado para divulgar la investigación española en este tipo de patologías.

La actividad investigadora que se realiza en CIBERER llega a la sociedad a través de eventos que organizan las propias asociaciones de ER o bien los grupos CIBERER trabajando codo con codo con éstas, entre otras actividades cabe destacar:

- La Asociación de Ayuda a Personas con Albinismo (ALBA) organizó los **“2nd European Days of Albinism”** en Valencia los días 5 y 6 de abril. Este encuentro colaboró la U756 CIBERER que lidera el Dr. Lluís Montoliu.
- La nutricionista Cristina Montserrat y la Dra. Maria Forga, del Hospital Clínic de Barcelona y del Grupo de Trabajo de Enfermedades Metabólicas del Adulto, junto con el HSJD y el CIBERER, organizaron la 1ª Edición del **Taller de cocina para jóvenes y adultos que requieren una dieta con restricción de proteínas** el 27 de septiembre, que además contó con la colaboración de la Asociación Catalana de Fenilcetonuria y Trastornos Metabólicos Hereditarios.
- CIBERER colaboró en la organización de la **Reunión de Familiar con Síndrome de Williams** a través del Dr. Jordi Rosell, líder del Grupo Clínico Vinculado al CIBERER, en el Hospital Son Espases de Palma de Mallorca. En el encuentro, que tuvo lugar el 15 de noviembre participó el Dr. Luis Pérez Jurado (U735).
- Los Dres. Laura Audí y Diego Yeste-U712 participaron en el **XIV Encuentro GrApSIA** celebrado el 22 de noviembre en Barcelona, que organizó esta asociación que da apoyo a jóvenes y adultos con Síndrome de Insensibilidad a los Andrógenos (SIA) y otros síndromes relacionados.
- La **Asociación Española de Afectados por Acromegalia celebró su IV Encuentro Nacional** los días 13 y 14 de diciembre en Madrid y que también contó con la colaboración del CIBERER. En este evento, participaron las Dras. Susan Webb y Eugenia Resmini, ambas de la U747.

### Servicio de atención a consultas por parte de afectados y profesionales

CIBERER y Orphanet reciben un gran número de consultas a las que se trata de dar respuesta con el fin de orientar a los pacientes hacia la búsqueda de posibles soluciones a las cuestiones que plantean. Se cuenta con la incalculable ayuda de los investigadores y clínicos del CIBERER así como con los miembros del Comité Científico de Orphanet y con el Servicio de Información y Orientación al Paciente, SIO, de FEDER.

En 2014 se recibieron un total de 138 consultas, la mitad de ellas llegaron a través de la página web de Orphanet y aproximadamente un tercio del total procedían de afectados de países de América central y América del sur.

### Campañas de micromecenazgo

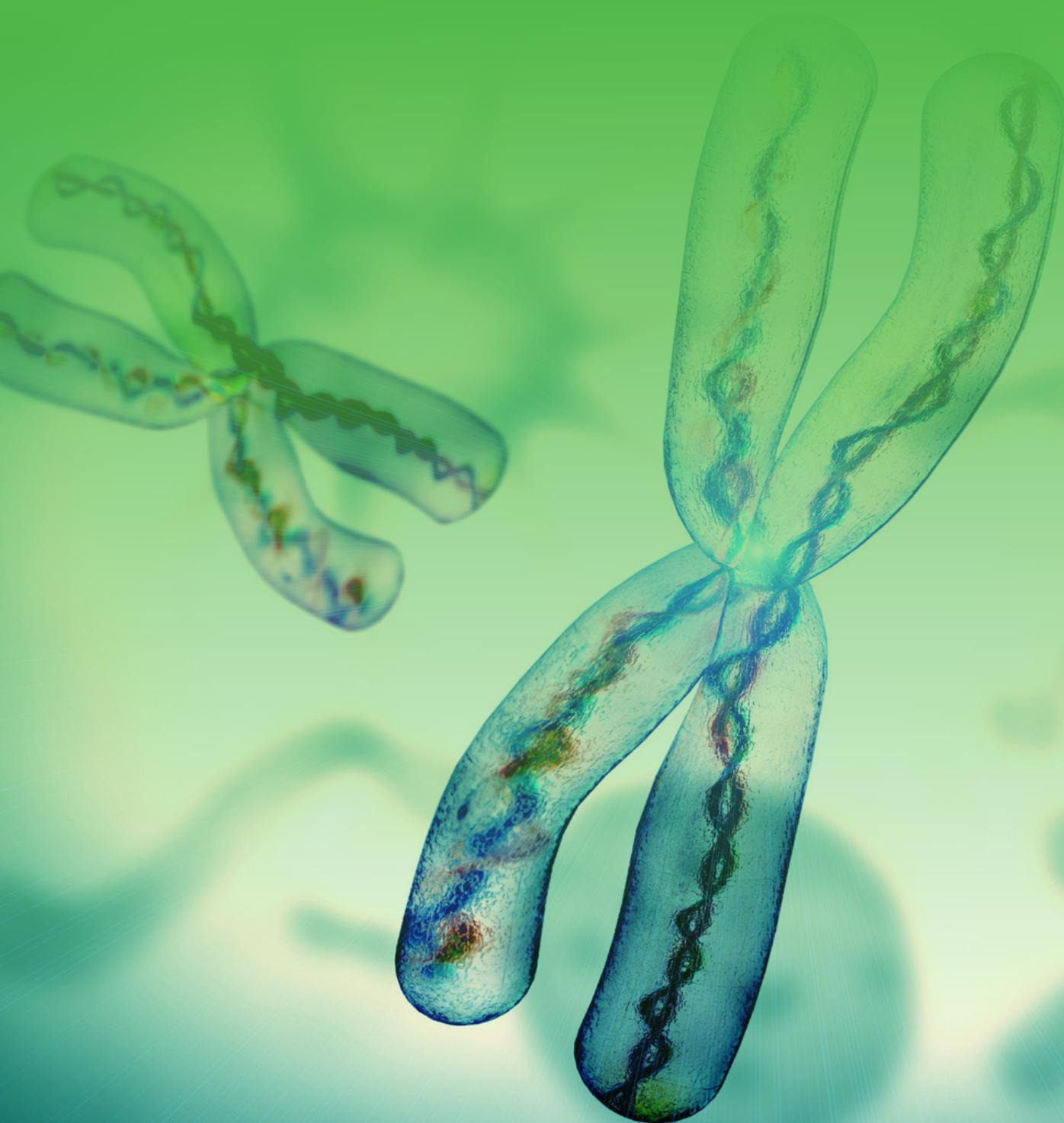
No hay duda de que en los últimos años hemos vivido una explosión de información sobre la existencia de las enfermedades raras y el caso omiso que se les estaba dando a los afectados y sus familias. Afortunadamente, y aunque aun queda mucho camino por recorrer, asistimos hoy en día, a un aumento creciente de la concienciación social, científica y política de la necesidad y la importancia de investigar las ER y de apoyar, dar respuestas y soluciones a los afectados por estas patologías.

Las asociaciones de pacientes con ER han conseguido, dando a conocer su realidad, concienciar a la sociedad e involucrarla en su causa. Varios son los proyectos de investigación que se han financiado o cofinanciado con iniciativas de micromecenazgo que los afectados por enfermedades raras han liderado conjuntamente con investigadores CIBERER en 2014:

- A través de la **Plataforma Precipita** puesta en marcha por la FECYT:
  - la Dra. Montserrat Milà -U726 puso en marcha una campaña de micromecenazgo para una investigación que tiene por objetivo evaluar los costes y la viabilidad del cribado neonatal del Síndrome X Frágil. Con las nuevas tecnologías, se pueden aprovechar las muestras de sangre tomadas a los recién nacidos con el cribado neonatal actual para identificar a aquellos que están afectados por el síndrome X frágil, que es la causa más común de discapacidad intelectual familiar.
  - el Dr. Santiago Rodríguez de Córdoba-U738 CIBERER para un proyecto de desarrollo de fármacos para el síndrome hemolítico urémico atípico
  - la Dra. Mercedes Serrano- U703 para la realización de vídeos formativos sobre ER para familias y afectados
  - la Dra. Cristina Fillat-U716 para la creación de un videojuego para la estimulación cognitiva de personas con discapacidad intelectual
  - el Dr. Daniel Grinberg- U720 para poder investigar en la identificación del gen responsable de el síndrome de Opitz C
- El reto solidario #ultratorozos a favor de la investigación dirigen las doctoras Mercedes Serrano y Belén Pérez ambas de la U703. El atleta Lisandro Caravaca recorrió 100 km por la zona de los Montes Torozos con el fin de recaudar fondos para la investigación biomédica sobre el síndrome de Lowe, el síndrome de CDG y las enfermedades neurodegenerativas con acúmulo de hierro cerebral.



## 4. PLATAFORMAS





## Orphanet

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

En la actualidad, el portal Orphanet, como base de datos de referencia en Europa para ERs y MMHH, reúne información sobre 9.539 enfermedades, 6.675 consultas especializadas en patologías de baja prevalencia, 2.671 asociaciones de pacientes, 15.941 profesionales de la salud y 1.699 laboratorios de 39 países. Presenta una media de 45.000 visitantes diarios.

En 2014, el equipo español contó con una gestora del proyecto, la Dra. Corrochano y una documentalista científica, M<sup>a</sup> Elena Mateo. El Comité Científico de Orphanet-España, encargado de validar gran parte de la información generada en España, cuenta actualmente con 60 expertos, integrados en 31 áreas médicas diferentes, tras la integración durante 2014 del área de Enfermedades Infecciosas. Se puede consultar el listado completo de miembros del Comité Científico español en el siguiente enlace:

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

Las actividades realizadas en 2014 por la Plataforma Orphanet fueron:

### RECOGIDA Y ACTUALIZACIÓN DE DATOS:

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

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

Tras el proceso de recogida y actualización de datos a lo largo de 2014, el total de actividades españolas recogidas en la base de datos de Orphanet es el siguiente:

### Total de actividades españolas en 2014

Consultas clínicas especializadas	395
Asociaciones de pacientes	265
Test diagnósticos	7141
Ensayos clínicos	844
Proyectos de investigación	428
Registros / Biobancos	68

### TRADUCCIONES:

Se han traducido al español e incorporado a la página web un total de 286 resúmenes de enfermedades y 722 nombres de nuevas ERs, junto con la modificación de otros 2.882 nombres de ERs ya recogidas en la base de datos.

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

### FOMENTO DE LA PARTICIPACIÓN ACTIVA DEL COMITÉ CIENTÍFICO (CC)

Durante 2014 se ha involucrado a los miembros del CC en distintas tareas, tales como la revisión de resúmenes de enfermedades, de guías clínicas propias de Orphanet y externas y de los directorios de centros expertos, así como en la respuesta a consultas de pacientes. Además, miembros del CC han colaborado como revisores externos en la validación de guías elaboradas por el CIBERER.

### FOMENTO DEL PLAN DE COMUNICACIÓN Y DIFUSIÓN:

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

- Centro de Referencia Estatal de Atención a Personas con Enfermedades Raras y sus Familias de Burgos (Creer)
  - Contribución al boletín del CREER con la publicación de un artículo de presentación del portal Orphanet y de las actividades de Orphanet-España (nº 43, abril 2014). ([http://www.creenfermedadesraras.es/creer\\_01/documentacion/boletindigitalcreer/ano\\_2014/news\\_abril/profesionales\\_abril/index.htm](http://www.creenfermedadesraras.es/creer_01/documentacion/boletindigitalcreer/ano_2014/news_abril/profesionales_abril/index.htm))
  - Asistencia a la Jornada “Actualización de Recursos de Atención en Enfermedades Raras” (24 de junio de 2014).
- El personal de Orphanet- España atiende, junto a los gestores de CIBERER, las consultas formuladas por personas afectadas por ERs, derivándolas a los distintos expertos del Comité Científico de Orphanet en función de la patología de que se trate.
- Contribuciones al boletín Orphanews Europe.
- Mantenimiento de la Web de Orphanet España:

La página web de Orphanet-España, realizada por el equipo español de documentalistas y donde se recoge la actualidad, los eventos y la documentación de Orphanet relevantes a nivel nacional, publicó aproximadamente 100 noticias a lo largo de 2014. En colaboración con asociaciones de pacientes, publicitó los eventos sobre ER en España, en especial los realizados en relación con el Día de las ERs. También dio acceso a documentos en español sobre estas enfermedades, como las diversas guías recogidas en “La Enciclopedia de Orphanet-España” o recursos documentales específicos para ofrecer un apoyo social, educativo y sanitario a los afectados por ERs en España, recopilados en la sección “Otros recursos”.

En colaboración con el gabinete de comunicación del CIBERER, las noticias publicadas en la web de Orphanet-España potencian su visibilidad a través de su servicio de Twitter. Además, aquellas más destacadas que tratan sobre el propio portal Orphanet se publican en el sitio web del CIBERER y en su boletín institucional.

## FOMENTO DE LOS RECURSOS COMPARTIDOS ENTRE CIBERER-ORPHANET, TRABAJANDO PARA QUE LA RELACIÓN ENTRE AMBAS INSTITUCIONES CONSTITUYA UN VALOR AÑADIDO PARA SUS RESPECTIVOS PROYECTOS.

Durante 2014:

- Se ha revisado y actualizado el listado de enfermedades raras con las que trabaja CIBERER.
- Se ha colaborado con el Servicio de Atención a los Pacientes en la gestión de consultas y solicitud de información por parte de los afectados.
- Se ha colaborado con los gestores del CIBERER en la elaboración de propuestas de proyectos en los que la plataforma Orphanet está implicada.
- Los Programas de Investigación del CIBERER han colaborado con Orphanet de diversas formas:
  - Actualizando la información de la base de datos del CIBERER que posteriormente ha sido volcada en Orphanet.
  - Colaboración como miembros del Comité Científico de Orphanet-España, participando en la validación de traducciones, guías externas y del directorio de recursos expertos incluidos en Orphanet.



### CIBERER Biobank

En 2014, el CIBERER Biobank contó con una coordinadora, la Dra. Corrochano y un responsable del laboratorio, el Dr. Salvador Martí. Las actividades llevadas a cabo por el CIBERER Biobank han estado alineadas con los objetivos estratégicos recogidos en el Plan de Acción 2014 y encaminadas a fomentar el buen funcionamiento de la plataforma. En líneas generales cabe destacar los siguientes puntos:

- Se han implantado nuevas técnicas de procesamiento de muestras así como la puesta a punto de servicios externos. Durante esta anualidad se ha fomentado la participación del Biobanco en varios proyectos, tanto nacionales como internacionales.
- Se ha dado continuidad a la prestación de servicios a investigadores CIBERER.
- La labor del Biobanco ha sido difundida en diversos foros nacionales e internacionales.

En cuanto a los objetivos del Biobanco definidos en el Plan de Acción 2014, se destaca:

#### OBJETIVO 1: PROVEER AL BIOBANCO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS

El biobanco continúa recibiendo muestras procedentes de distintos servicios hospitalarios de centros tales como el H.U. La Fe de Valencia, el H. La Paz de Madrid, el H. Clinic de Barcelona, la Fundación Jiménez-Díaz de Madrid, el H. de Bellvitge de Barcelona o el H. Virgen del Rocío de Sevilla.

Al margen de las muestras externas, distintos grupos CIBERER expresaron en los Planes de Acción de sus Pdl, su interés por colaborar con el Biobanco. Ese interés se ha traducido tanto en la remisión de muestras como en la solicitud de servicios.

El número total de muestras recogidas a finales de 2014 es de 301, correspondiendo con 33 patologías diferentes. Se puede consultar el catálogo de material biológico disponible en la página web del Biobanco: <http://www.ciberer-biobank.es>.

## OBJETIVO 2: FOMENTAR UN PLAN DE ALIANZAS ESTRATÉGICAS Y DIFUSIÓN

El CIBERER Biobank mantiene las siguientes colaboraciones:

- Miembro de la Red Valenciana de Biobancos (RVB) desde 2010, participando activamente en los distintos grupos de trabajo constituidos.
- Convenio Marco de Colaboración con el Centro Superior de Investigación en Salud Pública-FISABIO, de la Generalitat Valenciana, suscrito en el 2009 con el objeto de establecer un marco de actuación que promueva la colaboración en actividades de investigación científica y desarrollo tecnológico, y de formación de personal.
- Convenio marco con el Banco Nacional de ADN con el fin de cooperar en la creación y desarrollo del CIBERER Biobank y la ejecución de proyectos y programas de investigación a realizar conjuntamente. En vigor desde el 2008.
- Convenio con Sistemas Genómicos desde 2012 para la remisión de muestras de ER al CIBERER Biobank procedentes de las clínicas de Sistemas Genómicos.
- Miembro del grupo de trabajo de Derivados Hemáticos de la Red Nacional de Biobancos desde 2010.
- 'Associated Partner' en el proyecto RD-Connect del 7PM (HEALTH.2012.2.1.1-1-C: databases, biobanks and clinical bio-informatics hub for rare diseases) coordinado por H. Lochmüller, de Newcastle University.
- Convenio con la Fundación FEDER mediante el cual el biobanco ha recibido fondos para la contratación de personal técnico de apoyo al desarrollo de la técnica de generación de iPS humanas.

### Acciones de difusión de la actividad del Biobanco

El nº de jornadas/reuniones en las que ha participado el biobanco en 2014 llevando a cabo labores de difusión han sido 5: Jornada 'Investigar es Avanzar', VII Reunión Anual CIBERER, III Reunión Científica del TREAT-CMT, Curso de introducción a los biobancos en el H. La Fe y V Congreso Nacional de Biobancos.

## OBJETIVO 3: GENERAR UN VALOR AÑADIDO PARA LOS GRUPOS CIBERER.

Los grupos CIBERER valoran la importancia de contar con una plataforma como la que representa el Biobanco dentro de la red. Durante 2014 se han recibido varias expresiones de interés por parte de grupos CIBERER, entre ellas:

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

- **Grupo U760 Dr. V. L. Ruiz.**- Colaboración para la inmortalización de líneas celulares de pacientes con distintas patologías.
- Además, en el marco del proyecto TREAT-CMT, el Biobanco mantiene colaboraciones con las siguientes unidades del CIBERER: U732, U755, U733, U713, U743.
- Asimismo, el Biobanco participa en otros proyectos CIBERER brindando apoyo logístico y técnico (ver Objetivo 4).

### Prestación de Servicios

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

Durante 2014 se han recibido 19 solicitudes de grupos CIBERER.

### OBJETIVO 4: FOMENTAR Y APOYAR NUEVAS LÍNEAS DE ACCIÓN EN ERS

#### Participación en proyectos:

Durante 2014, el Biobanco ha mantenido las colaboraciones iniciadas en años anteriores y ha iniciado otras nuevas:

- FP7 HEALTH 2012-INNOVATION: **RD-Connect**: An integrated platform connecting registries, biobanks and clinical bioinformatics for RD. El biobanco participa como Associated Partner.
- Translational Research, Experimental Medicine and Therapeutics on Charcot Marie Tooth, **TREAT-CMT**. International Rare Diseases Research Consortium (IRDIRC). En el marco de este proyecto, el biobanco ha procesado unas 150 muestras y cedido 100 de ellas.
- Participación, junto con la U730 de CIBERER (Dra. V. Nunes), en un proyecto internacional (grupos europeos y norteamericanos) para el estudio del **Síndrome de Wolfram**. En el marco del mismo, se pretende obtener muestras de ADN, ARN y líneas celulares inmortalizadas (aproximadamente 30 pacientes). CIBERER Biobank se encargará del procesamiento, almacenamiento y custodia de estas muestras.
- Influencia de factores epigenéticos en el desarrollo de la **Escoliosis Idiopática del Adolescente**. Dr. J.L. García Giménez (U733). Convocatoria de Becas 2012 de la Fundación Mapfre.
- **AMER – Acción Multidisciplinar en Enfermedades Raras y Medicina Personalizada**. Proyecto de I+D del Programa FEDER-INNTERCONECTA. 2012-014. El Biobanco participa en el PT2: Registros de pacientes, biobancos y gestión del conocimiento. En este paquete de trabajo, el biobanco presta asesoramiento en relación al desarrollo de procedimientos estandarizados, manejo de muestras y problemas de bioética derivados de este tipo de actividades.
- **Spanish Exomes Project**, SPANEX. Proyecto financiado con fondos del CIBERER en el que participan 9 grupos de investigación CIBERER y el CIBERER Biobank. 2014-2016. El Biobanco presta apoyo logístico al proyecto para la recogida y almacenamiento de muestras, además de asesoramiento en aspectos ético/legales de las colecciones de muestras biológicas humanas.
- **Desarrollo y validación de posibles biomarcadores y dianas terapéuticas para la ataxia de Friedreich**. Convocatoria ACCI de proyectos intramurales del CIBERER. IP: Dr. Javier Díaz-Nido-U748. Grupos participantes: U732 y U733. El Biobanco colabora mediante la cesión de muestras y asesoramiento en aspectos ético/legales del proyecto.



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

El Servicio de fenotipado de animales de laboratorio en red (SEFALer) tiene como objetivo principal la **caracterización del fenotipo de modelos animales de Enfermedades Raras**, como herramienta fundamental para el estudio de la fisiopatología, la comprensión de los mecanismos moleculares subyacentes, la identificación de criterios diagnósticos y la evaluación y refinamiento de nuevas terapias.

SEFALer es un servicio coordinado por CIBERER, a través de varios de sus grupos de investigación, que proporciona un apoyo importante a la actividad investigadora de las unidades CIBERER.

Se detallan a continuación las actividades realizadas durante 2014 en base a los objetivos propuestos para la anualidad, en cada uno de los apartados:

### OBJETIVO1. AUMENTAR LA OFERTA DE FENOTIPADO Y LA ACTIVIDAD DE SEFALER.

Durante el año 2014 se ha aumentado la oferta de servicios SEFALer con las siguientes propuestas:

- **Unidad SEFALer F1-** Dra. Isabel Varela-U761: ha implementado un método de recuento de células ciliadas de oído interno por técnicas estereológicas, técnicas de abordaje quirúrgico para la determinación del potencial endococlear en modelo murinos y un panel de pruebas de fenotipado vestibular. Se está desarrollando un modelo de exposición a ruido en rata, así como técnicas quirúrgicas para la administración local de fármacos en el oído interno.
- **Unidad SEFALer F3-** Dra. Cristina Fillat y Dra. Mara Dierssen-U716: ha incorporado en su oferta sistemas de análisis longitudinal para el análisis de la evolución de la ingesta, la actividad vertical y la posición actual del animal. Ello permite un estudio a largo plazo en el que se muestran en tiempo real estas variables durante el proceso de adquisición de datos. Además ha incorporado técnicas electrofisiológicas (LTP) y técnicas de inyección intracraneal y ha desarrollado modelos de estudio de comportamiento compulsivo, estudios de consumo de drogas y modelado computacional.
- **Unidad SEFALer F4-** Dra. Consuelo González Manchón U734: ha implantado métodos para el análisis de los distintos componentes celulares sanguíneos y ensayos específicos para la evaluación de la hemostasia en modelos animales, proporcionando herramientas para conocer el estado de las vías de coagulación así como la evaluación de la agregación plaquetaria y trombogénesis in vivo. Además está llevando a cabo la optimización de ensayos in vitro de tubulogénesis, lo que permitiría evaluar la capacidad angiogénica de cultivos primarios de células endoteliales provenientes de animales modificados genéticamente. Con esta técnica se puede también evaluar el efecto de agentes inhibidores o potenciadores en la formación de vasos sanguíneos, así como el estudio de la transducción de señales y remodelación del citoesqueleto de las células endoteliales de los animales de estudio.

Puede consultarse la oferta completa de servicios de cada una de las unidades SEFALer en

[www.ciberer.es/sefaler](http://www.ciberer.es/sefaler)

Entre los numerosos ensayos de fenotipado funcional realizados por las unidades SEFARLer para diferentes unidades CIBERER, así como para otros CIBER-RETICS y grupos de investigación extra-CIBERER, se puede destacar:

- evaluación y diagnóstico histopatológico dentro de ensayos preclínicos de nuevas terapias para la hiperoxaluria primaria (ver apartado proyectos).
- diversos estudios de fenotipado neuroconductual en modelos murinos:
  - para la enfermedad de Niemann-Pick tipo C, para el laboratorio del Dr. Daniel Grinberg-U730
  - modelos knockout de ratón para los genes PPAR $\alpha$ , abcd1 y abcd2 (KO abcd1, KO PPAR $\alpha$ , - doble KO abcd1abcd2, triple KO abcd1abcd2PPAR $\alpha$ )
  - un modelo knockout de ratón para el gen SIRT2 (KO SIRT2)
  - modelo William Beurens para los Drs Luis Perez-Jurado y Victoria Campuzano ambos de la U735
- ensayos funcionales de plaquetas de enfermos con síndromes hemorrágicos para analizar el papel de la endoglina en la interacción plaqueta-endotelio para el grupo del Dr. Carmelo Bernabéu-U707
- ensayos realizados para varios investigadores IDIBELL (no CIBERE) en modelos murinos de ER:
  - modelo de X-adrenoleukodystrophy (ratones dobles knockout para los genes Abcd1 y Abcd2)
  - modelo de ratón del síndrome de Rett, en colaboración con el Dr. Manel Esteller del Cancer Epigenetics and Biology Program (PEBC)
  - mdx dystrophic mice para el estudio del fenotipo invasivo y metastático de tumores, en colaboración con Dra. Roser López-Aleman.

#### OBJETIVO 2.- MEJORAR LA COMUNICACIÓN Y COORDINACIÓN DE LAS UNIDADES SEFALER.

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

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

#### OBJETIVO 3.- MEJORAR LAS RELACIONES CON OTROS GRUPOS CIBER O RETICS

Durante el año 2014 se ha mantenido la relación con grupos y servicios de apoyo a la investigación externos al CIBERER, pertenecientes a otros CIBER o RETICS que realizan actividades de fenotipado de modelos animales, con el fin de establecer a medio plazo una red nacional de fenotipado de modelos animales, en particular de enfermedades raras. El mayor reto próximamente será integrar nuevos nodos en la nueva estructura CIBER de la cual forma parte CIBERER.

#### OBJETIVO 4.- MEJORAR LA VISIBILIDAD DE LA ACTIVIDAD SEFALER.

Durante el año 2014 se ha mantenido **actualizada la página web** de SEFALER con noticias mensuales e información útil para los investigadores CIBERER. Además se ha incluido en la zona de "información destacada" del portal CIBERER la actividad relevante del Servicio (publicaciones, organización de cursos de formación, participación en eventos, etc.). Se puede afirmar que el conocimiento de las unidades CIBERER acerca de la actividad y oferta del SEFALER ha aumentado sensiblemente durante esta anualidad. Reflejo de ello es el incremento de peticiones de ensayos por parte de investigadores CIBERER.

Por otro lado, se ha mantenido una **presencia continua en los diferentes foros científicos** y asociaciones relacionadas con la experimentación animal, modelos animales, investigación biomédica, investigación en enfermedades raras, etc.

Parte del fruto de esta visibilidad de la plataforma y las nuevas relaciones que van creando las unidades SEFALER con otros grupos y centros de investigación, y sobre la base, obviamente, de su experiencia y la alta calidad científica de sus investigadores, la implicación de SEFALER en importantes proyectos de investigación,

en redes internacionales y en ensayos preclínicos y clínicos nacionales e internacionales es cada vez mas notoria. Así en 2014 se puede destacar:

- **Unidad SEFALer F1-** Dra. Isabel Varela-U761: Coordina el proyecto Marie Curie "TARGEAR", enfocado en el estudio de la hipoacusia combinando investigación básica con actividades de transferencia y traslación de resultados así como actividades de formación para investigadores jóvenes.
- **Unidad SEFALer F2-** Dr. Eduardo Salido-U740. Colabora en tres proyectos, aportando su experiencia en diagnóstico histopatológico. Colabora con el grupo Dr. Juan Antonio Bueren-U710 en el proyecto "Evaluación de estudios de terapia celular basada en hepatocitos derivados de células iPS". Los otros dos son ensayos preclínicos para valorar nuevas terapias para la hiperoxaluria primaria.
- **Unidad SEFALer F3-** Dra. Cristina Fillat y Dra. Mara Dierssen-U716: Participa en un proyecto europeo de fenotipado de trastornos obsesivo-compulsivos y en un ensayo clínico: "Use of epigallocatechin gallate in modulating Dyrk1A and APP and assess its impact on the cognitive performance in patients with Down syndrome".
- **Unidad SEFALer F4-** Dra. Consuelo González Manchón U734: Participa en varios proyectos nacionales así como de fundaciones privadas para el estudio de enfermedades raras de origen hematológico.
- **Unidad SEFALer F5-** Dra. Aurora Pujol Onofre-U759: Participa en varios proyectos nacionales, europeos y de fundaciones privadas: "Pharmacological strategies targeting mitochondria for adrenoleukodystrophy", "Advanced chemical technologies and predictive experimental models leading to new treatments against rare diseases", "Phase II international, multicentric clinical trial with MD1003 for adrenomyeloneuropathy patients" y "Mechanism of action of MD1003 in mouse and cellular models of adrenoleukodystrophy"; "Pharmacological strategies for myelin regeneration and axon protection in X-ALD" o "Functional proteomics approach towards deciphering molecular pathology of adrenomyeloneuropathy", entre otros.  
Además participa en un ensayo clínico Fase II con el fármaco huérfano pioglitazone (designación obtenida en enero de 2014) y en un ensayo clínico internacional y multicéntrico.
- **Unidad SEFALer F6-** Dr. Lluís Montoliu-U756: Participa y coordina el proyecto de la Comunidad de Madrid Visionanimal-CM, dirigido a la generación y estudio de modelos animales para el estudio de enfermedades de la visión.

#### OBJETIVO 5.- MANTENER Y AMPLIAR LAS ACTIVIDADES DE ASESORÍA E INFORMACIÓN.

El portal SEFALer es una herramienta fundamental para la red. En 2014 y con la colaboración de los gestores del CIBERER se ha **mantenido y actualizado periódicamente** el apartado de "Noticias" y "Cursos, Congresos y Jornadas" con información de interés sobre fenotipado. También se han incorporado a la página web las presentaciones de los cursos de formación organizados por SEFALer.

Además, se han atendido las **consultas de investigadores** CIBERER y externos a CIBERER relacionadas con el fenotipado de modelos animales, fundamentalmente vía contacto directo por teléfono y a través de su correo electrónico [sefaler@ciberer.es](mailto:sefaler@ciberer.es). Así por ejemplo se ha asesorado sobre optimización de protocolos para la extracción de sangre, obtención de plaquetas de ratones, y ensayos de agregación plaquetaria mediante citometría de flujo al grupo del Dr. José González Castaño del CIBERned.

#### OBJETIVO 6.- MANTENER Y MEJORAR EL PLAN DE FORMACIÓN.

SEFALer continúa con la realización de, al menos, un curso anual cuyo contenido esté relacionado con el fenotipado de modelos animales. En noviembre de 2014 se celebró con éxito la V edición del curso de "Fenotipado de modelos animales", en la que participaron varias unidades SEFALer.

## Plataforma de Bioinformática para las Enfermedades Raras (BIER)

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

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

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

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

Finalmente la peculiaridad de las ER: la disponibilidad de pocas muestras en un escenario genómico requiere del desarrollo de metodologías de análisis y de herramientas bioinformáticas específicas, no disponibles en la bioinformática convencional.

En este sentido las acciones 2014 que ha ido desarrollando la plataforma han sido:

### OBJETIVO 1: DAR VISIBILIDAD A BIER, TANTO DENTRO DE CIBERER COMO FUERA:

- Mantenimiento de la página web específica informativa con las herramientas de análisis disponibles.
- Lanzamiento de una herramienta de filtrado de variantes genómicas, BIERapp: <http://bierapp.babelomics.org/> Una aplicación interactiva para priorizar los genes candidatos en estudios de secuenciación de exoma completo.
- Se mantuvo el sistema que facilita y posibilita el soporte a grupos, principalmente basado en un esquema colaborativo, dentro de las posibilidades del BIER.

### OBJETIVO 2: APOYAR EL TRABAJO DE CIBERER EN CAMPOS ESTRATÉGICOS DE ALTO NIVEL COMPETITIVO:

- Se dio apoyo al análisis de los datos de ultrasecuenciación provenientes del CNAG y del MGP de la iniciativa de proyectos de análisis genómicos de familias promovido desde CIBERER
- Se prestó apoyo más específico en los casos requeridos: apoyo a distintos niveles, desde el procesamiento primario de los datos hasta la aplicación de técnicas más sofisticadas con potencial predictivo de función y localización de dianas, como por ejemplo la aplicación de distintos métodos de predicción funcional y otros basados en minería de redes de interacción.

- Para algunos proyectos se realizaron genotipados a gran escala, transcriptómica con microarrays o RNA-seq, análisis de proteomas y su proyección sobre interactomas, etc.

### OBJETIVO 3: GENERAR UN VALOR AÑADIDO FOMENTANDO COLABORACIONES ENTRE GRUPOS DEL CIBERER.

Este objetivo contempla la colaboración con grupos de investigación del CIBERER para el desarrollo conjunto de proyectos de investigación tanto intramurales como de otros tipos.

Dentro de las colaboraciones realizadas con los grupos CIBERER se diferencian varios niveles de ayudas realizados a lo largo de 2014:

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

Se ha reforzado la interacción con Orphanet facilitando que la información contenida en esta base de datos internacional pueda ser usada para complementar información sobre las ERs y sus posibles etiologías, origen genético, interrelación de sintomatología, etc. posibilitando así el estudio de enfermedades de forma integrativa. Por otra parte, muchas de las herramientas de análisis podrían ser a su vez implementadas en Orphanet. Por el momento esta interrelación es aún incipiente.

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

- The role of the interactome in the maintenance of deleterious variability in human populations. GARCIA-ALONSO L, JIMÉNEZ-ALMAZÁN J, CARBONELL-CABALLERO J, VELA-BOZA A, SANTOYO-LÓPEZ J, ANTIÑOLO G, DOPAZO J. *Mol Syst Biol*. 2014 Sep 26;10:752. doi: 10.15252/msb.20145222.
- Acceleration of short and long DNA read mapping without loss of accuracy using suffix array. TÁRRAGA J, ARNAU V, MARTÍNEZ H, MORENO R, CAZORLA D, SALAVERT-TORRES J, BLANQUER-ESPERT I, DOPAZO J, MEDINA I. *Bioinformatics*. 2014 Dec 1;30(23):3396-8. doi: 10.1093/bioinformatics/btu553. Epub 2014 Aug 20.
- A web tool for the design and management of panels of genes for targeted enrichment and massive sequencing for clinical applications. ALEMÁN A, GARCIA-GARCIA F, MEDINA I, DOPAZO J. *Nucleic Acids Res*. 2014 Jul;42(Web Server issue):W83-7. doi: 10.1093/nar/gku472. Epub 2014 May 26.
- A web-based interactive framework to assist in the prioritization of disease candidate genes in whole-exome sequencing studies. ALEMÁN A, GARCIA-GARCIA F, SALAVERT F, MEDINA I, DOPAZO J. *Nucleic Acids Res*. 2014 Jul;42(Web Server issue):W88-93. doi: 10.1093/nar/gku407. Epub 2014 May 6.
- Combined genetic and high-throughput strategies for molecular diagnosis of inherited retinal dystrophies. DE CASTRO-MIRÓ M, POMARES E, LORÉS-MOTTA L, TONDA R, DOPAZO J, MARFANY G, GONZÁLEZ-DUARTE R. *PLoS One*. 2014 Feb 7;9(2):e88410. doi: 10.1371/journal.pone.0088410. eCollection 2014. Erratum in: *PLoS One*. 2014;9(6):e101641.



## PROTEOmAb

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

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

### SERVICIOS PROTEOMAB:

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

### COLABORACIONES/SERVICIOS PROTEOMAB DESARROLLADOS

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

- Dr. Francesc Palau-U732.-Patología estudiada: Charcot-Marie Tooth.
- Dr. José María Millán-U755.- Patología estudiada: Retinosis Pigmentaria.
- Dra. Lourdes Ruiz Desviat-U746 y Dr. Barry Michel, Clínica Mayo, Rochester, USA. Patología estudiada: Acidemia propiónica.
- Dr. Francesc Cardellach-U722.Patología estudiada: Miositis en todas sus variantes: dermatomiositis, polimiositis y miositis con cuerpos de inclusión.
- Dr. Miguel A. Martín Casanueva-U723.Patología estudiada: Mitocondriopatías por déficit de Complejo I.

## 5. GRUPOS DE INVESTIGACIÓN



## Grupo U701

Programa: Medicina Mitochondrial y Neuromuscular



**Investigador Principal:** Martí Seves, Ramon

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Camara Navarro, Yolanda | Pinos Figueras, Tomas

**ADSCRITOS:** Andreu Periz, Antonio Luis | Brull Cañagueral, Astrid | Carreño Gago, Lidia | García Arumi, Elena | Melia Grimal, María Jesús | Ortega González, Francisco Javier | Torres Torronteras, Javier

### Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- CÁMARA Y, GONZÁLEZ-VIOQUE E, SCARPELLI M, TORRES-TORRONTERAS J, CABALLERO A, HIRANO M, MARTÍ R. Administration of deoxyribonucleosides or inhibition of their catabolism as a pharmacological approach for mitochondrial DNA depletion syndrome. *Hum Mol Genet.* 2014 May 1;23(9):2459-67. doi: 10.1093/hmg/ddt641.
- TORRES-TORRONTERAS J, VISCOMI C, CABRERA-PÉREZ R, CÁMARA Y, DI MEO I, BARQUINERO J, AURICCHIO A, PIZZORNO G, HIRANO M, ZEVIANI M, MARTÍ R. Gene therapy using a liver-targeted AAV vector restores nucleoside and nucleotide homeostasis in a murine model of MNGIE. *Mol Ther.* 2014 May;22(5):901-7. doi: 10.1038/mt.2014.6.
- NOGALES-GADEA G, SANTALLA A, BRULL A, DE LUNA N, LUCÍA A, PINÓS T. The pathogenomics of McArdle disease-genes, enzymes, models, and therapeutic implications. *J Inherit Metab Dis.* 2015 Mar;38(2):221-30. doi: 10.1007/s10545-014-9743-2.
- MESEGUER S, MARTÍNEZ-ZAMORA A, GARCÍA-ARUMÍ E, ANDREU AL, ARMENGOD ME. The ROS-sensitive microRNA-9/9\* controls the expression of mitochondrial tRNA-modifying enzymes and is involved in the molecular mechanism of MELAS syndrome. *Hum Mol Genet.* 2015 Jan 1;24(1):167-84. doi: 10.1093/hmg/ddu427.
- SANTALLA A, NOGALES-GADEA G, ØRTENBLAD N, BRULL A, DE LUNA N, PINÓS T, LUCÍA A. McArdle disease: a unique study model in sports medicine. *Sports Med.* 2014 Nov;44(11):1531-44. doi: 10.1007/s40279-014-0223-5.

## A destacar

En el año 2014 hemos avanzado muy significativamente en nuestras líneas dedicadas a estudiar estrategias terapéuticas para diferentes formas del síndrome de depleción y deleciones del DNA mitocondrial (MDDS). Por una parte, en base a nuestros resultados (Cámara et al, *Hum Mol Genet* 2014), hemos propuesto una nueva terapia para las formas de MDDS causadas por alteraciones en el metabolismo de nucleótidos, consistente en la administración de nucleósidos o en la inhibición de su catabolismo. Por otra parte, hemos demostrado la factibilidad de la terapia génica para el MNGIE mediante el uso de un vector adenoasociado (Torres-Torronteras et al, *Mol Ther* 2014), que mejora, en términos de bioseguridad y eficacia, los resultados que habíamos obtenido anteriormente con otro vector (Torres-Torronteras et al, *Gene Ther* 2011).

En el campo también de MDDS, estamos situados como expertos y colaboramos también con otros grupos CIBERER (723, 762, 727, 722, 714). Actualmente nuestro grupo coordina un consorcio internacional para la implementación de un ensayo clínico mediante terapia génica para el MNGIE, en fase de solicitud enviada de un proyecto H2020 (second stage, en el tema New Therapies for rare diseases), utilizando un vector para el cual hemos obtenido designación de medicamento huérfano por la EMA (Agosto 2014; EU/3/14/1326) y la FDA (Septiembre, 2014; número 14-4410).

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

**Contacto:** Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR) · Pg Vall d'Hebron, 119. 08035 Barcelona

Teléfono: (+34) 93 489 40 54 · E.mail: ramon.marti@vhir.org

Web: [http://www.vhir.org/larecerca/grupsrecerca/ca\\_grups Equip.asp?area=4&grup=9&mh1=2&mh2=1&mh3=1&mv1=2&mv2=1&menu=3&Idioma=en](http://www.vhir.org/larecerca/grupsrecerca/ca_grups Equip.asp?area=4&grup=9&mh1=2&mh2=1&mh3=1&mv1=2&mv2=1&menu=3&Idioma=en)

## Grupo U702

Programa: Medicina Genética



**Investigador Principal:** Antiñolo, Guillermo

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Luzón Toro, Berta | Méndez Vidal, Cristina

**ADSCRITOS:** Borrego López, Salud | Bravo Gil, Nereida | Enguix Riego, María del Valle | González del Pozo, María | López Alonso, Manuel | Lozano Arana, María Dolores | Marcos Luque, Irene | Navarro González, Elena | Peciña López, Ana María | Rueda Rueda, Trinidad | Santoyo López, Javier | Torroglosa González, Ana

### Principales líneas de investigación

- Distrofias hereditarias de retina.
- Enfermedad de Hirschsprung (HSCR).
- Cáncer de tiroides.
- Cáncer de mama y ovario.
- Terapia fetal.
- Diagnóstico Genético Preimplantatorio (PGD).
- Secuenciación de Nueva Generación y Bioinformática.

## Publicaciones científicas más relevantes

- GARCIA-ALONSO L, JIMÉNEZ-ALMAZÁN J, CARBONELL-CABALLERO J, VELA-BOZA A, SANTOYO-LOPEZ J, ANTINOLO G, et al. The role of the interactome in the maintenance of deleterious variability in human populations. *Molecular systems biology*. 2014;10:752. PubMed PMID: 25261458. Pubmed Central PMCID: 4299661.
- GARCIA-DIAZ L, DE AGUSTIN JC, ONTANILLA A, MARENCO ML, PAVON A, LOSADA A, et al. EXIT procedure in twin pregnancy: a series of three cases from a single center. *BMC pregnancy and childbirth*. 2014;14:252. PubMed PMID: 25078677. Pubmed Central PMCID: 4124143.
- GONZALEZ-DEL POZO M, MENDEZ-VIDAL C, BRAVO-GIL N, VELA-BOZA A, DOPAZO J, BORREGO S, et al. Exome sequencing reveals novel and recurrent mutations with clinical significance in inherited retinal dystrophies. *PloS one*. 2014;9(12):e116176. PubMed PMID: 25544989. Pubmed Central PMCID: 4278866.
- LECERF L, KAVO A, RUIZ-FERRER M, BARAL V, WATANABE Y, CHAQUI A, et al. An impairment of long distance SOX10 regulatory elements underlies isolated Hirschsprung disease. *Human mutation*. 2014 Mar;35(3):303-7. PubMed PMID: 24357527.
- TORROGLOSA A, ENGUIX-RIEGO MV, FERNANDEZ RM, ROMAN-RODRÍGUEZ FJ, MOYA-JIMÉNEZ MJ, DE AGUSTIN JC, et al. Involvement of DNMT3B in the pathogenesis of Hirschsprung disease and its possible role as a regulator of neurogenesis in the human enteric nervous system. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2014 Sep;16(9):703-10. PubMed PMID: 24577265.

## A destacar

Para desarrollar las principales líneas de investigación, el grupo ha contado con financiación de agencias externas (públicas y privadas) en 9 proyectos (incluyendo un proyecto Intrasalud), además de un proyecto ACCI en colaboración con otras unidades CIBERER. Cabe mencionar el convenio de colaboración de Guillermo Antiñolo y Salud Borrego en la "Acción Multidisciplinar en Enfermedades Raras y Medicina Personalizada" (CDTI-FEDER-Inninterconecta). Es importante resaltar que la participación de Guillermo como director científico del Proyecto Genoma Médico (2010-2013) ha contribuido a la creación de la plataforma Exome Server. En el ámbito traslacional, es destacable la aplicación de targeted NGS como nueva herramienta de diagnóstico genético en distrofias hereditarias de retina y su transferencia a Sistemas Genómicos S.L., que lleva a cabo la comercialización de este panel diagnóstico. Para el estudio de la enfermedad de Hirschsprung (HSCR) se ha validado un panel NGS customizado de genes, que ha permitido mejorar el conocimiento de la base genética de nuestros pacientes. Además, se ha implementado un panel NGS para la secuenciación dirigida de genes implicados en cáncer de colon hereditario y otro para poliposis adenomatosa familiar.

El grupo ha desarrollado procedimientos de terapia fetal de alta complejidad entre los que se incluyen protocolos como EXIT en embarazo gemelar en hernia diafragmática.

En relación a los modelos experimentales generados, se ha desarrollado el aislamiento de precursores entéricos de ratón para estudios con DNMT3B, un nuevo gen asociado con la etiopatogenia de HSCR mediante procesos epigenéticos. Además, se ha optimizado un protocolo ChIP-Seq para el estudio de esta patología utilizando neuroferas aisladas de intestino de ratón.

Por último, se ha elaborado una guía de práctica clínica en enfermedades asociadas al gen FMR1 (Síndrome de X frágil, insuficiencia ovárica primaria y Síndrome de ataxia/temblor) en colaboración con otras unidades CIBERER, así como un registro de variantes genéticas en línea germinal en pacientes españoles. Además, se han implementado las consultas clínicas para feocromocitomas, paragangliomas y cardiopatías congénitas.

**Institución:** Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla

**Contacto:** Hospital Virgen del Rocío · Avda. Manuel Siurot, s/n. 41013 SEVILLA

Teléfono: (+34) 95 501 27 76

## Grupo U703

Programa: Medicina Metabólica Hereditaria



**Investigador Principal:** Artuch, Rafael

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Casado Río, Mercedes | Montero Sánchez, Raquel

**CONTRATADOS A CARGO DEL PROYECTO:** González, M<sup>a</sup> Julieta | Nafría Escalera, Begonya.

**ADSCRITOS:** Campistol Plana, Jaume | Fons Estupiña, María del Carmen | García Cazorla, María Ángeles | Jiménez Mallebrera, Cecilia | Martorell Sampol, Loreto | Nascimento Osorio, Andrés | Ormazabal Herrero, Aida | Pérez Dueñas, Belén

### Principales líneas de investigación

- Fenilcetonuria y otras aminoacidopatías.
- Enfermedades mitocondriales por defectos de la fosforilación oxidativa y deficiencia de coenzima Q10
- Defectos neurometabólicos de la síntesis de neurotransmisores y pterinas, y defectos del transporte de glucosa al cerebro. Desde el año 2003, hemos implementado el estudio de estas enfermedades neurometabólicas, ofreciendo este servicio a diversos centros en España, Portugal, Grecia, Argentina, Chile, la India y Turquía.
- Distrofias musculares en la infancia.
- Defectos congénitos de la glicosilación.
- Trastornos del movimiento en el ámbito pediátrico.

## Publicaciones científicas más relevantes

- Mutations in the lipoyltransferase LIPT1 gene cause a fatal disease associated with a specific lipoylation defect of the 2-ketoacid dehydrogenase complexes. TORT F, FERRER-CORTÉS X, THIÓ M, NAVARRO-SASTRE A, MATALONGA L, QUINTANA E, BUJAN N, ARIAS A, GARCÍA-VILLORIA J, ACQUAVIVA C, VIANEY-SABAN C, ARTUCH R, GARCÍA-CAZORLA À, BRIONES P, RIBES A. Hum Mol Genet; 2014 Apr 1. 23(7):1907-15.
- Two novel mutations in the BCKDK (branched-chain keto-acid dehydrogenase kinase) gene are responsible for a neurobehavioral deficit in two pediatric unrelated patients. GARCÍA-CAZORLA A, OYARZABAL A, FORT J, ROBLES C, CASTEJÓN E, RUIZ-SALA P, BODOY S, MERINERO B, LOPEZ-SALA A, DOPAZO J, NUNES V, UGARTE M, ARTUCH R, PALACÍN M, RODRÍGUEZ-POMBO P, ALCAIDE P, NAVARRETE R, SANZ P, FONT-LITJÓS M, VILASECA MA, ORMAIZABAL A, PRISTOUIPOVA A, AGULLÓ SB. Hum Mutat; 2014 Apr. 35(4):470-7
- Follow-up of folinic acid supplementation for patients with cerebral folate deficiency and Kearns-Sayre syndrome. QUIJADA-FRAILE P, O CALLAGHAN M, MARTÍN-HERNÁNDEZ E, MONTERO R, GARCIA-CAZORLA À, DE ARAGÓN A, MUCHART J, MÁLAGA I, PARDO R, GARCÍA-GONZALEZ P, JOU C, MONTOYA J, EMPERADOR S, RUIZ-PESINI E, ARENAS J, MARTIN M, ORMAZABAL A, PINEDA M, GARCÍA-SILVA MT, ARTUCH R. Orphanet J Rare Dis; 2014 Dec 24. [Epub ahead of print];
- A capillary electrophoresis procedure for the screening of oligosaccharidoses and related diseases. CASADO M, ALTIMIRA L, MONTERO R, CASTEJÓN E, NASCIMENTO A, PÉREZ-DUEÑAS B, ORMAZABAL A, ARTUCH R Anal Bioanal Chem; 2014 Jul. 406(18):4337-43.
- Transcriptomic profiling of TK2 deficient human skeletal muscle suggests a role for the p53 signalling pathway and identifies growth and differentiation factor-15 as a potential novel biomarker for mitochondrial myopathies. KALKO SG, PACO S, JOU C, RODRÍGUEZ MA, MEZNARIC M, ROGAC M, JEKOVEC-VRHOVSEK M, SCIACCO M, MOGGIO M, FAGIOLARI G, DE PAEPE B, DE MEIRLEIR L, FERRER I, ROIG-QUILIS M, MUNELL F, MONTOYA J, LÓPEZ-GALLARDO E, RUIZ-PESINI E, ARTUCH R, MONTERO R, TORNER F, NASCIMENTO A, ORTEZ C, COLOMER J, JIMÉNEZ-MALLEBRERA C BMC Genomics; 2014 15:91.

## A destacar

Este año hemos conseguido financiación para dos nuevos proyectos FIS que consolidan dos líneas investigación de nuestro hospital: los defectos congénitos de la glicosilación y sobre análisis de biomarcadores en líquido cefalorraquídeo, que se unen a las que tenemos financiadas de forma estable.

Nuestro grupo ha ido aumentando sus colaboraciones con otros grupos CIBERER. En este momento, tenemos trabajos publicados en común con las unidades 705, 708, 715, 717, 720, 722, 723, 726, 727, 730, 731, 732, 736, 737, 746, 753, 759. A destacar también que se ha consolidado la primera Unidad de seguimiento de pacientes adultos con enfermedades metabólicas en colaboración con los grupos de la Dra. Ribes y el Dr. Cardellach. Además, nuestro Hospital es uno de los centros de referencia para el seguimiento de pacientes con enfermedades metabólicas identificados en el programa expandido de diagnóstico precoz implantado en Cataluña en el año 2013. Por último, nuestra relación con los nuevos grupos clínicos vinculados incluye a los grupos GCV03, 05, 07, 08, 09 y 10.

Respecto a nuestras acciones en el futuro, nuestro Hospital ha sufrido un cambio espectacular durante este último año. Se está fraguando la creación de un Instituto pediátrico de enfermedades raras que abarca 5 áreas principales de acción: 1) asistencial, 2) Plataformas diagnósticas, 3) Investigación, 4) Big data y 5) relaciones con asociaciones profesionales y de pacientes. Nuestra línea principal de investigación y desarrollo continuará siendo la de las enfermedades metabólicas de base genética, que está estrechamente relacionada con los programas de medicina metabólica y mitocondrial.

Dentro del nuevo Instituto pediátrico de enfermedades raras, como líneas transversales tendrán prioridad: 1) los estudios genéticos expandidos seguidos de los estudios experimentales para caracterizar el efecto de las mutaciones y 2) el ámbito de los ensayos clínicos en pacientes pediátricos.

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

**Contacto:** Hospital Sant Joan de Déu. Unidad de Enfermedades Metabólicas.

Passeig Sant Joan de Déu, 2. 08950 Esplugas de Llobregat, Barcelona 3 Teléfono: (+34) 93 280 61 69

E.mail: [rantuch@hsjdbcn.org](mailto:rantuch@hsjdbcn.org) · Websites: [www.hsjdbcn.org](http://www.hsjdbcn.org) / [www.guiametabolica.org](http://www.guiametabolica.org)

## Grupo U704

Programa: Patología Neurosensorial



**Investigadora Principal:** Ayuso, Carmen

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Avila Fernández, Almudena | Zurita Muñoz, Olga

**ADSCRITOS:** Blanco Kelly, Fiona | Bustamante Aragonés, Ana | Cardero Merlo, Rocío de la Libertad | Cortón Pérez, Marta | Díaz Recasens, Joaquín | Fernández Moya, José María | Fernández San José, Patricia | Gallego Merlo, Jesús | García Sandoval, Blanca | Giménez Pardo, Ascensión | Gómez Sánchez, Clara Isabel | Infantes Barbero, Fernando | Lorda Sánchez, Isabel | Perlado Marina, Sara | Plaza Arranz, Francisco Javier | Ramos Corrales, Carmen | Riveiro Álvarez, Rosa | Rodríguez de Alba Freiria, Marta | Sánchez Alcludia, Rocío | Sánchez Navarro, Iker | Trujillo Tiebas, María José | Villaverde Montero, Cristina

### Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- CORTON M, AVILA-FERNANDEZ A, VALLESPÍN E, LÓPEZ-MOLINA MI, ALMOGUERA B, MARTÍN-GARRIDO E, TATU SD, IMRAN KHAN M, BLANCO-KELLY F, RIVEIRO-ALVAREZ R, BRIÓN M, GARCÍA-SANDOVAL B, P.M. CREMERS F, CARRACEDO A, AYUSO C. Involvement of LCA5 in Leber Congenital Amaurosis and Retinitis Pigmentosa in the Spanish Population. *Ophthalmology* 2014 Jan;121(1):399-407 Epub 2013 Oct 18 PMID: 24144451 doi:pii: S0161-6420(13)00776-8. 10.1016/j.opthta.2013.08.028. IF(2013): 6,170 5-Year Impact Factor (2013): 6,195 Q(2013) Q1 D1 (2:58)
- DAL-RE RAFAEL, KATSANIS NICHOLAS, KATSANIS SARA, PARKER LISA S, AYUSO C. Managing incidental genomic findings in clinical trials: fulfillment of the principle of justice in human subjects research. *PLoS Medicine*. 2014 Jan 11;11:e1001584. PMID: 24453945. IF(2013): 14,000 5-Year Impact Factor (2013): 17,945 Q(2013) Q1 D1 (6:156)
- NISHIGUCHI KM; AVILA-FERNANDEZ A; VAN HUET RAC, CORTON M, PEREZ-CARRO R, MARTIN-GARRIDO E, LOPEZ-MOLINA MI, BLANCO-KELLY F, HOEFSLOOT LH, VAN ZELST-STAMS WA, GARCIA-RUIZ PJ, DEL VAL J, DI GIOIA SA, KLEVERING BJ, VAN DE WARRENBURG BART PC, VAZQUEZ C, CREMERS FPM, GARCIA-SANDOVAL B, HOYNG CB, COLLIN RWJ, RIVOLTA C, AYUSO C. Exome sequencing extends the phenotypic spectrum for ABHD12 mutations: from syndrome to non-syndromic retinal degeneration. *Ophthalmology* 2014 Mar 31 S0161-6420(14)00138-9 PMID: 24697911. IF(2013): 6,170 5-Year Impact Factor (2013): 6,195 Q(2013) Q1 D1 (2:58)
- SÁNCHEZ-ALCUDIA R, CORTON M, AVILA-FERNANDEZ A, ZURITA O, TATU SD, PEREZ-CARRO R, FERNANDEZ-SAN JOSE P, LOPEZ-MARTINEZ MA, DEL CASTILLO FJ, MILLAN JM, BLANCO-KELLY F, GARCIA-SANDOVAL B, LOPEZ-MOLINA MI, RIVEIRO-ALVAREZ R, AYUSO C. Contribution of mutation load to the intrafamilial genetic heterogeneity in a large cohort of Spanish retinal dystrophies families. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Oct 23. 55(11):7562-71: doi: 10.1167/iovs.14-14938. PMID: 25342620. IF(2013): 3,661 5-Year Impact Factor (2013): 3,754 Q(2013) D1 (6:58)
- AYUSO C, MILLAN JM, DAL-RE R. Management and return of incidental genomic findings in clinical trials. *Pharmacogenomics J*. 2014 Oct 28 . PMID: 25348616. IF(2013): 5,513 5-Year Impact Factor (2013): 4,531 Q(2013) Q1 D1 (14:256)

## A destacar

La U704 está formada por profesionales con amplia experiencia en proyectos de investigación, fundamentalmente coordinados y de carácter traslacional. Contribuye al estudio de numerosas patologías hereditarias y es clave para la actividad clínica (diagnóstico y prevención de enfermedades genéticas) y el desarrollo de investigación por parte de otros grupos CIBERER con los que colabora. Contribuye así a la traslación a la práctica clínica en patologías hereditarias (Oftalmología, Oncología, Neurociencias, Cardiovascular, Salud Reproductiva y Fetal) mediante el desarrollo de algoritmos y técnicas diagnósticas, nuevas terapias (celular, génica y farmacológica) y estrategias de prevención para el cuidado integral de los pacientes.

Durante el 2014 la actividad del grupo ha permitido la incorporación de nuevas tecnologías, como la secuenciación masiva (NGS) y el array CGH, al estudio genético de las EERR favoreciendo un diagnóstico rápido y coste-eficiente. Se ha validado el uso de cinco paneles de genes (Distrofias Maculares, Retinosis Pigmentaria, Cardiopatías, Oncogenética y Malformaciones oculares) y los algoritmos diagnósticos se han combinado con array CGH para detección de deleciones-inserciones genómicas.

La aplicación de la secuenciación exómica (WES) en pacientes afectados de patologías raras como las oftalmogénicas, línea clave de investigación, ha permitido el establecimiento de nuevas asociaciones genotipo-fenotipo y, en colaboración con grupos nacionales e internacionales, la identificación de nuevos genes responsables de diferentes enfermedades raras.

Actualmente, se sigue colaborando en dos proyectos europeos: 1) Nuevas técnicas coste-efectivas mediante el uso de paneles de genes (NGS) aplicando la técnica de Molecular Inversion Probes (MIPs) como parte del Consorcio Europeo de Enfermedades de la Retina (ERDC). 2) WGS como estrategia para la identificación de nuevas alteraciones genéticas en enfermedades monogénicas (Proyecto NEXOME, en colaboración con el Prof Carlo Rovolat, Universidad de Lausanne).

En colaboración con otros grupos CIBERER, se han desarrollado los aspectos traslacionales y ético-legales de la secuenciación masiva (U755), las bases de datos genéticas (U711) y el diseño del consentimiento informado y revisión de aspectos ético-legales (Proyecto SPANEX).

**Institución:** Instituto de Investigación Sanitaria - Fundación Jiménez Díaz

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

## Grupo U705

Programa: Medicina Genética



**Investigadora Principal:** Baiget Bastus, Montserrat

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Alías Andreu, Laura | González Quereda, Lidia | Salazar Blanco, Juliana

**ADSCRITOS:** Barceló Rubira, María Jesús | Cornet Ciurana, Mónica | Domenech María, Montserrat | Gallano Petit, María Pia | Juan Mateu, Miquel Jonas | Lassa Laborde, Adriana | Páez López-Bravo, David | Río Conde, Elisabeth Del | Rodríguez Fernández, María José | Tizzano Ferrari, Eduardo

### Principales líneas de investigación

- Estudio de la heterogeneidad clínico-genética de las distrofias de cinturas de transmisión autosómica recesiva y transmisión autosómico dominante.
- Atrofia muscular espinal y genes SMN: 1. Estudios de la patología molecular, mecanismos de enfermedad y expresión del gen SMN. 2. Identificación de genes modificadores. 3. Estudio de marcadores biológicos para la validación del tratamiento en la atrofia muscular espinal. 4. Estudio de la unión neuromuscular en el desarrollo humano.
- Cáncer de mama hereditario y genes BRCA: 1. Identificación de mutaciones y variantes genéticas. 2. Caracterización molecular de células tumorales circulantes (CTCs) a través de perfiles de expresión en pacientes con cáncer de mama. 3. Análisis del ADN tumoral libre circulante (cfDNA) como predictor de respuesta al tratamiento del cáncer de mama.
- Farmacogenética: Reacciones adversas a los medicamentos.
- Coagulopatías congénitas: patología molecular de las hemofilias.
- Distrofia muscular de Duchenne y Becker: patología molecular del gen DMD.
- Elaboración de paneles de diagnóstico molecular en patología monogénica hereditaria mediante el sistema de nanofluidos y secuenciación masiva.

## Publicaciones científicas más relevantes

- "EGFR ligands and DNA repair genes: genomic predictors of complete response after capecitabine-based chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer." SEBIO A, SALAZAR J, PÁEZ D, BERENGUER-LLERGO A, DEL RÍO E, TOBEÑA M, MARTÍN-RICHARD M, SULLIVAN I, TARGARONA E, BALART J, BAIGET M, BARNADAS A. *Pharmacogenomics J.* 2015 Feb;15(1):77-83. doi: 10.1038/tpj.2014.33. PMID: 25026457.
- "Intergenic polymorphisms in the amphiregulin gene region as biomarkers in metastatic colorectal cancer patients treated with anti-EGFR plus irinotecan." SEBIO A, PÁEZ D, SALAZAR J, BERENGUER-LLERGO A, PARÉ-BRUNET L, LASA A, DEL RÍO E, TOBEÑA M, MARTÍN-RICHARD M, BAIGET M, BARNADAS A. *Pharmacogenomics J.* 2014 Jun;14(3):256-62. doi: 10.1038/tpj.2013. PMID: 23959273.
- "Pharmacogenetics of the DNA repair pathways in advanced non-small cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy." SULLIVAN I, SALAZAR J, MAJEM M, PALLARÉS C, DEL RÍO E, PÁEZ D, BAIGET M, BARNADAS A. *Cancer Lett.* 2014 Oct 28;353(2):160-6. doi: 10.1016/j.canlet.2014.07.023. PMID: 25069034.
- "Abnormalities in early markers of muscle involvement support a delay in myogenesis in spinal muscular atrophy." MARTÍNEZ-HERNÁNDEZ R, BERNAL S, ALÍAS L, TIZZANO EF. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2014 Jun;73(6):559-67. doi: 10.1097/NEN. PMID: 24806300.
- "Improving detection and genetic counseling in carriers of spinal muscular atrophy with two copies of the SMN1 gene." ALÍAS L, BARCELÓ MJ, BERNAL S, MARTÍNEZ-HERNÁNDEZ R, ALSO-RALLO E, VÁZQUEZ C, SANTANA A, MILLÁN JM, BAIGET M, TIZZANO EF. *Clin Genet.* 2014 May;85(5):470-5. doi: 10.1111/cge.12222. PMID: 23799925

## A destacar

La U705 cuenta con una dilatada experiencia en investigación y en el diagnóstico clínico de las enfermedades raras, en concreto en enfermedades neuromusculares y hematológicas, en Farmacogenética y en Oncogenética. En el transcurso del año 2014, la Unidad ha publicado un elevado número de publicaciones en revistas de gran prestigio como resultado de su actividad investigadora. Asimismo, la capacidad de captación de financiación nacional e internacional es considerable; tanto a partir de agencias competitivas (FIS/ISCIII, MICINN, MINCYT, la Fundación Mútua Madrileña y SMA Europe), como de donaciones de empresas privadas.

Por otro lado, la Unidad ha colaborado directamente con las unidades CIBERER U702 y U715 (Programa de Medicina Genética) en el estudio de familias discordantes con enfermedades neuromusculares mediante secuenciación masiva. En esta línea de colaboración, la U705 participa junto con otras unidades CIBERER (U702, U755, U704, U753) en el proyecto "Creación de una base de datos nacional de mutaciones en línea germinal" (<http://www.humanvariomeproject.org/>).

A nivel traslacional, cabe destacar la participación de la U705 en dos nuevos ensayos clínicos en AME, que se suman a los de años anteriores en el área de Farmacogenética. La Unidad también participa en registros internacionales como el DMD Registry (TREAT-NMD) y el Registro de pacientes con AME y colabora con sociedades científicas y asociaciones de pacientes (ASEM y SEN).

La Unidad ha organizado congresos/reuniones, con el fin de dar una mayor visibilidad a las enfermedades raras ("II Jornada de la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica", Jornada "Defining targets for therapeutics in SMA" y "XI Jornada de Actualización en Genética Humana de la AEGH").

Finalmente, resaltar que la Unidad continúa formando investigadores con la consecuente lectura de dos tesis doctorales y con la concesión de un contrato Juan Rodés. Asimismo, coordina el postgrado en Farmacogenética y Farmacogenómica clínica (IL3-UB).

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

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

S Antoni M<sup>a</sup> Claret, 167. 08025 Barcelona · Teléfono: (+34) 93 291 90 50 ext 7369

## Grupo U706

Programa: Cáncer Hereditario y Síndromes Relacionados



**Investigador Principal:** Benítez, Javier

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Calvete Torres, Oriol | Gayarre Navarro, Javier | Inglada Pérez, Lucía

**ADSCRITOS:** Cascón Soriano, Alberto | Fernández de Gabriel, Victoria | García Pérez, María José | Gracia Aznarez, Francisco Javier | Martínez Delgado, Beatriz | Osorio Cabrero, Ana Laura | Robledo Batanero, Mercedes | Rodríguez González de Antona, Cristina | Urioste Azcorra, Miguel

### Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- SAUCEDO-CUEVAS, LAURA P., ISABEL RUPPEN, PILAR XIMÉNEZ-EMBÚN, SAMUEL DOMINGO, JAVIER GAYARRE, JAVIER MUÑOZ, JOSE M. SILVA, MARÍA J. GARCÍA, AND JAVIER BENÍTEZ. CUL4A contributes to the biology of basal-like breast tumors through modulation of cell growth and antitumor immune response. *Oncotarget* 5, no. 8 (2014): 2330.
- OSORIO, ANA, ROGER L. MILNE, KAROLINE KUCHENBAECKER, TEREZA VACLOVÁ, GUILLERMO PITA, ROSARIO ALONSO, PAOLO PETERLONGO et al. DNA glycosylases involved in Base Excision Repair may be associated with cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *PLoS Genetics* 10, no. 4 (2014): e1004256.
- KAMIENIAK, MARTA M., DANIEL RICO, ROGER L. MILNE, IVAN MUÑOZ-REPETO, KRISTINA IBÁÑEZ, MIGUEL A. GRILLO, SAMUEL DOMINGO et al. Deletion at 6q24. 2–26 predicts longer survival of high-grade serous epithelial ovarian cancer patients. *Molecular oncology* 9, no. 2 (2015): 422-436.
- MANCIKOVA, VERONIKA, RAQUEL BUJ, ESMERALDA CASTELBLANCO, LUCÍA INGLADA-PÉREZ, ANNA DIEZ, AGUIRRE A. CUBAS, MARIA CURRAS-FREIXES et al. DNA methylation profiling of well-differentiated thyroid cancer uncovers markers of recurrence free survival. *International Journal of Cancer* 135, no. 3 (2014): 598-610
- APELLÁNIZ-RUIZ, M., L. INGLADA-PÉREZ, M. E. G. NARANJO, L. SÁNCHEZ, V. MANCIKOVA, M. CURRÁS-FREIXES, A. A. de Cubas et al. High frequency and founder effect of the CYP3A4\* 20 loss-of-function allele in the Spanish population classifies CYP3A4 as a polymorphic enzyme. *The pharmacogenomics Journal* (2014).

## A destacar

**Proyectos.** La Unidad 706 consiguió más de 2M euros de financiación en proyectos competitivos activos en 2014. Cabe destacar que los contratados CIBERER participan como equipo investigador en el 25% de los proyectos.

**En relación a contratos con la industria,** en 2014 seguía activo un proyecto (con CELGENE) encaminado a caracterizar la neurotoxicidad del nab-paclitaxel, y se consiguió formalizar un segundo contrato con Pfizer, para identificar microRNAs predictores de respuesta a TKIs en carcinoma renal de células claras.

Además, se ha participado en 3 iniciativas intramurales, actuando en una de ellas como coordinador.

**Resultados.** La investigación llevada a cabo en 2014 condujo a: 1- la identificación de nuevos genes de susceptibilidad a cáncer de mama y de moduladores de fenotipo, 2-la identificación de marcadores predictores de mal pronóstico en enfermedades raras, 3- establecer prevalencia y efecto de alteraciones en nuevos genes relacionados con tumores neuroendocrinos raros, y 4- identificación de variantes en genes metabolizadores de fármacos asociadas a predicción de respuesta. La actividad desarrollada en 2014 ha permitido identificar dos nuevos genes, que se publicarán en 2015 en revistas de alto impacto.

**Transferencia.** En 2014 hemos prestado servicios de arrays u otras plataformas de alto rendimiento a grupos clínicos, hospitales y Universidades. La consulta de cáncer familiar atendió a más de 250 pacientes referidos por hospitales y centros de toda España.

**Traslación.** La U-706 ha continuado participando en la elaboración de guías clínicas. En 2014, en la elaboración de la guía del Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba.

**Formación y visibilidad.** Se organizaron tres cursos de formación (uno de ellos internacional), y un Symposium Internacional sobre enfermedades raras. Dos de ellos estuvieron cofinanciados por el CIBERER. Al igual que en años anteriores, la actividad formativa del grupo en enfermedades raras culminó con la obtención del grado de doctor por parte de 3 estudiantes.

**Institución:** Fundación Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas

**Contacto:** Fundación Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas

C/ Melchor Fernández Almagro, 3. 28029 Madrid · Teléfono: (+34) 91 224 69 65 / 91 732 80 00

## Grupo U707

Programa: Medicina Genética



**Investigador Principal:** Bernabéu, Carmelo

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Ojeda Fernández, M<sup>a</sup> Luisa | Ruiz Llorente, Lidia

**ADSCRITOS:** Aristorena San Adrián, Mikel | Botella Cubells, Luisa María | Gallardo Vara, Eunate | Langa Poza, Carmen | Morales Angulo, Carmelo | Zarrabeitia Puente, Roberto

### Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- PÉREZ-GÓMEZ E, JERKIC M, PRIETO M, DEL CASTILLO G, MARTÍN-VILLAR E, LETARTE M, BERNABEU C, PÉREZ-BARRIOCANAL F, QUINTANILLA M, LÓPEZ-NOVOA JM. Impaired Wound Repair In Adult Endoglin Heterozygous Mice Associated With Lower NO Bioavailability. *J. Invest. Dermatol.* (2014) 134(1): 247-255. doi: 10.1038/jid.2013.263.
- TOBAR N, AVALOS MC, MÉNDEZ N, SMITH PC, BERNABEU C, QUINTANILLA M, MARTÍNEZ J. Soluble MMP-14 produced by bone marrow-derived stromal cells sheds epithelial endoglin modulating the migratory properties of human breast cancer cells. *Carcinogenesis.* (2014) 35(8): 1770-1779. doi: 10.1093/carcin/bgu061.
- ARISTORENA M, BLANCO FJ, DE LAS CASAS-ENGEL M, OJEDA-FERNANDEZ L, GALLARDO-VARA E, CORBI A, BOTELLA LM, BERNABEU C. Expression of endoglin isoforms in the myeloid lineage and their role during aging and macrophage polarization. *J. Cell Sci.* (2014) 127(Pt 12): 2723-2735. doi: 10.1242/jcs.143644.
- OUJO B, MUÑOZ-FÉLIX JM, ARÉVALO M, NÚÑEZ-GÓMEZ E, PÉREZ-ROQUE L, PERICACHO M, GONZÁLEZ-NÚÑEZ M, LANGA C, MARTÍNEZ-SALGADO C, PÉREZ-BARRIOCANAL F, BERNABEU C, LOPEZ-NOVOA JM. L-Endoglin Overexpression Increases Renal Fibrosis after Unilateral Ureteral Obstruction. *PLoS One.* (2014) Oct 14; 9(10): e110365. doi: 10.1371/journal.pone.0110365. eCollection 2014.

## A destacar

- RED DE HHT. Con el objeto de crear una red española de unidades clínicas de Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT), hemos organizado, con el apoyo de CIBERER y de la Sociedad Española de Medicina Interna, una reunión en Madrid (Diciembre 2014) a la que han asistido médicos de distintos hospitales de España y Portugal, y representantes de la Asociación de pacientes. Se han consensuado protocolos de evaluación de HHT, estableciendo unas bases sólidas para la creación de una red clínica de HHT.
- MEDICAMENTO HUERFANO. En Noviembre 2014, hemos conseguido obtener la designación por parte de la EMA (European Medicines Agency) del acetato de Bazedoxifeno (Conbriza) como medicamento huérfano para HHT. Actualmente estamos en negociaciones con la farmacéutica Pfizer para elaborar un ensayo clínico.
- MECANISMO PATOGENICO. Hemos avanzado en el conocimiento de la función de endoglina, proteína que está mutada en HHT. Hemos caracterizado su implicación funcional en el linaje mielóide (monocitos y macrófagos) y hemos descrito que la haploinsuficiencia de endoglina interfiere con el mecanismo de reparación de heridas. Hemos descrito la implicación de endoglina soluble en la migración de las células de cáncer de mama y que la sobreexpresión de endoglina aumenta la fibrosis renal después de una obstrucción unilateral de la uretra.
- COLABORACIONES Y OTROS. Hemos mantenido una activa colaboración con las Asociaciones de pacientes como la Asociación Española de HHT, FEDER, asociaciones europeas HHT a través de EURORDIS y la asociación internacional americana. Hemos participado activamente en la presentación de resultados en diversos congresos científicos. En 2014, Carmelo Bernabéu ha obtenido financiación del Plan Nacional (SAF2013-43421-R) para continuar con los estudios sobre los genes HHT hasta final de 2016. En Octubre 2014, hemos recibido el Premio Iñigo Álvarez de Toledo (XXV edición) a la Investigación Básica en Nefrología por el trabajo "Oxysterol-induced soluble endoglin release and its involvement in hypertension".

**Institución:** Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas

**Contacto:** Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC Departamento de Medicina Celular y Molecular C/ Ramiro de Maeztu, 9. 28040 Madrid · Tel.: (+34) 91 837 31 12 ext 4246

## Grupo U708

Programa: Medicina Endocrina



**Investigador Principal:** Bernal, Juan

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Morte Molina, Beatriz

**ADSCRITOS:** Gil Ibáñez, Pilar | Guadaño Ferraz, Ana Cristina | Martn Belinchon, Mónica

### Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- LÓPEZ-ESPÍNDOLA D, MORALES-BASTOS C, GRIJOTA-MARTÍNEZ C, LIAO XH, LEV D, SUGO E, VERGE CF, REFETOFF S, BERNAL J, GUADAÑO-FERRAZ A. Mutations of the thyroid hormone transporter MCT8 cause prenatal brain damage and persistent hypomyelination. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):E2799-804.
- NÚÑEZ B, MARTÍNEZ DE MENA R, OBREGON MJ, FONT-LITJÓS M, NUNES V, PALACÍN M, DUMITRESCU AM, MORTE B, BERNAL J. Cerebral cortex hyperthyroidism of newborn mct8-deficient mice transiently suppressed by lat2 inactivation. *PLoS One.* 2014;9(5):e96915.
- NAVARRO D, ALVARADO M, MORTE B, BERBEL D, SESMA J, PACHECO P, MORREALE DE ESCOBAR G, BERNAL J, BERBEL P. Late maternal hypothyroidism alters the expression of Camk4 in neocortical subplate neurons: a comparison with Nurr1 labeling. *Cereb Cortex.* 2014;24(10):2694-706.
- GIL-IBÁÑEZ P, BERNAL J, MORTE B. Thyroid hormone regulation of gene expression in primary cerebrocortical cells: role of thyroid hormone receptor subtypes and interactions with retinoic acid and glucocorticoids. *PLoS One.* 2014;9(3):e91692.
- MORTE B, BERNAL J. Thyroid hormone action: astrocyte-neuron communication. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5:82.

## A destacar

El grupo U708 es el único en el CIBERER que trabaja en 3 enfermedades raras por defectos de señalización de las hormonas tiroideas, Hipotiroidismo Congénito, Síndrome Resistencia a Hormonas Tiroideas por mutaciones en los receptores, Síndrome de Allan-Herndon-Dudley (mutaciones del transportador de hormona tiroidea MCT8 /SLC16A2). Mediante el uso de modelos animales contribuye al entendimiento de la fisiopatología de estas enfermedades con importantes contribuciones científicas. La colaboración con los U730 y U731 en el papel del transportador Lat2 ha resultado en una Tesis Doctoral.

Desde el punto de vista asistencial realizamos diagnóstico genético de mutaciones en MCT8, THRA y THRB, asesoramiento y divulgación. De especial relevancia es el diagnóstico genético de MCT8, con los primeros casos diagnosticados en España.

J. Bernal ha participado en el Comité Internacional para la clasificación y nomenclatura de estos síndromes y ha organizado el 11th International Workshop on Thyroid Hormone Resistance (El Escorial), con la participación de CIBERER, y el apoyo financiero de familia de pacientes (Sherman family), Fundación Mapfre y Sociedades de Tiroides europea y americana. En colaboración con el CIBERER, Fundación Fulbright, y la U753 se organizó un workshop en el Hospital La Paz.

El grupo 708 es uno de los pocos grupos del CIBERER que participa en un proyecto europeo de E-RARE2 (2014-2017). Está muy bien posicionado internacionalmente en el estudio del Síndrome de Allan-Herndon-Dudley, colabora con la asociación "Sherman Family" y actualmente ha escrito una revisión del tema invitado por Nature Review (en prensa). Está desarrollando terapias experimentales en colaboración con el Dr Refetoff de la Universidad de Chicago (usando DITPA) y con el Dr Moreno, del INGEMM (usando TRIAC). Es el único grupo que posee bloques de cerebro de pacientes fallecidos (enviadas desde Australia, lo que refleja el posicionamiento y prestigio internacional del grupo) y realiza estudios histopatológicos del mismo.

**Institución:** Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas

**Contacto:** Instituto de Investigaciones Biomedicas Alberto Sols · C/ Arturo Duperier 4. 28029 Madrid  
Teléfono: (+34) 91 585 44 47 / 600 763 276 / Fax (+34) 91 585 44 01 · E.mail: jbernal@iib.uam.es

## Grupo U709

Programa: Patología Neurosensorial



**Investigadora Principal:** Bovolenta, Paola

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Sandonís Consuegra, África

**ADSCRITOS:** Cardozo Ruiz, Marcos Julian | Esteve Pastor, Pilar

### Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- GAYARRE J\*, DURAN-TRÍO, L.\* , CRIADO GARCIA O.\* , AGUADO C, JUANA-LÓPEZ L., CRESPO I., KNECHT E., BOVOLENTA P. and Rodríguez de Córdoba S. (2014) The glycogen phosphatase activity of laforin is dispensable to rescue the Lafora disease phenotype of Epm2a<sup>-/-</sup> mice. *Brain* 137, 806-18. (Comment in *Brain* 137, 646-648)
- CONTE I, MERELLA S., GARCIA MANTEIGA JM, MIGLIORE C., LAZAREVIC D., CARRELLA S, MARCO-FERRERES R., AVELLINO R., EMMETT W., SANGES R., BOCKETT N., VAN HEEL D., MERONI G., BOVOLENTA P., BANFI S., STUPKA E. (2014) The combination of transcriptomics and informatics identifies pathways targeted by miR-204 during neurogenesis and axon guidance. *Nuc. Acid Res.* 42, 7793-806.
- CARDOZO M., SÁNCHEZ-ARRONES L., SANDONIS A., SÁNCHEZ-CAMACHO C., GESTRI G., WILSON SW, GUERRERO, I. and Bovolenta P. (2014) Cdon acts as a Hedgehog decoy receptor during proximal-distal patterning of the optic vesicle. *Nature Comm.* 5:4272. doi: 10.1038/ncomms5272. (Selected in The Faculty of 1000)
- CAVODEASSI F AND BOVOLENTA P. (2014) New functions for old genes: Pax6 and Mitf in eye pigment biogenesis. *Pigment Cell & Melanoma Res.* 27, 1005-1007.
- BOVOLENTA, P., GORNY, A., ESTEVE P. AND STEINBEISSER, H. (2014). Secreted Wnt inhibitors or modulators. Chapter 13 in "Wnt Signaling in Development and Disease: Molecular Mechanisms and Biological Functions. Stefan Hoppler and Randall T Moon, Editors.

## A destacar

Nuestro grupo investiga los mecanismos que controlan el desarrollo del sistema nervioso de los vertebrados, centrándose principalmente en el sistema visual y en aquellos aspectos que puedan ayudar a determinar las causas de malformaciones congénitas del desarrollo o que están relacionadas con la patogénesis de enfermedades neurodegenerativas. En este periodo hemos demostrado una nueva función para Boc y Cdon, dos moléculas de adhesión capaces de unir el morfogeno Shh. Durante el desarrollo ocular, estas moléculas se localizan predominantemente en la parte basal de las células neuroepiteliales favoreciendo su ensanchamiento y la formación de extensiones tipo filopodios. En esta localización, actúan como "decoy receptors" para Shh, contribuyendo así a limitar la función de este morfogeno. La ausencia de Cdon en pez cebra causa coloboma ocular, sugiriendo que este gen es un nuevo candidato para esta malformación congénita. En paralelo hemos contribuido a identificar la función de algunos miRNA en el desarrollo del sistema visual. Por otro lado, en un proyecto de colaboración con otros miembros del CIBERER hemos esclarecido la bases moleculares de la Enfermedad de Lafora, una enfermedad rara que lleva a neurodegeneración.

**Institución:** Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas

**Contacto:** Teléfono: (+34) 91 196 4718 office - 91 196 4718 lab · E.mail: pbovolenta@cbm.csic.es

[http://web4.cbm.uam.es/joomla-rl/index.php/es/index.php?option=com\\_content&view=article&id=408](http://web4.cbm.uam.es/joomla-rl/index.php/es/index.php?option=com_content&view=article&id=408)

## Grupo U710

Programa: Cáncer Hereditario y Síndromes Relacionados



**Investigador Principal:** Bueren, Juan Antonio

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Hernando Rodríguez, Miriam | Sánchez Domínguez, Rebeca

**ADSCRITOS:** Aldea García, Montserrat | Álvarez Ramos, Lara | Casado Olea, José Antonio | Cerrato Carrasco, Laura | Chinchón Córdoba, Raquel | Díez Cabezas, Begoña | Fernández García, Raquel María | Garín Ferreira, Marina Inmaculada | Güenechea Amurrio, Guillermo | Lamana Luzuriaga, María Luisa | León Rico, Diego | López Santalla, Mercedes | Lozano Vinagre, María de la Luz | Moleiro San Emeterio, Victoria | Navarro Ordoñez, Susana | Orman Bernal, Israel | Quintana Bustamante, Oscar | Río Galdo, Paula | Rodríguez Fornes, Fatima | Román Rodríguez, Francisco José | Segovia Sanz, José Carlos | Yañez González, Rosa María

### Principales líneas de investigación

Las líneas de investigación generales de nuestro grupo son:

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

Durante el 2014, nuestro trabajo se ha centrado en el desarrollo de terapias innovadoras de aplasias, anemias e inmunodeficiencias congénitas. En particular se ha trabajado en las siguientes líneas de investigación:

- Terapia génica de pacientes con anemia de Fanconi del subtipo A.
- Aplicaciones de la reprogramación celular y terapia génica dirigida en anemia de Fanconi (AF) y en la deficiencia en piruvato quinasa eritrocitaria (PKD)
- Desarrollo de un medicamento huérfano para el tratamiento de la deficiencia en piruvato quinasa eritrocitaria (PKD)
- Estudios preclínicos para la terapia génica de la deficiencia de adhesión leucocitaria del tipo 1 (LAD-1).

Nuestra actividad se ha realizado en el contexto del Plan Nacional de Investigación, así como del Programa Marco de la UE FP7 (Proyectos PERSIST; REGENERAR y EUROFANCOLEN). Con la misma finalidad, participamos en el Consorcio Internacional "Transatlantic Gene Therapy Consortium" promovido por los Drs Williams (Harvard Medical School), Thrasher (UCL, London) y Baum (Hannover Medical School). El interés por realizar investigación biomédica traslacional se ha plasmado en la firma de un acuerdo con el Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz de 5 años de vigencia (Enero 2014-Diciembre 2017), mediante el cual hemos creado una Unidad Mixta de Terapias Avanzadas CIEMAT/IIS-Fundación Jiménez Díaz para dar aplicabilidad clínica a nuestros estudios de terapia génica y celular.

El trabajo realizado por nuestro equipo de investigación en colaboración con otros Grupos CIBER y Grupos Clínicos Vinculados (H. Niño Jesús y H. Vall d' Hebrón), nos está permitiendo liderar a nivel mundial los programas de terapia génica en AF, y confiamos hacerlo también en otras enfermedades raras que afectan a células sanguíneas. A su vez ofrecemos a otros investigadores CIBER colaboración para el desarrollo de nuevas terapias avanzadas de enfermedades raras.

## Publicaciones científicas más relevantes

- LEON-RICO D, ALDEA M, SANCHEZ R, SEGOVIA JC, WEISS LA, HIDALGO A, et al. Brief report: reduced expression of CD18 leads to the in vivo expansion of hematopoietic stem cells in mouse bone marrow. *Stem cells*. 2014 Oct;32(10):2794-8. PubMed PMID: 24906078.
- RIO P, BANOS R, LOMBARDO A, QUINTANA-BUSTAMANTE O, ALVAREZ L, GARATE Z, et al. Targeted gene therapy and cell reprogramming in Fanconi anemia. *EMBO molecular medicine*. 2014 Jun;6(6):835-48. PubMed PMID: 24859981. Pubmed Central PMCID: 4203359.
- NAVARRO S, MOLEIRO V, MOLINA-ESTEVEZ FJ, LOZANO ML, CHINCHON R, ALMARZA E, et al. Generation of iPSCs from genetically corrected Brca2 hypomorphic cells: implications in cell reprogramming and stem cell therapy. *Stem cells*. 2014 Feb;32(2):436-46. PubMed PMID: 24420904.
- PULECIO J, NIVET E, SANCHO-MARTINEZ I, VITALONI M, GUENECHEA G, XIA Y, et al. Conversion of human fibroblasts into monocyte-like progenitor cells. *Stem cells*. 2014 Nov;32(11):2923-38. PubMed PMID: 25175072. Pubmed Central PMCID: 4198469.
- LIU GH, SUZUKI K, LI M, QU J, MONTSERRAT N, TARANTINO C, et al. Modelling Fanconi anemia pathogenesis and therapeutics using integration-free patient-derived iPSCs. *Nature communications*. 2014;5:4330. PubMed PMID: 24999918. Pubmed Central PMCID: 4291073

## A destacar

Como consecuencia de los estudios de complementación génica realizados en nuestro laboratorio y en colaboración con el equipo del Dr. Surrallés (U745) se describió que el gen XPF/ERCC4 es un nuevo gen de la ruta de Fanconi, reconocido como el gen FANCC (Bogliolo et al, 2014). Gracias a la designación de Medicamento Huérfano a nuestro vector lentiviral PGK-FANCA-Wpre, obtuvimos financiación para el desarrollo del primer ensayo clínico de terapia génica lentiviral sobre células madre hematopoyéticas movilizadas en pacientes con AF del subtipo A y ya en 2014 se aprobó el IMPD para la fabricación del medicamento celular de terapia génica.

Hemos demostrado que es posible realizar edición génica sobre células de pacientes de AF que se reprogramaron para generar iPSCs, que posteriormente se rediferenciaron al linaje hematopoyético (Rio et al. *EMBO Mol Med* 2014 y Tesis de Rocío Baños 2014). En un trabajo análogo realizado en células de ratones *Fanca*<sup>-/-</sup> demostramos las ventajas y también las limitaciones de las técnicas de reprogramación celular para el desarrollo de protocolos de terapias celulares hematopoyéticas (Navarro et al *Stem Cells* 2014).

En el campo de la anemia PKD, se han editado genéticamente líneas de iPSCs derivadas de dos pacientes con esta deficiencia mediante recombinación homóloga potenciada por TALE nucleasas (Tesis de Zita Gárate 2014). En Agosto de 2014 se designó a uno de nuestros vectores lentivirales como un nuevo Medicamento Huérfano para el tratamiento de la PKD (EU/3/14/1130).

En el 2014 se ha conseguido completar el desarrollo de cuatro vectores lentivirales candidatos para el tratamiento de la inmunodeficiencia LAD-1. Estos vectores han sido testados in vitro e in vivo, usando diferentes modelos de la enfermedad, y han demostrado su eficacia para corregir el fenotipo de la enfermedad tanto en células humanas como de ratón (León et al. *Stem Cells* 2014).

**Institución:** Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT)

**Contacto:** CIEMAT · Avenida Complutense, 40. 28040 Madrid

Teléfono: (+34) 91 346 65 18 · Website: <http://www.ciemat.es>

## Grupo U711

Programa: Medicina Genética



**Investigador Principal:** Carracedo, Ángel

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Brea Fernández, Alejandro José | Cruz Guerrero, Raquel | Santamariña Pena, Marta

**ADSCRITOS:** Álvarez Fernández, Vanesa | Amigo Lechuga, Jorge | Barros Angueira, Francisco | Blanco Arias, Patricia | Blanco Pérez, Ana | Camiña Tato, Montserrat | Fachal Vilar, Laura | Fernández Prieto, Montserrat | Quintans Castro, Beatriz | Ruiz Ponte, Clara | Sobrido Gómez, María Jesús | Vega Gliemmo, Ana Paula

### Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- DE RUBEIS S, HE X, GOLDBERG AP, POULTNEY CS, SAMOCHA K, CICEK AE, KOU Y, LIU L, FROMER M, WALKER S, SINGH T, KLEI L, KOSMICKI J, SHIH-CHEN F, ALEKSIC B et al. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature*; 2014 Nov 13. 515(7526):209-15;
- ARKING DE, PULIT SL, CROTTI L, VAN DER HARST P, MUNROE PB, KOOPMANN TT, SOTOODEHNIA N, ROSSIN EJ, MORLEY M, WANG X, JOHNSON AD, LUNDBY A, GUDBJARTSSON DF, NOSEWORTHY PA, EIJGELSHEIM M, et al. Genetic association study of QT interval highlights role for calcium signaling pathways in myocardial repolarization.. *Nat Genet*; 2014 Aug. 46(8):826-36;
- FACHAL L, GÓMEZ-CAAMAÑO A, BARNETT GC, PELETEIRO P, CARBALLO AM, CALVO-CRESPO P, KERNS SL, SÁNCHEZ-GARCÍA M, LOBATO-BUSTO R, DORLING L, ELLIOTT RM, et al. A three-stage genome-wide association study identifies a susceptibility locus for late radiotherapy toxicity at 2q24.1. *Nat Genet*; 2014 Aug. 46(8):891-4;
- ROSMARIN D, PALLES C, PAGNAMENTA A, KAUR K, PITA G, MARTIN M, DOMINGO E, JONES A, HOWARTH K, FREEMAN-MILLS L, JOHNSTONE E, WANG H, LOVE S, SCUDDER C, JULIER P, et al. A candidate gene study of capecitabine-related toxicity in colorectal cancer identifies new toxicity variants at DPYD and a putative role for ENOSF1 rather than TYMS. *Gut* ;2014 Mar 19.
- KINNERSLEY B, BUCH S, CASTELLVÍ-BEL S, FARRINGTON SM, FORSTI A, HAMPE J, HEMMINKI K, HOFSTRA RM, NORTHWOOD E, PALLES C, PINHEIRO M, RUIZ-PONTE C, et al.. Re: Role of the oxidative DNA damage repair gene OGG1 in colorectal tumorigenesis. *J Natl Cancer Inst* ;May. 106(5):

## A destacar

Durante 2014 hemos comenzado, en colaboración con Actelion Pharmaceuticals, una línea específica para el estudio de Newman Pick tipo C y se ha liderado el creación de un consorcio internacional de xantomatosis cerebrotendinosa.

En cuanto a la captación recursos competitivos, hay que resaltar el esfuerzo realizado en este año nos ha permitido obtener financiación en 2 proyectos del Programa H2020, en uno de ellos como coordinadores.

Por lo que refiere a la Aplicación del conocimiento , se han llevado a cabo dos revisiones sistemáticas (Primary Familial Brain Calcification, (MJ Sobrido et al) y Spinocerebellar Ataxia Type 36 (M Arias et al), colaborado en la realización de numerosos informes y dictámenes (fundamentalmente del IRDIRC) o documentos de consenso (Referencia para el establecimiento de criterios clínicos de sospecha de CMMR-D. Wimmer et al). También cabe destacar la contribución realizada al estudio internacional del autismo en el que se han referenciado nuevos genes asociados a este trastorno. Otros hallazgos han sido publicados en "A novel stop mutation in the vascular endothelial growth factor-C gene (VEGFC) results in Milroy-like disease". (Balboa-Beltran E et al. *J Med Genet*) y "A three-stage genome-wide association study identifies a susceptibility locus for late radiotherapy toxicity at 2q24.1".(Fachal L et al, *Nat Genet*).

En el grupo de investigación también se ha implementado una base de datos para la descripción histórica de variantes secuenciadas y eliminación de errores sistemáticos y se ha diseñado un pipeline de análisis de NGS para el procesamiento de resultados crudos de ultrasecuenciación.

Finalmente, indicar que la Dra. Sobrido, miembro adscrito a nuestra unidad, ha sido nombrada coordinadora de la Comisión de Estudio de Ataxias y Paraparesias Espásticas Degenerativas de la Sociedad Española de Neurología y ha sido invitada a participar como experta en el Panel Científico de la subespecialidad de Neurogenética de la European Academy of Neurology

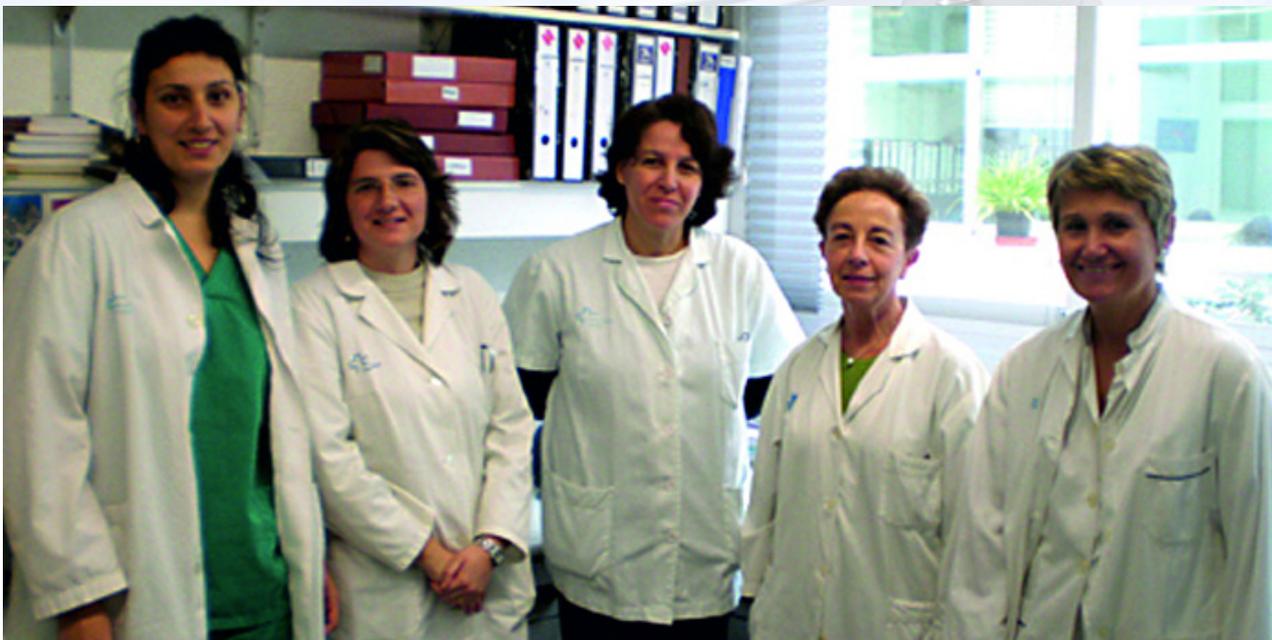
**Institución:** Universidad de Santiago de Compostela

**Contacto:** Facultad de Medicina. San Francisco, s/n. 15782 Santiago de Compostela

Tel.: (+34) 981 951 491 · Web: <http://www.xenomica.org/>

## Grupo U712

Programa: Medicina Endocrina



**Investigador Principal:** Carrascosa, Antonio

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Fernández Cancio, Mónica

**ADSCRITOS:** Andaluz López, Pilar | Audi Parera, Laura | Clemente León, María | Gussinye Canadell, Miquel | Torán Fuentes, Nuria | Yeste Fernández, Diego

### Principales líneas de investigación

- En su desarrollo por un comité externo. Seguimos con nuestro propósito de mantenernos como un •  
Regulación génica del crecimiento en población control y en poblaciones con retraso de crecimiento: genes GH1, GHR, GHRHR, IGF-1, IGF1R, VDR.
- Regulación de la proliferación y de la expresión génica por hormonas y factores de crecimiento, en el cartílago de crecimiento humano.
- Análisis de genes implicados en la diferenciación sexual humana: AR, SRD5A2, HSD17B3, CYP17A1, CYP19A1, StAR, SF1, MAMLD1, GATA4. Búsqueda de nuevos genes.
- Genes implicados en la deficiencia congénita aislada de glucocorticoides: genes MC2R, MRAP, StAR, CYP11A1.
- Factores epidemiológicos y genéticos implicados en el desarrollo del raquitismo. Genes VDR, MC1R, TYR1, TYRP1-1, TYRP1-2, OCA2-1, OCA2-2, SLC45A2-1, SLC45A2-2, SLC24A5-1, KITLG-1.

## Publicaciones científicas más relevantes

- MALIKOVA J, CAMATS N, FERNÁNDEZ-CANCIO M, HEATH K, GONZÁLEZ I, CAIMARÍ M, DEL CAMPO M, ALBISU M, KOLOUSKOVA S, AUDÍ L, FLÜCK CE. Human NR5A1/SF-1 mutations show decreased activity on BDNF (brain-derived neurotrophic factor), an important regulator of energy balance: testing impact of novel SF-1 mutations beyond steroidogenesis. PLoS One. 2014 Aug 14;9(8):e104838. doi: 10.1371/journal.pone.0104838. eCollection 2014. PubMed PMID: 25122490; PubMed Central PMCID: PMC4133263.
- AKCAY T, FERNÁNDEZ-CANCIO M, TURAN S, GÜRAN T, AUDÍ L, BEREKET A. AR and SRD5A2 gene mutations in a series of 51 Turkish 46,XY DSD children with a clinical diagnosis of androgen insensitivity. Andrology. 2014 Jul;2(4):572-8. doi: 10.1111/j.2047-2927.2014.00215.x. Epub 2014 Apr 16. PubMed PMID: 24737579.
- COX K, BRYCE J, JIANG J, RODIE M, SINNOTT R, ALKHAWARI M, ARLT W, AUDÍ L, BALSAMO A, BERTELLONI S, COOLS M, DARENDELIER F, DROP S, ELLAITHI M, GURAN T, et al. Novel associations in disorders of sex development: findings from the I-DSD Registry. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Feb;99(2):E348-55. doi: 10.1210/jc.2013-2918. Epub 2013 Dec 3. PubMed PMID: 24302751; PubMed Central PMCID: PMC3955252.
- GIMENO A, GARCÍA-GIMÉNEZ JL, AUDÍ L, TORAN N, ANDALUZ P, DASÍ F, VIÑA J, PALLARDÓ FV. Decreased cell proliferation and higher oxidative stress in fibroblasts from Down Syndrome fetuses. Preliminary study. Biochim Biophys Acta. 2014 Jan;1842(1):116-25. doi: 10.1016/j.bbadis.2013.10.014. Epub 2013 Oct 31. PubMed PMID: 24184606.
- CAMATS N, PANDEY AV, FERNÁNDEZ-CANCIO M, FERNÁNDEZ JM, ORTEGA AM, UDHANE S, ANDALUZ P, AUDÍ L, FLÜCK CE. STAR splicing mutations cause the severe phenotype of lipoid congenital adrenal hyperplasia: insights from a novel splice mutation and review of reported cases. Clin Endocrinol (Oxf). 2014 Feb;80(2):191-9. doi: 10.1111/cen.12293. Epub 2013 Aug 17. Review. PubMed PMID: 23859637. CASTERÁS A, KRATZSCH J, FERRÁNDEZ A, ZAFÓN C, CARRASCOSA A, MESA J. Clinical challenges in the management of isolated GH deficiency type IA in adulthood. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2014;2014:130057. doi: 10.1530/EDM-13-0057. Epub 2014 Feb 1. PubMed PMID: 24683479; PubMed Central PMCID: PMC3965272.

## A destacar

**Acciones de traslación:** Traslación asistencial al diagnóstico y a las consultas especializadas relacionadas con las enfermedades raras (ER) del área de la endocrinología pediátrica, relacionadas con el crecimiento esquelético, anomalías de la diferenciación sexual, deficiencia familiar de glucocorticoides y factores de predisposición al desarrollo de raquitismo. • Biobanco del VHIR (Vall d'Hebron Institut de Recerca) (BBHUVH): muestras de Endocrinología Pediátrica.

**Acciones de colaboración:** Sociedades SEEP, SEEN, SEQC y ESPE para la elaboración de Recomendaciones y Guías para protocolos de diagnóstico bioquímico, clínico y genético • Centro de Referencia del Programa de Detección Precoz del Hipotiroidismo Congénito en Catalunya. Consell Assessor en Catalunya para los tratamientos con GH • Proyecto COST BM1303 para el estudio internacional de las Anomalías de la Diferenciación Sexual (ADS)

**Acciones de transferencia:** Informatización de los cálculos auxológicos durante el crecimiento de los niños, normales y con patologías (Programa Auxolog) • Bases de Datos: 1) ADS en el ISCIII, coordinada por el Grupo; 2) Base de datos internacional (International DSD Registry).

**Participación del Grupo en programas y actividades del CIBERER:** Asesoría de Orphanet en el Área de Endocrinología • Dedicación al diagnóstico, tratamiento e investigación aplicada sobre varios grupos de ER relacionadas con la Endocrinología Pediátrica. Consulta clínica en el Hospital Vall d'Hebron de Endocrinología Pediátrica donde se atienden todas las ER de esta área • Colaboraciones clínicas y de investigación con otros grupos pediátricos de nuestro hospital que también trabajan sobre ER (neumología pediátrica, neurología y enfermedades metabólicas, genética e inmunodeficiencias).

**Institución:** Fundación Hospital Universitario Vall D'hebron - Institut de Recerca (VHIR)

**Contacto:** Hospital Valle Hebrón · Passeig Vall D'hebron, 119-129. 08035 Barcelona

Tel.: (+34) 93 489 30 64 / 93 489 40 30 (Dra. Audí)

## Grupo U713

Programa: Medicina Mitocondrial y Neuromuscular



**Investigador Principal:** Cuezva, José M.

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Núñez de Arenas Flores, Cristina | Sánchez Arago, María

**CONTRATADOS A CARGO DEL PROYECTO:** Cueva Martín, M<sup>a</sup> del Carmen

**ADSCRITOS:** Formentini, Laura | García Bermúdez, Javier | Martínez Jover, Estefanía | Martínez Reyes, Inmaculada | Santacatterina, Fulvio

### Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- SANCHEZ-ARAGO M, GARCIA-BERMEDEZ J, MARTINEZ-REYES I, SANTACATTERINA F, CUEZVA JM. Degradation of IF1 controls energy metabolism during osteogenic differentiation of stem cells. *EMBO Rep.* 2013;14(7):638-44.
- SANCHEZ-ARAGO M, FORMENTINI L, CUEZVA JM. Mitochondria-mediated energy adaption in cancer: the H(+)-ATP synthase-gear switch of metabolism in human tumors. *Antioxid Redox Signal.* 2013;19(3):285-98.
- MARTÍNEZ-REYES I, CUEZVA JM. The H(+)-ATP synthase: a gate to ROS-mediated cell death or cell survival. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1837(7)
- FORMENTINI L, PEREIRA MP, SANCHEZ-CENIZO L, SANTACATTERINA F, LUCAS JJ, NAVARRO C, et al. In vivo inhibition of the mitochondrial H+-ATP synthase in neurons promotes metabolic preconditioning. *Embo J.* 2014;33(7):762-78.
- SANTACATTERINA F, CHAMORRO M, DE ARENAS CN, NAVARRO C, MARTÍN MA, CUEZVA JM, SÁNCHEZ-ARAGÓ M. Quantitative analysis of proteins of metabolism by reverse phase protein microarrays identifies potential biomarkers of rare neuromuscular diseases. *J Transl Med.* 2015;13:424.

## A destacar

### PROYECTOS

- Referencia: S2010/BMD-2402. Título: La mitocondria y su implicación en patología humana. Presupuesto: 795.800€. 2012-2015. IP: José M. Cuezva Marcos • Referencia: 13-713/438.00. Título: Translational Research, experimental Medicine and Therapeutics on Charcot-Marie-Tooth disease (TREAT-CMT). International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC). Presupuesto: 3.084.664€. 2012-2016. Co-IP: José M. Cuezva Marcos • Referencia: SAF2013-41945-R. Título: La mitocondria y su disfunción en patología: papel de IF1. Presupuesto: 335000€. 2014-2016. IP: José M. Cuezva Marcos • Referencia: Fundación Ramón Areces. Título: Función oncogénica de IF1, el inhibidor de la H+ATP sintasa de la mitocondria. Presupuesto: 125760€. 2015-2017. IP: José M. Cuezva Marcos.

### PATENTES

- Inventores: Fulvio Santacatterina, María Sánchez-Aragó y José M. Cuezva. Título: "Un proceso y kit para el diagnóstico diferencial de una enfermedad que cursa con afectación muscular". Número de aplicación: 201230771. Número de publicación: ES2432653. País: España. Fecha de publicación: 23/05/2012. Propietarios: Universidad Autónoma de Madrid-CIBERER • Registro de marca: PROTEOmAb. Propietario: Universidad Autónoma de Madrid. Número de marca: 3.055.803. Fecha de aplicación: 12/12/2012. Fecha de autorización: 14/03/2013 • El laboratorio ha desarrollado la plataforma PROTEOmAb que permite la identificación y cuantificación de nuevos marcadores moleculares de enfermedad y, eventualmente, de respuesta a terapia. La plataforma está basada en la tecnología de alto rendimiento de microarrays de proteínas en fase reversa (RPMA). Permite el análisis de 1,000 biopsias diferentes y posibilita la correlación con parámetros clínicos y de respuesta a tratamiento. (i) "Translation of Energy Metabolism": Grupo en el ámbito de cáncer en el Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12) (ii) Pertenece al consorcio MITOLAB, Comunidad de Madrid. J.M. Cuezva es el coordinador.

### RESÚMEN DE LAS PUBLICACIONES SELECCIONADAS

- Hemos demostrado que el Factor Inhibidor 1 de la H+-ATP sintasa (IF1) posee un gran interés como potencial diana terapéutica en mitocondriopatías musculares (*J Trans Med*, 2015). Se ha publicado el modelo de neurona (*EMBO J*, 2014) donde se ha demostrado por vez primera in vivo que la expresión de IF1 en neurona inhibe la fosforilación oxidativa y regula la actividad de la ATP sintasa. Además, se ha descrito que la ATP sintasa forma parte de la maquinaria de muerte celular. Así mismo, en el modelo de hígado demostramos el papel que IF1 ejerce en progresión del cáncer (*Hepatology*, 2014, en revisión).

**Institución:** Universidad Autónoma de Madrid

**Contacto:** Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. Nicolás Cabrera, 1

Campus de Cantoblanco UAM, 28049 Madrid · Teléfono: (+34) 91 196 46 18 / 91 196 46 48

E.mail: [jmcuezva@cbm.csic.es](mailto:jmcuezva@cbm.csic.es)

[http://www.cbm.uam.es/mkfactory.esdomain/webs/CBMSO/pln\\_LineasInvestigacion.aspx?IdObjeto=7](http://www.cbm.uam.es/mkfactory.esdomain/webs/CBMSO/pln_LineasInvestigacion.aspx?IdObjeto=7)

## Grupo U714

Programa: Cáncer Hereditario y Síndromes Relacionados



**Investigadora Principal:** Del Río Nechaevsky, Marcela

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Escámez Toledano, María José | Gómez Llames, Sara María

**ADSCRITOS:** Carretero Trillo, Marta | Duarte González, Blanca | García Díez, Marta | Guerrero Aspizua, Sara | Holguín Fernández, Almudena | Illera Esteban, Nuria | Larcher Laguzzi, Fernando | Meana Infiesta, Álvaro | Murillas Angoití, Rodolfo | Retamosa Cervantes, María Luisa | Zapatero Solana, Elisabet

### Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- ZAPATERO-SOLANA E, GARCÍA-GIMÉNEZ J, GUERRERO-ASPIZUA S, GARCÍA M, TOLL A, BASELGA E, DURÁN-MORENO M, et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Kindler syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Dec 21;9(1):211.
- DUARTE B, MISELLI F, MURILLAS R, ESPINOSA-HEVIA L, CIGUDOSA JC, RECCHIA A, et al. Long-term skin regeneration from a gene-targeted human epidermal stem cell clone. *Mol Ther*. 2014 Nov;22(11):1878-80.
- KIRITSI D, GARCIA M, BRANDER R, HAS C, MEIJER R, ESCÁMEZ MJ, et al. Mechanisms of natural gene therapy in dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol*. 2014 Aug;134(8):2097-104.
- PUIG-BUTILLE JA, ESCÁMEZ MJ, GARCIA-GARCIA F, TELL-MARTI G, FABRA À, MARTÍNEZ-SANTAMARÍA L, et al. Capturing the biological impact of CDKN2A and MC1R genes as an early predisposing event in melanoma and non melanoma skin cancer. *Oncotarget*. 2014 Mar 30;5(6):1439-51.
- GOSTYNSKI A, LLAMES S, GARCÍA M, ESCAMEZ MJ, MARTINEZ-SANTAMARIA L, NIJENHUIS M, et al. Long-term survival of type XVII collagen revertant cells in an animal model of revertant cell therapy. *J Invest Dermatol*. 2014 Feb;134(2):571-4.

## A destacar

- **Designación de medicamento huérfano** “Allogeneic adipose-derived adult mesenchymal stem cells contained in a fibrin-based bioengineered dermis” (EU/3/14/1407) para el tratamiento de epidermolisis bullosa. EMEA: EMA/OD/197/14
- **Convenio Cátedra de Investigación** con el IIS-Fundación Jiménez Díaz en Medicina Regenerativa y Bioingeniería Tisular para potenciar la investigación traslacional en enfermedades raras
- **Proyectos de investigación concedidos:** proyecto SAF2013-43475-R (IP: M. Del Río), proyecto de investigación clínica ICC114/032 (liderado por MJ. Escamez) y proyecto IP14/00931 (liderado por F. Larcher).
- **Ensayos clínicos:** - Inicio del ensayo clínico de fase I/II en el Hospital La Paz de Madrid con células madre mesenquimales para el tratamiento de la fragilidad mucosas en pacientes con epidermolisis bullosa. - Reclutado de pacientes en el proyecto europeo GENEGRAFT (“Phase I/II ex vivo gene therapy clinical trial for recessive dystrophic epidermolysis bullosa using skin equivalent grafts genetically corrected with a COL7A1-encoding SIN retroviral vector”) - Proyecto de ensayo clínico para la ictiosis lamelar presentado y seleccionado para el “2nd Stage” en el programa H2020 en el tópico: PHC-14-2015: “New therapies for rare diseases”. En esta propuesta participan grupos clínicos, básicos y la empresa Pierre Fabre de Francia.
- **3 proyectos ACCI** del CIBERER en los que nuestra unidad colabora con otras unidades CIBERER (u701, u715, u726 y u733)
- **Fomento de la transferencia al sector productivo:** generación de un spin-off, licencia de 2 patentes, transferencia del know-how del medicamento huérfano EU/3/14/1407 a la Sala Blanca del Hospital del Niño Jesús.
- **Organización de congresos/jornadas:** - Organización cofinanciada por el CIBERER del “II día Internacional del Xeroderma Pigmentoso y otras Enfermedades de Reparación del DNA y Envejecimiento Prematuro”, celebrado en la Fundación Jiménez Díaz el 10/12/2014. - Patrocinio en 2014 por parte de la Fundación Ramón Areces para la realización del simposium: “Enfermedades raras de la piel: rompiendo paradigmas”, que estamos organizando en la actualidad.

**Institución:** Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT)

**Contacto:** Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT).

Avda. Complutense, 40. Edificio 70A, 28040 MADRID · Teléfono: (+34) 91 624 82 10

## Grupo U715

Programa: Medicina Genética



**Investigador Principal:** Dopazo, Joaquín

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Alemán Ramos, Alejandro | Salavert Torres, Francisco

**ADSCRITOS:** Conesa Cegarra, Ana Victoria | García García, Francisco | Montaner González, David | Tarraga Giménez, Joaquín

### Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- ALEMÁN A, GARCIA-GARCIA F, SALAVERT F, MEDINA I, DOPAZO J. 2014 A web-based interactive framework to assist in the prioritization of disease candidate genes in whole-exome sequencing studies. *Nucleic Acids Res.* 42:W88-W93.
- ALEMÁN A, GARCIA-GARCIA F, MEDINA I, DOPAZO J. 2014 A web tool for the design and management of panels of genes for targeted enrichment and massive sequencing for clinical applications." *Nucleic Acids Res.* 42:W83-W87
- GARCIA-ALONSO L, JIMÉNEZ-ALMAZÁN J, CARBONELL-CABALLERO J, VELA-BOZA A, SANTOYO-LÓPEZ J, ANTIÑOLO G, DOPAZO J. 2014 The role of the interactome in the maintenance of deleterious variability in human populations. *Mol. Syst. Biol.* 10(9):752
- SEBASTIAN-LEON P, VIDAL E, MINGUEZ P, CONESA A, TARAZONA S, AMADOZ A, ARMERO C, SALAVERT F, VIDAL-PUIG A, MONTANER D, DOPAZO J. 2014 Understanding disease mechanisms with models of signaling pathway activities." *BMC Syst Biol.* 8(1):121
- SU Z, LABAJ PP, ....DOPAZO, J..., et al. 2014 A comprehensive assessment of RNA-seq accuracy, reproducibility and information content by the Sequencing Quality Control Consortium. *Nat. Biotechnol.* 32:903-914.

## A destacar

Durante 2014 el grupo ha tenido una intensa actividad en dos frentes. Por un lado ha seguido dando apoyo al programa de colaboración intra-CIBERER de secuenciación de pacientes de enfermedades raras, en los que este año se han analizado unos 212 exomas de 131 familias que han resultado en la consecución de 9 publicaciones en 2014 (del total de 24 que ha producido ya este programa colaborativo).

Por otra parte se ha desarrollado software específicamente orientado al análisis de datos genómicos en enfermedades raras. Se ha desarrollado el programa BiEREaap (<http://bierapp.babelomics.org>), para la priorización de genes candidatos de enfermedad usado en los proyectos colaborativos anteriormente mencionados y en otros. También se ha desarrollado el programa TEAM (<http://team.babelomics.org>) para la gestión de paneles de genes de enfermedades por secuenciación masiva. Finalmente, se ha trabajado en la base de datos de variación de la población Española, de gran utilidad tanto para el descubrimiento de nuevos genes y variantes de enfermedad como en diagnóstico por paneles de genes.

---

**Institución:** Fundación Centro de Investigación Príncipe Felipe

**Contacto:** Centro de Invest. Príncipe Felipe · c/ Eduardo Primo Yufera, 3. 46012, Valencia

E.mail: [jdopazo@cipf.es](mailto:jdopazo@cipf.es) · Website: <http://bioinfo.cipf.es/>

## Grupo U716

Programa: Medicina Pediátrica y del Desarrollo



**Investigadora Principal:** Fillat, Cristina

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Luna Cornado, Jerónimo | Rozen, Esteban Javier

**ADSCRITOS:** Arato Arato, Krisztina | Arbones de Rafael, María Lourdes | Balducci, Elisa | Bofill de Ros, Xavier | De la Luna Gargantilla, Susana | Di Vona, Chiara | Dierssen Sotos, María del Mar | José Segarra-Martínez, Ana Isabel | Martínez de Lagran Cabredo, María | Najas Sales, Sonia | Raya Vaquera, Alicia | Sobrevals Sobrevalls, Luciano Matías

### Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- DYRK1A promotes dopaminergic neuron survival in the developing brain and in a mouse model of Parkinson's disease. BARALLOBRE MJ, PERIER C, BOVÉ J, LAGUNA A, DELABAR JM, VILA M, ARBONÉS ML. *Cell Death Dis.* 2014 Jun 12;5:e1289.
- Epigallocatechin-3-gallate, a DYRK1A inhibitor, rescues cognitive deficits in Down syndrome mouse models and in humans. DE LA TORRE R, DE SOLA S, PONS M, DUCHON A, DE LAGRAN MM, FARRÉ M, FITÓ M, BENEJAM B, LANGOHR K, RODRÍGUEZ J, PUJADAS M, BIZOT JC, CUENCA A, JANEL N, CATUARA S, COVAS MI, BLEHAUT H, HERAULT Y, DELABAR JM, DIERSSEN M. *Mol Nutr Food Res.* 2014 Feb;58(2):278-88.
- The role of nicotinic receptors in shaping and functioning of the glutamatergic system: a window into cognitive pathology. MOLAS S, DIERSSEN M. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014 Oct;46 Pt 2:315-25.
- A genetic fiber modification to achieve matrix-metalloprotease-activated infectivity of oncolytic adenovirus. JOSÉ A, ROVIRA-RIGAU M, LUNA J, GIMÉNEZ-ALEJANDRE M, VAQUERO E, GARCÍA DE LA TORRE B, ANDREU D, ALEMANY R, FILLAT C. *J Control Release.* 2014 Oct 28;192:148-56.
- miR-148a- and miR-216a-regulated oncolytic adenoviruses targeting pancreatic tumors attenuate tissue damage without perturbation of miRNA activity. BOFILL-DE ROS X, GIRONELLA M, FILLAT C. *Mol Ther.* 2014 Sep;22(9):1665-77.

## A destacar

El equipo centra su investigación en el estudio de las bases moleculares, los mecanismos fisiopatológicos y la investigación terapéutica de enfermedades genéticas y trastornos del desarrollo que afectan al sistema nervioso central. De especial interés son el conjunto de enfermedades raras (ER) que cursan con discapacidad intelectual y, en particular, las asociadas a trisomías totales/parciales del cromosoma 21 (HSA21), responsables del síndrome de Down (SD), y a monosomías de este cromosoma, tales como la ER "autosomal dominant mental retardation-7" (MRD7; OMIM #614104), resultado de mutaciones en heterocigosis en el gen HSA21 DYRK1A. Además, investigadores del grupo desarrollan estrategias terapéuticas para tumores poco frecuentes.

En 2014 el grupo ha contribuido a demostrar que la quinasa DYRK1A promueve la supervivencia de neuronas dopaminérgicas en el cerebro en desarrollo. Además DYRK1A, actuaría como atenuador de muerte neuronal, en condiciones de toxicidad neuronal inducida, en un modelo de ratón de la enfermedad de Parkinson.

Destacamos también la publicación de los primeros datos derivados del ensayo clínico (NCT01699711) en colaboración con el IMIM-Hospital del Mar sobre la "utilización de la epigallocatequina galato (EGCG) para modular DYRK1A y APP y evaluar su impacto sobre el rendimiento cognitivo en pacientes con síndrome de Down". Este estudio piloto apunta a que el tratamiento con EGCG aportaría beneficios en procesos de memoria y en la calidad de vida de las personas con SD.

En relación al desarrollo de nuevas terapias para el tratamiento de tumores poco frecuentes hemos avanzado en el diseño y estudios preclínicos de viroterapia génica, con el desarrollo adenovirus oncolíticos con alta selectividad y potencia para tumores pancreáticos, dando lugar a una solicitud de patente, actualmente en fase PCT.

Cabe señalar la contribución activa del grupo a la Unidad SEFALER con la realización de trabajos de fenotipación conductual en colaboración con diversos grupos del CIBERER.

**Institución:** Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer

**Contacto:** Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS)

Rosselló, 149-153. 08036 Barcelona · Teléfono: (+34) 93 227 54 00 Ext. 4579

## Grupo U717

Programa: Medicina Mitocondrial y Neuromuscular



**Investigador Principal:** Garesse, Rafael

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Gallardo Pérez, María Esther

**ADSCRITOS:** Bornstein Sánchez, Belen | Fernández Moreno, Miguel Ángel | Galera Monge, Teresa

### Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- ZAMBRANO A, GARCÍA-CARPISO V, GALLARDO ME, VILLAMUERA R, GÓMEZ-FERRERÍA MA, PASCUAL A et al., The thyroid hormone receptor  $\beta$  induces DNA damage and premature senescence. *J Cell Biol.* 2014; 204(1):129-46.
- GONZÁLEZ-VIOQUE E, BORNSTEIN B, GALLARDO ME, FERNÁNDEZ-MORENO MÁ, GARESSE R. The pathogenicity scoring system for mitochondrial tRNA mutations revisited. *Mol Genet Genomic Med.* 2014; 2(2):107-14.
- GALLEGO-DELGADO M, COBO-MARCOS M, BORNSTEIN B, HERNÁNDEZ-LAÍN A, ALONSO-PULPÓN L, GARCIA-PAVIA P. Mitochondrial Cardiomyopathies Associated With the m.3243A>G Mutation in the MT-TL1 Gene: Two Sides of the Same Coin. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2014; Epub ahead of print].
- ZABALZA R, NURMINEN A, KAGUNI LS, GARESSE R, GALLARDO ME, BORNSTEIN B. Co-occurrence of four nucleotide changes associated with an adult mitochondrial ataxia phenotype. *BMC Res Notes.* 2014;7:883.
- ECHEVARRÍA L, CLEMENTE P, HERNÁNDEZ-SIERRA R, GALLARDO ME, FERNÁNDEZ-MORENO MA, GARESSE R. Glutamyl-tRNAGln amidotransferase is essential for mammalian mitochondrial translation in vivo. *Biochem J.* 2014; 460(1):91-101.

## A destacar

Durante 2014, la unidad U717 ha recibido financiación de tres proyectos distintos: un proyecto del ISCIII (PI13/00556) un proyecto de la CAM (S2010/BMD-2402) y un proyecto de la FMM (FMM2011-0060). Nuestro trabajo de investigación se ha centrado en diferentes aspectos de la fisiopatología mitocondrial. Entre ellos: 1) Caracterización bioquímica de híbridos transmitocondriales de pacientes con diferentes enfermedades mitocondriales (EM). 2) Caracterización molecular y funcional de mutaciones en el mtDNA y nuclear en pacientes con miocardiopatía mitocondrial. 3) Desde el punto de vista de la transferencia y la traslación asistencial, en nuestro laboratorio y en el hospital Puerta de Hierro de Madrid, se están implementando, varias plataformas de diagnóstico molecular. Entre ellas, plataformas de genes de comunicación intergenómica, como el gen POLG1 para el que somos centro de referencia y genes sarcoméricos para el diagnóstico de miocardiopatías. Asimismo, en colaboración con otras unidades CIBERER, hemos participado en a) la elaboración de un método normalizado de cuantificación del mtDNA y en b) la puesta a punto de un protocolo consensuado para el análisis de la actividad de los complejos de la cadena respiratoria mitocondrial. Ambos protocolos se están utilizando para el diagnóstico de las EM. 4) Identificación y caracterización de nuevos genes implicados en la función OXPHOS. Hasta el momento hemos identificado y caracterizado dos genes nuevos (GatC y hCOA3). 5) Generación de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) como modelo de estudio de EM y como aproximación al desarrollo de estrategias terapéuticas para estas enfermedades. Hasta ahora, hemos generado iPSCs de pacientes con Síndrome de Leigh causado por mutaciones en el mtDNA, de pacientes con atrofia óptica-plus causada por mutaciones en OPA1 y de pacientes con mutaciones en POLG. La utilización de esta tecnología junto con la de identificación de nuevos genes OXPHOS serán las líneas de investigación prioritarias de nuestro grupo para los próximos años.

**Institución:** Universidad Autónoma de Madrid

**Contacto:** Univ. Autónoma de Madrid. Tels.: Labo: 91 497 54 52 / Fax: 91 585 44 01 / Tf. 91 497 54 52  
E.mail: rafael.garesse@uam.es

## Grupo U718

Programa: Patología Neurosensorial



**Investigadora Principal:** González Duarte, Roser

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Andrés Ventura, María Rosa

**ADSCRITOS:** De Castro Miró, Marta | Marfany Nadal, Gemma | Sava, Florentina |

### Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- FATHINAJAFABADI A, PÉREZ-JIMÉNEZ E, RIERA M, KNECHT E, GONZÁLEZ-DUARTE R. CERKL, a retinal disease gene encodes an mRNA-binding protein that localizes in compact and untranslated mRNPs associated with microtubules. PLoS One 9 (2):e87898.
- DE CASTRO-MIRÓ M, POMARES E, LORÉS-MOTTA L, TONDA R, DOPAZO J, MARFANY G, GONZÁLEZ-DUARTE R. Combined genetic and high-throughput strategies for molecular diagnosis of inherited retinal dystrophies. PLoS One 9 (2):e88410.

## A destacar

La actividad del grupo U718 está centrada en el estudio genético-funcional de las distrofias de retina hereditarias (IRDs), la identificación de nuevos genes y el diseño de herramientas eficaces para el diagnóstico genético combinando chips de DNA, secuenciación masiva de exones (WES) y herramientas bioinformáticas. Mediante análisis funcionales, hemos demostrado que CERKL (gen causante de retinosis pigmentaria, RP) forma complejos ribonucleoproteicos asociados a microtúbulos en diversas líneas celulares humanas, en fotoreceptores y células ganglionares murinas. La posible función de transporte y protección de mRNAs asociada a CERKL, no descrita para ningún otro gen RP, abre nuevos escenarios de estudio sobre las vías celulares afectadas en este conjunto de patologías y señala nuevas dianas terapéuticas. Además, estudiamos los efectos funcionales de las modificaciones post-traduccionales de los factores de transcripción clave para la función de los fotoreceptores, entre ellos CRX y NR2E3, implicados en patologías retinianas severas.

El estudio de patologías sensoriales tan complejas como las IRDs requiere nuevas herramientas. Por ello estamos diseñando una web interactiva que integra todos los datos genético-moleculares y bioquímicos descritos para 62 genes RP en redes génicas. Esta información permite revelar nuevos nodos y proteínas dentro de vías metabólicas o de señalización, pistas valiosísimas para identificar candidatos y diseñar terapias. Además, hemos iniciado cultivos primarios de células retinales y organotípicos de retina murina y optimizado los métodos de transfección transitoria en tejido, para enriquecer la aproximación genética que lideramos desde hace más de 20 años con análisis de imágenes obtenidas con microscopía de alta resolución in vivo. Por último, hemos generado dos modelos knockout específicos (Cerkl y Nr2e3) mediante la técnica de CRIPSR/Cas9.

El grupo ha recibido dos proyectos competitivos: SAF2013-49069-C2-1-R (2014-2016) y La Marató TV3 (2014-2017), la consideración de grupo de calidad y dos proyectos de fundaciones particulares. Actualmente, tiene 6 tesis doctorales en curso.

---

**Institución:** Universidad de Barcelona

**Contacto:** Univ. de Barcelona, Departament de Genètica. Facultat de Biologia.

Edifici Prevoști, 2a pl.. Avda. Diagonal, 643. 08028 Barcelona · Tel.: (+34) 93 402 10 34 / 93 403 55 29

E.mail: rgonzalez@ub.edu · Website: <http://www.ub.edu/genetica/humanaen/gonzalez.htm>

## Grupo U719

Programa: Medicina Pediátrica y del Desarrollo



**Investigador Principal:** Gratacòs, Eduard

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Acosta Rojas, Emilia R. | Demicheva, Elena | Rodríguez Sureda, Víctor Manuel

**ADSCRITOS:** Borrel Vilaseca, Antoni | Cararach Ramoneda, Vicente | Casals Font, Elena | Cobo Cobo, Teresa | Crispí Brillas, Fátima | Domínguez Luengo, María del Carmen | Eixarch Roca, Elisenda | Figueras Retuerta, Francesc | Martínez Crespo, José María | Palacio Riera, Monserrat | Puerto Navarro, Bienvenido | Sanz Cortes, Magdalena

### Principales líneas de investigación

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

### Publicaciones científicas más relevantes

- BATALLE D, MUÑOZ-MORENO E, ARBAT-PLANA A, ILLA M, FIGUERAS F, EIXARCH E, GRATACÓS E. Long-term reorganization of structural brain networks in a rabbit model of intrauterine growth restriction. *Neuroimage*. 2014 Jun 2;100:24–38.
- CRISPI F, BIJNENS B, SEPULVEDA-SWATSON E, CRUZ-LEMINI M, ROJAS-BENAVENTE J, GONZÁLEZ-TENDERO A, GARCIA-POSADA R, RODRÍGUEZ-LOPEZ M, DEMICHEVA E, SITGES M, GRATACÓS E. Post-Systolic Shortening by Myocardial Deformation Imaging as a Sign of Cardiac Adaptation to Pressure Overload in Fetal Growth Restriction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014 Jun 13;7(5):781–7.

- GARCIA-CANADILLA P, RUDENICK PA, CRISPI F, CRUZ-LEMINI M, PALAU G, CAMARA O, GRATACÓS E, BIJENS B. A Computational Model of the Fetal Circulation to Quantify Blood Redistribution in Intrauterine Growth Restriction. PLoS Comput Biol. 2014 Jun;10(6):e1003667.
- CRUZ-LEMINI M, CRISPI F, VALENZUELA-ALCARAZ B, FIGUERAS F, GÓMEZ O, SITGES M, BIJENS B, GRATACÓS E. A fetal cardiovascular score to predict infant hypertension and arterial remodeling in intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol. 2014 Dec 22;210(6):552.e1–552.e22.
- SANZ-CORTÉS M, EGAÑA-UGRINOVIC G, ZUPAN R, FIGUERAS F, GRATACÓS E. Brainstem and cerebellar differences and their association with neurobehavior in term small-for-gestational-age fetuses assessed by fetal MRI. Am J Obstet Gynecol. 2014 Dec 4;210(5):452.e1–8.

## A destacar

La Unidad 719 está formada por un equipo interdisciplinar clínico, básico y tecnológico. Es uno de los pocos grupos especializados en medicina fetal en España. Muchas patologías fetales y complicaciones del embarazo están clasificadas como enfermedades raras. La investigación se orienta hacia (1) mecanismos fisiopatológicos y programación fetal, (2) biomarcadores bioquímicos y de imagen, (3) desarrollo de terapias.

Entre nuestros principales hitos conseguidos en el 2014 a nivel científico y traslacional destacamos:

- Identificación y diagnóstico de complicaciones: set de criterios para mejorar el manejo de enfermedades fetales con consecuencias en el daño cerebral prenatal.
- Biomarcadores daño cerebral perinatal: caracterización de los efectos de la preeclampsia y cardiopatía congénita con RM de difusión-tractografía y análisis computerizado del desarrollo cortical
- Cardiología fetal: nuevos métodos para el estudio de función cardíaca fetal.
- Coordinadores de un estudio multicéntrico internacional para la predicción no-invasiva ecográfica del síndrome de distrés respiratorio neonatal.
- Consolidación de la primera unidad monográfica de neurología fetal, con aplicación de nuevos biomarcadores y protocolos de exploración del SNC fetal.
- Set de "calculadoras" que integran el manejo clínico de diversas enfermedades raras, que juntamente con nuestros protocolos clínicos (la mayoría en enfermedades raras) están disponibles en la web para todos los clínicos.
- Creación -primera en España- de la unidad de función cardíaca fetal, con algoritmos propios, para predicción de pronóstico en cardiopatía congénita.
- Desarrollo de un nuevo algoritmo predictivo de preeclampsia, patentado en colaboración con industria (Siemens Healthcare).
- Colaboración con Perkin Elmer para el desarrollo de nuevos biomarcadores de predicción de restricción de crecimiento y preeclampsia durante el tercer trimestre del embarazo.
- Nuevo método de análisis cuantitativo de imagen, con nuestra spin-off TMB, para predicción del riesgo de distrés respiratorio neonatal. Se depositó la patente y el producto (Quantus FML) está en el mercado desde 2014.

**Institución:** Hospital Clínico y Provincial de Barcelona

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

## Grupo U720

Programa: Medicina Metabólica Hereditaria



**Investigador Principal:** Grinberg, Daniel

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Cózar Morillo, Mónica | Fernández Castillo, Noelia | Urreizti Frexedas, Roser

**ADSCRITOS:** Balcells Comas, Susana | Carreño, Oriol | Cormand Rifa, Bru | Gómez Grau, Marta | Rodríguez Pascau, Laura | Sánchez Olle, Gessami | Sarrión Pérez-Caballero, Patricia | Serra Vinardell, Jenny | Sintas Vives, Celia | Torrico Avilés, Barbara | Vilageliu Arques, Lluisa

### Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- Genetic analysis of high bone mass cases from the BARCOS cohort of Spanish postmenopausal women. SARRIÓN P, MELLIBOVSKY L, URREIZTI R, CIVIT S, COLS N, GARCÍA-GIRALT N, YOSKOVITZ G, ARANGUREN A, MA-LOUF J, DI GREGORIO S, RÍO LD, GÜERRI R, NOGUÉS X, DíEZ-PÉREZ A, GRINBERG D, BALCELLS S. PLoS One. 2014; 9(4):e94607.
- TOMA C, TORRICO B, HERVÁS A, VALDÉS-MAS R, TRISTÁN-NOGUERO A, PADILLO V, MARISTANY M, SALGADO M, ARENAS C, PUENTE XS, BAYÉS M, CORMAND B. Exome sequencing in multiplex autism families suggests a major role for heterozygous truncating mutations. Mol Psychiatry. 2014; 19(7):784-90.
- Genetic variation associated with euphoric effects of d-amphetamine is associated with diminished risk for schizophrenia and attention deficit hyperactivity disorder. HART AB, GAMAZON ER, ENGELHARDT BE, SKLAR P, KÄHLER AK, HULTMAN CM, SULLIVAN PF, NEALE BM, FARAONE SV; PSYCHIATRIC GENOMICS CONSORTIUM: ADHD SUBGROUP, DE WIT H, COX NJ, PALMER AA. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014; 111(16):5968-73.
- Cholesterol regulates Syntaxin 6 trafficking at trans-Golgi network endosomal boundaries. REVERTER M, RENTERO C, GARCIA-MELERO A, HOQUE M, VILÀ DE MUGA S, ALVAREZ-GUAITA A, CONWAY JR, WOOD P, CAIRNS R, LYKOPOULOU L, GRINBERG D, VILAGELIU L, BOSCH M, HEEREN J, BLASI J, TIMPSON P, POL A, TEBAR F, MURRAY RZ, GREWAL T, ENRICH C. Cell Rep. 2014; 7(3):883-97
- Therapeutic strategies based on modified U1 snRNAs and chaperones for Sanfilippo C splicing mutations. MATOS L, CANALS I, DRIDI L, CHOI Y, PRATA M, JORDAN P, DESVIAT LR, PÉREZ B, PSHEZHETSKY AV, GRINBERG D, ALVES S, VILAGELIU L. Orphanet J Rare Dis. 2014; 9(1):180

## A destacar

Dentro de la línea de enfermedades lisosomales, se ha generado un modelo de células neuronales de la enfermedad de Sanfilippo C, derivadas de fibroblastos de pacientes mediante la tecnología de células inducidas pluripotentes (iPS). También se está desarrollando un modelo de osteoblastos derivados de iPS para la enfermedad de Gaucher. Asimismo, se está caracterizando un modelo murino portador de una mutación de splicing y responsable de la enfermedad de Niemann-Pick C, para ensayar futuras terapias.

En la línea de enfermedades óseas se están estudiando mediante resecuenciación dos genes, WNT16 y FLJ42280, previamente identificados como genes implicados en osteoporosis en estudios de GWAS en los que nuestro grupo ha participado. Por otro lado se ha identificado una mutación responsable de fracturas atípicas en pacientes tratados con bifosfonatos, mediante secuenciación de exoma. Este resultado ha dado lugar a una patente actualmente en trámite.

En el campo de las enfermedades neurológicas, se han realizado varios estudios en el seno del Psychiatric Genomics Consortium (PGC), centrados en el análisis de la base genética de trastornos psiquiátricos. En uno se ha demostrado la asociación entre variantes genéticas comunes implicadas en la respuesta a las anfetaminas y el riesgo de padecer esquizofrenia o déficit de atención con hiperactividad. En otro trabajo se ha secuenciado el exoma completo de familias con varios hijos autistas y se han identificado mutaciones truncantes en genes relacionados con la migración neuronal o la mielinización. Algunos de estos genes y sus mutaciones están siendo estudiados en modelos celulares y animales.

Por otro lado, se ha realizado un estudio de exoma en pacientes diagnosticados con el síndrome de Opitz C trigonocefalia. Se ha podido identificar la mutación patogénica en dos de los pacientes, lo que permitió definir su diagnóstico como pacientes de Bohring-Opitz (gen ASXL1) y miopatía congénita (gen RYR1), respectivamente.

**Institución:** Universidad de Barcelona

**Contacto:** Universidad de Barcelona. Facultad de Biología

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

## Grupo U721

Programa: Medicina Genética



**Investigador Principal:** Knecht, Erwin

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Aguado Muñoz, Carmen

**ADSCRITOS:** Armengod González, María Eugenia | Montaner Fayos, Asunción

### Principales líneas de investigación

- Características funcionales de CLN2 y CLN3, las dos variantes más prevalentes de lipofuscinosis ceroides neuronales.
- Bases moleculares de la enfermedad de Lafora.
- Función de CERKL, una proteína causante de retinitis pigmentosa.
- Regulación de la autofagia por PTEN en cáncer de mama hereditario.
- Papel de enzimas modificadoras de tRNAs mitocondriales y snsRNAs en el mecanismo molecular de MELAS y otras enfermedades OXPHOS.
- Alteraciones en la degradación intracelular de proteínas en X-adrenoleucodistrofia.
- Alteraciones lisosomales en la enfermedad de Danon.

## Publicaciones científicas más relevantes

- LAUNAY N\*, AGUADO C\*, FOURCADE S, RUIZ M, GRAU L, RIERA J, GUILERA C, GIRÓS M, FERRER I, KNECHT E, PUJOL A. Autophagy induction halts axonal degeneration in a mouse model of X-adrenoleukodystrophy. Epub 2014 Dec 31. \*equal contribution.
- MOUKADIRI I, GARZÓN MJ, BJÖRK GR, ARMENGOD M.E. The output of the tRNA modification pathways controlled by the Escherichia coli MnmEG and MnmC enzymes depends on the growth conditions and the tRNA species. Nucleic Acids Res. 2014; 42(4): 2602-23.
- FATHINAJAFABADI A\*, PÉREZ-JIMÉNEZ E\*, RIERA M, KNECHT E, GONZÁLEZ-DUARTE R. CERKL, a retinal disease gene, encodes an mRNA-binding protein that localizes in compact and untranslated mRNPs associated with microtubules. PLoS One 2014; 9(2): e87898. \*equal contribution.
- GAYARRE J, DURÁN-TRÍO L, CRIADO GARCÍA O, AGUADO C, JUANA-LÓPEZ L, CRESPO I, KNECHT E, BOVOLENTA P, RODRÍGUEZ DE CÓRDOBA S. The phosphatase activity of laforin is dispensable to rescue Epm2a-/- mice from Lafora disease. Brain 2014; 137: 807-18.
- ROMÁ-MATEO C\*, AGUADO C\*, GARCÍA-GIMÉNEZ JL\*, IBÁÑEZ-CABELLOS JS, SECO-CERVERA M, PALLARDÓ FV, KNECHT E, SANZ P. Increased oxidative stress and impaired antioxidant response in Lafora Disease. Molecular Neurobiol 2014; [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24838580. \*equal contribution.

## A destacar

- **Lipofuscinosis ceroides neuronales (LCN)**: junto a alteraciones en la formación de autofagosomas y en su fusión con endosomas/lisosomas, otras consecuencias del pH lisosomal aumentado en la variante CLN3 son una disminución del transporte vesicular y una maduración alterada de enzimas lisosomales. También colaboramos con la Unidad de Neuroinmunología del Hospital La Fe (Valencia) en el diagnóstico de pacientes con sospecha de LCN y hemos desarrollado protocolos para cuantificar la actividad de enzimas (PPT-1, TTP-1, catepsina D) implicadas en tres de las variantes más prevalentes (CLN1, CLN2, CLN10, respectivamente), partiendo de muestras desecadas en papel de filtro.
- **Enfermedad de Lafora (LD)**: los resultados más destacados, obtenidos en colaboración con otras unidades del CIBERER (U709, U733, U738, U742 y U744), fueron una formación reducida de autofagosomas en todos los modelos de la enfermedad, probablemente relacionada con la vía de señalización de p38 y un incremento en el estrés oxidativo por defectos en la autofagia y en la respuesta al estrés. Además, encontramos que la actividad fosfatasa de laforina no rescata alteraciones de la enfermedad. Finalmente, participamos en una ayuda ACCI con otras tres unidades del CIBERER (U732, U733, U742) para desarrollar modelos iPS de la enfermedad.
- **X-Adrenoleucodistrofia (X-ALD)**: en colaboración con la U-759, hemos descrito una formación reducida de autofagosomas en X-ALD y que el tratamiento con temsirolimus (un inhibidor de mTOR) restaura alteraciones en modelos animales de X-ALD, por lo que hemos patentado el reposicionamiento de ese fármaco para el tratamiento de la enfermedad.
- **Retinitis pigmentosa (RP)**: en colaboración con la U-718 demostramos que la proteína CERKL, implicada en RP, se une a determinados mRNAs no traducidos en partículas compactas de RNPs asociadas a microtúbulos para su transporte polarizado.
- Por último, la Dra. Armengod, adscrita a nuestra unidad, colabora con otras (U-701 y U-723) en el estudio del papel de tRNAs y micro-RNAs en **enfermedades mitocondriales (MERRF y MELAS)**, demostrando por ejemplo, que el micro-RNA 9/9\* participa en el mecanismo molecular del síndrome de MELAS.

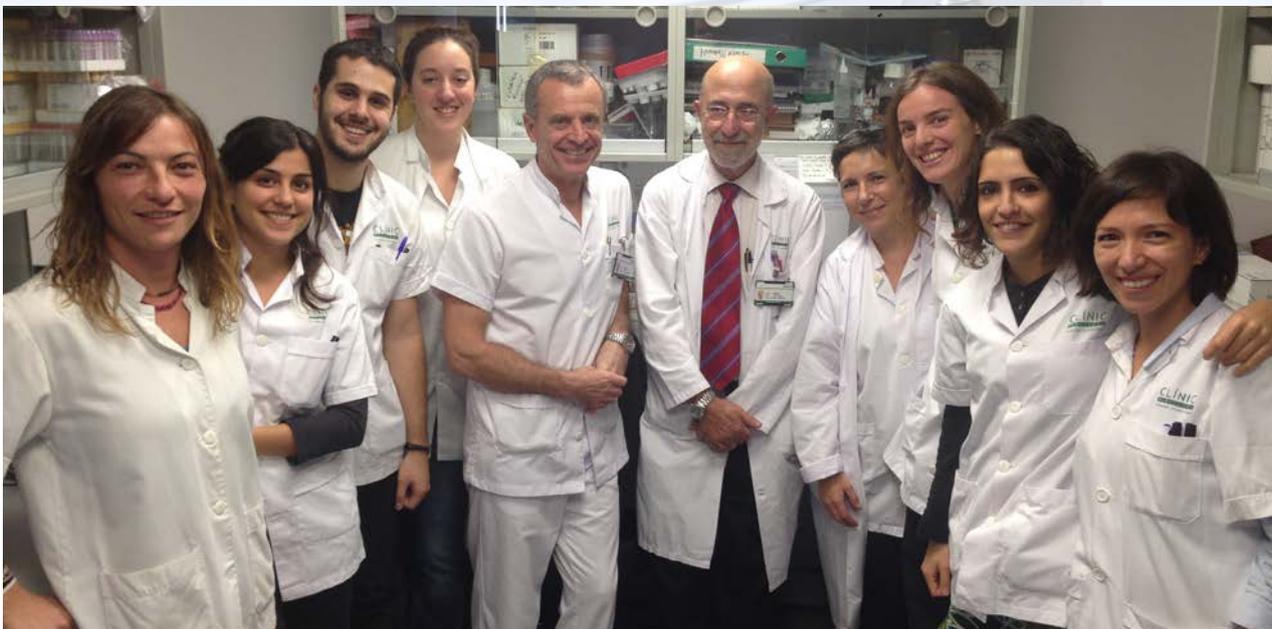
**Institución:** Fundación Centro de Investigación Príncipe Felipe

**Contacto:** Centro de Investigación Príncipe Felipe · C/ Eduardo Primo Yúfera, 3. Valencia.

Tel.: (+34) 96 328 96 81- Ext: 2007 / 2008 (Carmen Aguado) · E.mail: eknecht@cipf.es

## Grupo U722

Programa: Medicina Mitocondrial y Neuromuscular



**Investigador Principal:** Cardellach, Francesc

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Garrabou Tornos, Gloria

**CONTRATADOS A CARGO DEL PROYECTO:** Morén Núñez, Constanza | González Casabuerta, Ingrid

**ADSCRITOS:** Catalán García, Marc | Grau Junyent, Josep Maria

### Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- GARRABOU G, HERNÁNDEZ AS, CATALÁN GARCÍA M, MORÉN C, TOBIÁS E, CÓRDOBA S, LÓPEZ M, FIGUERAS F, GRAU JM, CARDELLACH. Molecular basis of reduced birth weight in smoking pregnant women: mitochondrial dysfunction and apoptosis. *Addict Biol* 2014; In press. PMID 25186090. IF 5.93 Q1D1
- PRIETO-GONZÁLEZ S, DEPETRIS M, GARCÍA-MARTÍNEZ A, ESPÍGOL-FRIGOLÉ G, TAVERA-BAHILLO I, CORBERA-BELLATA M, PLANAS-RIGOL E, ALBA MA, HERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ J, GRAU JM, LOMEÑA F, CID MC. Positron emission tomography assessment of large vessel inflammation in patients with newly diagnosed, biopsy-proven giant cell arteritis: a prospective, case-control study. *Ann Rheum Dis* ;Jul. 73(7):1388-92. PMID 24665112. IF 9.27 Q1D1
- SELVA-O'CALLAGHAN A, TRALLERO-ARAGUÁS E, GRAU JM. Eosinophilic myositis: an updated review. *Autoimmun Rev* ;13(4-5):375-8. PMID 24424174. IF 7.095 Q1D1
- LABRADOR-HORRILLO M, MARTÍNEZ MA, SELVA-O'CALLAGHAN A, TRALLERO-ARAGUÁS E, GRAU-JUNYENT JM, VILARDELL-TARRÉS M, JUAREZ C. Identification of a novel myositis-associated antibody directed against cactactin. *Autoimmun Rev* ;Oct. 13(10):1008-12. PMID 25182205. IF 7.095 Q1D1
- CATALÁN M, SELVA-O'CALLAGHAN A, GRAU JM. Diagnosis and classification of sporadic inclusion body myositis (sIBM). *Autoimmun Rev* ;13(4-5):363-6. PMID 24424185. IF 7.095 Q1D1

## A destacar

La U722, equipo pluridisciplinar de médicos e investigadores básicos, enmarca su actividad entre la práctica asistencial y la investigación traslacional. Realizamos el diagnóstico y seguimiento clínico de pacientes con ER y la investigación de bases moleculares, biomarcadores pronósticos/diagnósticos y potenciales tratamientos.

Participamos en: (i)PIBER-1:medicina genómica en colaboración con el Pdl Medicina Mitocondrial para el estudio EXOMA de pacientes con ER mitocondriales (mutaciones TK2 en adulto); (ii)PIBER-2:fisiopatología de ER (estudio de síndromes de mantenimiento del ADNmt) con U701,U717,U723 y U727; y (iii) en los PIBERs 3 y 4:investigación clínica y terapéutica para el estudio de ER en las categorías: (a)problemas obstétricos:crecimiento intrauterino restringido con U719 (FIS1201199); (b)neurodegeneración:síndrome X-frágil y búsqueda de marcadores con U726 (FIS1200879); Parkinson familiar con CIBERNED (FIS1100462); mecanismos moleculares comunes entre ER y Parkinson, diabetes y Alzheimer (InterCIBER PIE1400061,12 grupos CIBER); (c)miopatías: marcadores en miositis por cuerpos de inclusión esporádica con U713 y U703; (d)toxicidad mitocondrial (FIPSE 360982); (e) miocardiopatías: base mitocondrial en insuficiencia cardíaca; (f)enfermedades mitocondriales genéticas: terapia génica en MNGIE con U701 y U714 (ACCI). Administramos 2 medicamentos huérfanos para miopatías raras y Pompe. Financiación privada CELLEX permitió adquirir infraestructura y contratar personal.

Participamos en PITER-1:(a)diagnóstico de ER (con U701;U729;U717);(b)traslación al SNS de nuevos métodos diagnósticos (con U717,U737,U701,U723,U727,U729);(c)elaboración de guías clínicas para médicos de familia/especialistas; (d)creación del 'Grupo de Trabajo de atención de pacientes adultos con ER' y la 'Unidad de atención a pacientes con errores congénitos del metabolismo' (U703,U737 y U722) y los servicios de Medicina Interna,Endocrinología;Nutrición;Neurología;Ginecología del Hospital Clinic Barcelona (intramural/CIBERER-2010), PITER-2: participamos en la donación al biobanco CIBERER y PITER-3: formación práctica de estudiantes (grado;máster;doctorandos;residentes), programa de tutorías CIBERER y docencia de estudiantes universitarios (grado/máster). Los investigadores de nuestro grupo participan en programas de movilidad, asistencia a cursos y reuniones CIBERER, difusión de publicaciones colaborativas,congresos internacionales y atención de consultas sobre pacientes con ER formuladas al CIBERER/Orphanet.

**Institución:** Hospital Clínico y Provincial de Barcelona

**Contacto:** Hospital Clinic de Barcelona (HCB) c/ Villarroel, 170. Barcelona

Teléfono: (+34) 93 227 54 00- Ext 2907

E.mail: fcardell@clinic.ub.es · <http://www.idibaps.org/recerca/704/recerca-muscular-i-funcio-mitocondrial>

## Grupo U723

Programa: Medicina Mitochondrial y Neuromuscular



**Investigador Principal:** Martín Casanueva, Miguel A.

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Blázquez Encinar, Alberto | Jiménez García, Sara

**ADSCRITOS:** Atencia Cibreiro, María Gabriela | Delmiro Magdalena, Aitor | Domínguez González, Cristina | Esteban Pérez, Jesús | García Consuegra Galiana, Inés | García Redondo, Alberto | García Silva, María Teresa | Hoyo Gordillo, Pilar Del | Martínez Azorín, Francisco | Moran Bermejo, María Jesús | Rubio Muñoz, Juan Carlos | Rufian Vázquez, Laura | Ugalde Bilbao, Cristina

### Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- MORAN M, DELMIRO A, BLAZQUEZ A, UGALDE C, ARENAS J, MARTIN MA. Bulk autophagy, but not mitophagy, is increased in cellular model of mitochondrial disease. *Biochim Biophys Acta - Molecular Basis of Disease*. 2014;1842:1059 -1129
- CASTRO-GAGO M, DACRUZ-ALVAREZ D, PINTOS-MARTÍNEZ E, BEIRAS-IGLESIAS A, DELMIRO A, ARENAS J, MARTÍN MÁ, MARTÍNEZ-AZORÍN F. Exome sequencing identifies a CHKB mutation in Spanish patient with megalocornal congenital muscular dystrophy and mtDNA depletion. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014;18:796-800.
- DOLS-ICARDO O, GARCÍA-REDONDO A, ROJAS-GARCÍA R, SÁNCHEZ-VALLE R, NOGUERA A, GÓMEZ-TORTOSA E, PASTOR P, HERNÁNDEZ I, ESTEBAN-PÉREZ J, SUÁREZ-CALVET M, ANTÓN-AGUIRRE S, AMER G, ORTEGA-CUBERO S, BLESÁ R, FORTEA J, ALCOLEA D, CAPDEVILA A, ANTONELL A, LLADÓ A, MUÑOZ-BLANCO JL, MORA JS, GALÁN-DÁVILA L, RODRIGUEZ DE RIVERA FJ, LLEÓ A, CLARIMÓN J. Characterization of the repeat expansion size in C9orf72 in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Hum Mol Genet* 2014;23:749-54
- TOIVONEN JM, MANZANO R, OLIVÁN S, ZARAGOZA P, GARCÍA-REDONDO A, OSTA R. MicroRNA-206: a potential circulating biomarker candidate for amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One* 2014;9:e89065
- MIGUEL A. MARTIN; ALEJANDRO LUCÍA; JOAQUÍN ARENAS; ANTONI L ANDREU. Glycogen Storage Disease Type V. [Updated 2014 Jun 26]. *GenReviews* [Internet] Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1344/>. Seattle (WA)(Estados Unidos de América): Pagon RA, Adam MP, Ardinger, et al, Editors. Seattle (WA), University of Washington.

## A destacar

En el nivel más traslacional-clínico se ha trabajado para acreditarse como centro y unidades de referencia (CSUR) de enfermedades mitocondriales y metabólicas hereditarias (Dra. García-Silva). El grupo ha tenido una actividad destacada en la línea de Esclerosis Lateral Amiotrófica y Demencia Fronto-Temporal, con identificación de potenciales miRNAs como biomarcadores, contribuyendo de forma importante a la caracterización en España de la expansión repetida C9orf72, así como a la identificación en cooperación internacional de un nuevo gen asociado con esta enfermedad, gen TUBA4A. En cuanto a patología mitocondrial se han estudiado los mecanismos de disregulación de la mitofagia/autofagia en modelos celulares derivados de pacientes con diferentes mutaciones patogénicas en varios genes nucleares y del mtDNA; y se han desvelado algunas nuevas mutaciones y correlaciones con fenotipos pediátricos mediante secuenciación de exoma (gen CHKB y distrofia muscular megalocornal congénita). Estamos trabajando en colaboración con la U701-CIBERER en un proyecto ISCIII para mejorar la caracterización molecular de enfermos con patología OXPHOS mediante métodos de secuencia masiva. Se ha colaborado internacionalmente con pacientes en los que se han identificado mutaciones en una glucogenosis muscular reciente, gen glicogenina-1. Se ha realizado una nueva actualización de la revisión clínico-genética de la glucogenosis tipo V - enfermedad de McArdle - en GeneReviews (Univ. Washington). Participamos liderando un WP un proyecto EAHC-UE de Registro Europeo de pacientes con enfermedad de McArdle (EUROMAC), que comienza su operatividad a principios de 2015. Y hemos mantenido la colaboración con el Prof. A. Lucía, de la Univ. Europea de Madrid, en abordajes relacionados con el ejercicio físico: en pacientes con enf. de McArdle, en envejecimiento, y en modelos murinos de enfermedad de injerto contra huésped.

**Institución:** Servicio Madrileño de Salud

**Contacto:** Hospital Universitario 12 de Octubre. Centro de Actividades Ambulatorias.

I+12 6ª Planta Bloque D Pasillo 1. . Av de Cordoba S/N 28041 Madrid · Teléfono: (+34) 91 779 27 85

## Grupo U724

Programa: Medicina Pediátrica y del Desarrollo



**Investigadora Principal:** Martínez-Frías, Ma Luisa

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Martínez Fernández, M<sup>a</sup> Luisa

**ADSCRITOS:** Arroyo Carrera, Ignacio | Barcía Ruiz, José María | Bermejo Sánchez, María Eva | Beseler Soto, Beatriz | Calvo Aguilar, María José | Canduela Martínez, Víctor Manuel | Centeno Malfaz, Fernando | Colli Lista, Gloria | Cuevas Catalina, Lourdes | Esteban Marfil, María Victoria | Felix Rodríguez, Valentín José | Foguet Vidal, Antoni | Galán Gómez, Enrique | Gallardo Hernández, Francisca Luisa | García Alix Pérez, Alfredo | García González, María del Mar | García Martínez, María José | García Vicent, Consuelo | García García, Ángel | Gomar Morillo, Juan Luis | Gómez Martín, Hilario | González de Dios, Javier | Lara Palma, Ana María | Martín Sanz, Feliciano | Martínez Guardia, Nieves | Marugan Isabel, Víctor Manuel | Mayoral González, Begoña | Moral García, Ángel | Ochoa Sangrador, Carlos | Pi Castán, Graciela | Rodríguez Pando, María del Carmen | Rosal Roig, Jaime | Rota Zapata, Lucía | Sánchez Estevez, Carlos | Sanchis Calvo, María Desamparados | Silveira Cancela, Manuel | Vázquez Garcia, María Socorro | Zuazo Zamalloa, Ester

### Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- A new overgrowth syndrome is due to mutations in RNF125. TENORIO J, MANSILLA A, VALENCIA M, MARTÍNEZ-GLEZ V, ROMANELLI V, ARIAS P, CASTREJÓN N, POLETTA F, GUILLÉN-NAVARRO E, GORDO G, MANSILLA E, GARCÍA-SANTIAGO F, GONZÁLEZ-CASADO I et al. *Hum Mutat.* 2014 Dec;35(12):1436-41. doi: 10.1002/humu.22689. PMID: 25196541
- European recommendations for primary prevention of congenital anomalies: a joined effort of EUROCAT and EUROPLAN projects to facilitate inclusion of this topic in the National Rare Disease Plans. TARUSCIO D, ARRIOLA L, BALDI F, BARISIC I, BERMEJO-SÁNCHEZ E, BIANCHI F, CALZOLARI E, CARBONE P, CURRAN R, et al. *Public Health Genomics.* 2014;17(2):115-23. doi: 10.1159/000360602. Epub 2014 Apr 3. PMID: 24714026
- Interstitial deletion 14q22.3-q23.2: genotype-phenotype correlation. MARTÍNEZ-FRÍAS ML, OCEJO-VINYALS JG, ARTEAGA R, MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ ML, MACDONALD A, PÉREZ-BELMONTE E, BERMEJO-SÁNCHEZ E, MARTÍNEZ S. *Am J Med Genet A.* 2014 Mar;164A(3):639-47. doi: 10.1002/ajmg.a.36330. Epub 2013 Dec 19. PMID: 24357464
- Haploinsufficiency of BMP4 gene may be the underlying cause of Frías syndrome. MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ ML, BERMEJO-SÁNCHEZ E, FERNÁNDEZ B, MACDONALD A, FERNÁNDEZ-TORAL J, MARTÍNEZ-FRÍAS ML. *AM J MED GENET A.* 2014 Feb;164A(2):338-45. doi: 10.1002/ajmg.a.36224. Epub 2013 Dec 5. Review. PMID: 24311462

## A destacar

- Mantenimiento de Red Clínica del ECEMC (>400 médicos de toda España) • Valoración clínico-dismorfológica de 757 recién nacidos con defectos congénitos (DC) en España • Estudio citogenético (alta resolución y molecular): 215 muestras del entorno ECEMC • Atención a 538 consultas de médicos al SITTE (Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español) y 3.988 consultas al SITE (Servicio de Información Telefónica para la Embarazada) • Vigilancia Epidemiológica de DC en España. • Vigilancia europea de DC en el entorno EUROCAT ([www.eurocat-network.eu](http://www.eurocat-network.eu)) • Vigilancia epidemiológica mundial de DC en el entorno ICBDSP ([www.icbdsr.org](http://www.icbdsr.org)) • Continuación del trabajo desarrollado en el WP7 de "EUROCAT Joint Action (2011-2013)", EAHC, EU Health Programme 2008-2013. IP: Helen Dolk. Ref.2010 22 04 • Desarrollo del Proyecto: "Investigación sobre los aspectos clínicos y etiológicos de las fisuras cráneo-faciales atípicas congénitas". IP: E. Bermejo-Sánchez. PI12/00759. • Vicepresidencia del Executive Committee del ICBDSP • Publicación de 5 "Propositus: Hoja Informativa del ECEMC" (16.613 descargas en <http://www.fundacion1000.es/boletines-ecemc>) • Docencia en Máster Oficial "Conocimiento actual de las Enfermedades Raras". Universidad Internacional de Andalucía. • Docencia en "Curso de Especialista en Discapacidad Infantil", Título Propio Universidad Complutense de Madrid • Múltiples actividades docentes y en congresos nacionales e internacionales dentro del área de DC • Organización de: "XXXVII Reunión Anual del ECEMC" y "Curso de Actualización sobre la Investigación de los DC". Toledo, 23-25 octubre 2014 [2,2 créditos CFCPS Comunidad de Madrid-SNS. Expte. 07-AFOC-04934.1/2014] • Participación en la organización del "41st Annual Meeting of the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research", Helsinki (Finlandia), 14-16 septiembre 2014 • Cuatro ediciones de la "Jornada sobre Teratología Clínica". Organizadas por el Servicio de Formación de la DG de Recursos Humanos y el Observatorio de Salud Pública de la DG de Salud Pública de la Consejería de Castilla y León, y el Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Celebradas sucesivamente en Valladolid, León, Burgos y Segovia.

**Institución:** Asoc. Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas (ASEREMAC)

**Contacto:** Ctro. de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC) Centro mixto ISCIII - ASEREMAC Instituto de Salud Carlos III. Madrid ECEMC-CIAC · Av. de Monforte de Lemos no 3-5. Pabellón 3-1ª pl. Teléfono: (+34) 91 822 24 24 · E.mail: [mlmartinez.frias@isciii.es](mailto:mlmartinez.frias@isciii.es) · Website: [www.fundacion1000.es](http://www.fundacion1000.es)

## Grupo Asociado U725A

Programa: Medicina Endocrina



**Investigador Principal:** Castaño, Luis

### Integrantes

**ADSCRITOS:** Aniel Quiroga Rodríguez, María Ángeles | Bilbao Catalá, José Ramón | Busturia Jimeno, María Ángeles | Cortazar Galarza, Alicia | Gaztembide Sáenz, Sonia | Martul Tobio, Pedro | Rica Etxebarria, Itxaso | Vázquez San Miguel, Federico | Vela Desojo, Amaia

### Principales líneas de investigación

- Pseudohipoparatiroidismo: caracterización del locus GNAS.
- Búsqueda de nuevos genes candidatos en diabetes monogénica, diabetes neonatal o diabetes MODY y diabetes mitocondrial.
- Genes implicados en la diferenciación sexual.
- Caracterización genética, Inmunohistoquímica diferencial y fenotípica en neoplasia endocrina múltiple tipo 1.
- Predicción y prevención de trastornos autoinmunes (enfermedad celíaca y diabetes).
- Caracterización genética y fenotípica de la obesidad.
- Trastornos genéticos en enfermedades raras de origen endocrino.
- Trastornos genéticos en la enfermedad de Hirschprung.

## Publicaciones científicas más relevantes

- Improving coeliac disease risk prediction by testing non-HLA variants additional to HLA variants. ROMANOS J, ROSÉN A, KUMAR V, TRYNKA G, FRANKE L, SZPERL A, GUTIERREZ-ACHURY J, VAN DIEMEN CC, KANNINGA R, JANKIPERSADSING SA, STECK A, EISENBARTH G, VAN HEEL DA, CUKROWSKA B, BRUNO V, MAZZILLI MC, NÚÑEZ C, BILBAO JR, MEARIN ML, BARISANI D, REWERS M, NORRIS JM, IVARSSON A, BOEZEN HM, LIU E, WIJENGA C. *Gut*; 2014 Mar. 63(3):415-22; PMID: 23704318 Doi: 10.1136/gutjnl-2012-304110.
- RET Cys634Arg mutation confers a more aggressive multiple endocrine neoplasia type 2A phenotype than Cys634Tyr mutation.. VALDÉS N, NAVARRO E, MESA J, CASTERÁS A, ALCÁZAR V, LAMAS C, TÉBAR J, CASTAÑO L, GAZTAMBIDE S, FORGA LLENAS L. *Eur J Endocrinol*; 2014 Dec 16. [Epub ahead of print]; PMID: 25515555 Doi: 10.1530/EJE-14-0818 . .
- Hydrolyzed infant formula and early  $\beta$ -cell autoimmunity: a randomized clinical trial.. KNIP M, ÅKERBLOM HK, BECKER D, DOSCH HM, DUPRE J, FRASER W, HOWARD N, ILONEN J, KRISCHER JP, KORDONOURI O, LAWSON ML, PALMER JP, SAVILAHTI E, VAARALA O, VIRTANEN SM. *JAMA*; 2014 Jun 11. 311(22):2279-87;. PMID: 24915259 Doi: 10.1001/jama.2014.5610. .
- Highly sensitive diagnosis of 43 monogenic forms of diabetes or obesity through one-step PCR-based enrichment in combination with next-generation sequencing. BONNEFOND A, PHILIPPE J, DURAND E, MULLER J, SAEED S, ARSLAN M, MARTÍNEZ R, DE GRAEVE F, DHENNIN V, RABEARIVELI I, POLAK M, CAVÉ H, CASTAÑO L, VAXILLAIRE M, MANDEL JL, SAND O, FROGUEL P. *Diabetes Care*; 2014 Feb. 37(2):460-7;. PMID: 24041679 Doi: 10.2337/dc13-0698.
- Coregulation and modulation of NF $\kappa$ B-related genes in celiac disease: uncovered aspects of gut mucosal inflammation.. FERNANDEZ-JIMÉNEZ N, CASTELLANOS-RUBIO A, PLAZA-IZURIETA L, IRASTORZA I, ELCOROARISTIZABAL X, JAUREGI-MIGUEL A, LOPEZ-EUBA T, TUTAU C, DE PANCORBO MM, VITORIA JC, BILBAO JR. *Hum Mol Genet*; 2014 Mar 1. 23(5):1298-310;. PMID: 24163129 Doi: 10.1093/hmg/ddt520 .

## A destacar

- Participación en el proyecto RENALTUBE ([www.renaltube.com](http://www.renaltube.com)): "Mantenimiento, Ampliación y Mejora de Renaltube, un sistema de estudio clínico-molecular de Tubulopatías Primarias" (ISCIII -PI11/01412, 2012-2014). Investigadores: G Ariceta (IP), Castano L.
- Desarrollo de proyectos de caracterización molecular de diabetes monogénica (Departamento Educación GV proyecto IT795-13 y Departamento de Sanidad GV 2010111185).
- Estudio de la prevalencia global de los niveles de vitamina D en la población infantil de las comarcas del Gohierri-Urola-Gipuzkoa. (Dpto. Sanidad Gobierno Vasco (2011111107), 2012-2015). Invetigadores: Elizabeth Blarduni, Castano L.
- Caracterización molecular del hiperinsulinismo, disgenesias gonadales, pseudohipoparatiroidismo y otras enfermedades endocrinas (Dpto. Educación Gobierno Vasco, IT795-13, 2013-2018). Investigadores: Castano L (IP), Vitoria JC, Gaztambide S, Bilbao JR, Ariceta G, Vázquez F.
- Participación en proyectos de caracterización de la genética de la enfermedad celíaca. "Caracterización funcional de las regiones genómicas asociadas con riesgo a enfermedad celíaca en poblaciones celulares de la mucosa intestinal" (ISCIII-MICINN PI13/01201, 2014-2016); "Estudio funcional de genes candidato a la enfermedad celíaca y su aplicación potencial como herramienta diagnóstica" (Dpto Sanidad Gobierno Vasco (2011111034), 2013-2015); "Biología de Sistemas de la autoinmunidad. La enfermedad celíaca como modelo" (ISCIII-MICINN PI10/00310, 2011-2014)

**Institución:** Asociación Instituto de Investigación Sanitaria de Biocruces

**Contacto:** Hospital Universitario de Cruces · Pl. de Cruces, s/n. 48903 Barakaldo. Vizcaya

Teléfono: (+34) 946 006 473 · E.mail: [icastano@osakidetza.net](mailto:icastano@osakidetza.net)

## Grupo U726

Programa: Medicina Pediátrica y del Desarrollo



**Investigadora Principal:** Milà, Montserrat

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Álvarez Mora, M<sup>a</sup> Isabel | Giménez Xavier, Pol | Tell Martí, Gemma |

**ADSCRITOS:** Aguilera Peiro, Paula | Badenas Orquín, Celia | Carrera Álvarez, Cristina | Jiménez Sánchez, María Dolores | Madrigal Bajo, Irene | Malvehy Guilera, Josep | Margarit Torrent, Esther | Puig Sarda, Susana | Rodríguez-Revenga Bodi, Laia | Sánchez Díaz, María Aurora | Soler Casas, Anna María

### Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- GRIEWANK KG, MURALI R, PUIG-BUTILLE JA, SCHILLING B, LIVINGSTONE E, POTRONY M, CARRERA C, SCHIMMING T, MÖLLER I, SCHWAMBORN M, SUCKER A, HILLEN U, BADENAS C, MALVEHY J, ZIMMER L, SCHERAG A, PUIG S, SCHADENDORF D. TERT promoter mutation status as an independent prognostic factor in cutaneous melanoma. *J Natl Cancer Inst*; 2014 Sep. 106(9). PubMed; PMID: 25217772 Doi: 10.1093/jnci/dju246
- PUIG-BUTILLE JA, ESCÁMEZ MJ, GARCIA-GARCIA F, TELL-MARTI G, FABRA À, MARTÍNEZ-SANTAMARÍA L, BADENAS C, AGUILERA P, PEVIDA M, DOPAZO J, DEL RÍO M, PUIG S. Capturing the biological impact of CDKN2A and MC1R genes as an early predisposing event in melanoma and non melanoma skin cancer. *Oncotarget*; 2014 Mar 30. 5(6):1439-5. PMID: 24742402
- ALARCON I, CARRERA C, ALOS L, PALOU J, MALVEHY J, PUIG S. In vivo reflectance confocal microscopy to monitor the response of lentigo maligna to imiquimod. *J Am Acad Dermatol*; 2014 Jul. 71(1):49-55. PMID: 24725478 Doi: 10.1016/j.jaad.2014.02.043
- POTRONY M, PUIG-BUTILLÉ JA, AGUILERA P, BADENAS C, CARRERA C, MALVEHY J, PUIG S. Increased prevalence of lung, breast, and pancreatic cancers in addition to melanoma risk in families bearing the cyclin-dependent kinase inhibitor 2A mutation: implications for genetic counseling. *J Am Acad Dermatol*; 2014 Nov. 71(5):888-95. PMID: 25064638 Doi: 10.1016/j.jaad.2014.06.036
- ALARCON I, CARRERA C, TUREGANO P, MALVEHY J, PUIG S. Basal cell carcinoma with spontaneous regression: added value of reflectance confocal microscopy when the dermoscopic diagnosis is uncertain. *J Am Acad Dermatol*; 2014 Jul. 71(1):e7-9. PMID: 24947714 Doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.877

---

**Institución:** Hospital Clínico y Provincial de Barcelona

**Contacto:** Hospital Clínic de Barcelona · C/ Villarroel 170 · Tel.: (+34) 93 227 54 00 ext 3406

## Grupo U727

Programa: Medicina Mitocondrial y Neuromuscular



**Investigador Principal:** Montoya, Julio

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Emperador Ortiz, Sonia | López Gallardo, Ester

**ADSCRITOS:** Llobet Sese, Laura | López Pérez, Manuel José | Ruiz Pesini, Eduardo

### Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- KALKO, G. S., PACO, S., JOU, C., RODRÍGUEZ, A. M., MEZGARIC, M., ROGAC, M., JEKOVEC-VRHOVSEK, M., SCIACCO, M., MOGGIO, M., FAGIOLARI, G., DE PAEPE, B., DE MEIRLEIR, L., FERRER, I., ROIG-QUILIS, M., MUNELL, F., MONTOYA, J., LÓPEZ-GALLARDO, E., RUIZ-PESINI, E., ARTUCH, R., MONTERO, R., TORNER, F., NASCIMENTO, A., ORTEZ, C., COLOMER, J., JIMÉNEZ-MALLEBRERA, C. "Transcriptomic profiling of TK2 deficient human skeletal muscle suggests a role for the p53 signalling pathway and identifies growth and differentiation factor-15 as a potential novel biomarker for mitochondrial myopathies" *BMC Genomics*. 15:91 (22 páginas), 2014. DOI: 10.1186/1471-2164-15-91
- PESINI, A., IGLESIAS E., GARRIDO N., BAYONA-BAFALUY, M. P., MONTOYA, J., RUIZ-PESINI, E. "OXPHOS, pyrimidine nucleotides and Alzheimer disease: A pharmacogenomics approach". *Journal of Alzheimer's Disease* 42, 87-96, 2014.
- MARTÍNEZ-ROMERO, I., HERRERO-MARTÍN, M. D., LLOBET, L., EMPERADOR, S., MARTÍN-NAVARRO, A., NARBERHAUS, B., ASCASO, F. J., LÓPEZ-GALLARDO, E., MONTOYA, J., RUIZ-PESINI, E. "A new MT-ND1 pathologic mutation for Leber hereditary optic neuropathy" *Clin Exp Ophthalmol* 42, 856-864, 2014. DOI: 10.1111/ceo.12355
- LORENTE, L., MATÍN, M. M., LÓPEZ-GALLARDO, E., ICETA, R., BLANQUER, J., SOLÉ-VIOLÁN, J., LABARTA, L., DÍAZ, C., JIMÉNEZ, A., MONTOYA, J., RUIZ-PESINI, E. "Higher platelet cytochrome oxidase specific activity in surviving than in non-surviving septic patients". *Crit. Care* 18(3), R136 (7 páginas), 2014
- LÓPEZ-GALLARDO, E., EMPERADOR, S., SOLANO, S., LLOBET, L., MARTÍN-NAVARRO, A., LÓPEZ-PÉREZ, M. J., BRIONES, P., PINEDA, M., ARTUCH, R., BARRAQUER, E., JERICÓ, I., RUIZ-PESINI, E., MONTOYA, J. "Expanding the clinical phenotypes of MT-ATP6 mutations" *Hum Mol Genet*. 23, 6191-6200, 2014. doi:10.1093/hmg/ddu339  
Portada del número 23 de este volumen, dedicada a este artículo (figura 4).

## A destacar

Se han descrito nuevas mutaciones en el DNA mitocondrial (mtDNA) asociadas a nuevos fenotipos y a fenotipos ya conocidos. En particular, mutaciones en el gen MT-ATP6), hasta ahora relacionado solamente con síndromes de necrosis del estriado, se han relacionado con aciduria metilglutacónica, LHON y NARP. Estos resultados ponen de manifiesto la importancia de secuenciar este gen o el mtDNA completo o, al menos, en pacientes sospechosos de sufrir una enfermedad relacionada con el mtDNA y que no presentan signos histoquímicos ni bioquímicos de daños en el sistema de fosforilación oxidativa y que, por tanto, no se solían analizar. El artículo mereció la portada del número de *Hum. Mol. Genet* en el que fue publicado. Asimismo, se han descrito nuevos genes nucleares relacionados con patología mitocondrial.

Los resultados obtenidos en este periodo han permitido desvelar las bases moleculares de distintas enfermedades mitocondriales, ha supuesto la colaboración entre grupos intraCIBERER y de otros hospitales que no pertenecen al CIBERER, plasmando resultados clínicos asistenciales, de tratamiento, y de investigación básica, dotándoles de un fuerte carácter traslacional.

Además, se han generado cíbridos neuronales para estudiar el efecto de las variaciones del sistema OXPHOS en estas enfermedades. y se han realizado estudios de la interacción entre mutaciones del mtDNA con distintos fármacos y xenobióticos.

**Institución:** Universidad de Zaragoza

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

## Grupo U728

Programa: Patología Neurosensorial



**Investigador Principal:** Moreno Pelayo, Miguel Ángel

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Garrido Martínez, Gema | Gómez Rosas, Elena | Morín Rodríguez, Matías

**ADSCRITOS:** Borreguero Escribano, Lucía | Charaf Hasbani, Sara Romina | Del Castillo Fernández del Pino, Francisco Javier | Del Castillo Fernández del Pino, Ignacio | Domínguez Ruiz, María | Hernández Chico, Concepcion | Hernández Imaz, Elisabete | Hernández López, Alba Marina | Martín Santo Domingo, Yolanda | Melean Gumiel, Germán Ernesto | Moreno Herrero, Felipe | Olavarrieta Scappini, Luz Leticia | Pardo Merino, Beatriz | Rodríguez Álvarez, Francisco Javier | Rodríguez Ballesteros, Montserrat | Ruiz Palmero, Laura | Santos Serrao de Castro, Luciana | Villamar López, Manuela

### Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- Three deaf mice: mouse models for TECTA-based human hereditary deafness reveal domain-specific structural phenotypes in the tectorial membrane. LEGAN PK, GOODYEAR RJ, MORIN M, MENCIA A, POLLARD H, OLAVARRIETA L, KORCHAGINA J, MODAMIO-HOYBJOR S, MAYO F, MORENO F, MORENO-PELAYO MA, RICHARDSON GP. *Hum Mol Genet*; 2014 May 15. 23(10):2551-68;
- Mutations in PRPS1 causing syndromic or non-syndromic hearing impairment: intrafamilial phenotypic variation complicates genetic counselling. MARTA GANDÍA, JOAQUÍN FERNÁNDEZ-TORAL, JUAN SOLANELLAS, MARÍA DOMÍNGUEZ-RUIZ, ELENA GÓMEZ-ROSAS, FRANCISCO J. DEL CASTILLO, MANUELA VILLAMAR, MIGUEL A. MORENO-PELAYO, IGNACIO DEL CASTILLO. *Pediatric Research*; 2014 ;
- Contribution of mutation load to the intrafamilial genetic heterogeneity in a large cohort of Spanish retinal dystrophies families. SÁNCHEZ-ALCUDIA R, CORTÓN M, ÁVILA-FERNÁNDEZ A, ZURITA O, TATU SD, PÉREZ-CARRO R, FERNÁNDEZ-SAN JOSE P, LOPEZ-MARTINEZ MÁ, DEL CASTILLO FJ, MILLAN JM, BLANCO-KELLY F, GARCÍA-SANDOVAL B, LOPEZ-MOLINA MI, RIVEIRO-ALVAREZ R, AYUSO C. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 2014 Nov. 55(11):7562-71;
- Similar phenotypes caused by mutations in OTOG and OTOGL. OONK AM, LEIJENDECKERS JM, HUYGEN PL, SCHRADERS M, DEL CAMPO M, DEL CASTILLO I, TEKIN M, FEENSTRA I, BEYNON AJ, KUNST HP, SNIK AF, KREMER H, ADMIRAAL RJ, PENNINGRS RJ. *Ear Hear*; 2014 35(3):e84-91;
- Progressive hearing loss and vestibular dysfunction caused by a homozygous nonsense mutation in CLIC5. SECO CZ, OONK AM, DOMÍNGUEZ-RUIZ M, DRAAISMA JM, GANDÍA M, OOSTRIK J, NEVELING K, KUNST HP, HOEFSLOOT LH, DEL CASTILLO I, PENNINGRS RJ, KREMER H, ADMIRAAL RJ, SCHRADERS M. *Eur J Hum Genet*; 2014 en prensa;

## A destacar

- Se ha activado el procedimiento de regularización del tamaño del grupo que actualmente está formado por 11 integrantes.
- Estamos retomando el ritmo de publicación con 5 manuscritos actualmente en via de preparación/publicación. A destacar la identificación del primer gen asociado a sordera unilateral en colaboración con el equipo de la Prof. Hannie Kremer.
- Intento de establecer nuevas colaboraciones tanto dentro del programa de patología Neurosensorial (petición de ACCI con el grupo de Isabel Varela) como la gestación del proyecto Spanex (IPs. Pablo Lapunzina y Miguel Ángel Moreno) como ejemplo de liderazgo de un proyecto que redundará en el beneficio del consorcio y del resto de la comunidad científica extramuros.
- Organización de un simposio internacional en colaboración con la profesora Isabel Varela en el seno de la Fundación Ramón Areces que por problemas de calendario se va a celebrar el 5-6 de Marzo de 2015.
- Hemos recibido en la última anualidad dos investigadores de la Universidad de Campinas (programa CNPQ). Este programa (Pesquisador visitante) ha permitido en este caso mi desplazamiento a la Universidad de Campinas durante 1 mes para la implantación de las técnicas de última generación que en el campo de las hipoacusias (OTO-NGS-panel y OTO-array-CGH) hemos generado en nuestro laboratorio.
- Captación de fondos en la última convocatoria del FIS con sendos proyectos (PI14/1162; IP Ignacio del Castillo y PI14/0948, IP: Miguel Ángel Moreno).
- Como grupo consolidado que lidero dentro de nuestro instituto de investigación IRYCIS, formamos parte del consorcio IRYCIS que ha recibido uno de los proyectos de excelencia concedidos a institutos de investigación en convocatoria del 2013 (PE13/00040). En el campo de la innovación hemos renovado la plataforma de innovación ITEMAS (nodo IRYCIS, PT13/0006/0002) de la que soy IP en el Hospital Ramón y Cajal.

**Institución:** Servicio Madrileño de Salud

**Contacto:** Hospital Ramón y Cajal · Ctra. Colmenar, km 9. 28034 Madrid

Teléfono: (+34) 91 336 85 41 / 91 336 89 66 · E.mail: mmorenop@salud.madrid.org

## Grupo U729

Programa: Medicina Mitocondrial y Neuromuscular



**Investigador Principal:** Navas, Plácido

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Cascajo Almenara, María Victoria | Gavilán Naranjo, Ángela | Sánchez Cuesta, Ana M<sup>a</sup>

**ADSCRITOS:** Arroyo Luque, Antonio | Asencio Salcedo, Claudio | Ballesteros Simarro, Manuel Ángel | Brea Calvo, Gloria Teresa | Cordero Morales, Mario David | García Testón Páez, Elena | González Mariscal, Isabel | Guerra Pérez, Ignacio | Jiménez Hidalgo, María Auxiliadora | López Lluch, Guillermo | López Martín, José Manuel | Martín-Montalvo Sánchez, Alejandro | Miranda Vizueté, Antonio | Moreno Fernández-Ayala, Daniel José | Padilla López, Sergio | Rodríguez Aguilera, Juan Carlos | Rodríguez Hernández, María de los Ángeles | Sánchez Alcazar, José Antonio | Santa Cruz Calvo, Sara | Santos Ocaña, Carlos | Vázquez Fonseca, Luis | Velázquez Dorado, María Almudena

### Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- Yubero D, O Callaghan M, Montero R, Ormazabal A, Armstrong J, Espinos C, Rodríguez MA, Jou C, Castejon E, Aracil MA, Cascajo MV, Gavilan A, Briones P, Jiménez-Mallebrera C, Pineda M, Navas P, Artuch R. Association between coenzyme Q 10 and glucose transporter (GLUT1) deficiency. *BMC Pediatr.* 2014 Nov 8;14(1):284.
- Doimo M, Trevisson E, Airik R, Bergdoll M, Santos-Ocaña C, Hildebrandt F, Navas P, Pierrel F, Salviati L. Effect of vanillic acid on COQ6 mutants identified in patients with coenzyme Q10 deficiency. *Biochim Biophys Acta.* 2014 Jan;1842(1):1-6. doi: 10.1016/j.bbadis.2013.10.007.
- Siendones E, SantaCruz-Calvo S, Martín-Montalvo A, Cascajo MV, Ariza J, López-Lluch G, Villalba JM, Acquaviva-Bourdain C, Roze E, Bernier M, de Cabo R, Navas P. Membrane-bound CYB5R3 is a common effector of nutritional and oxidative stress response through FOXO3a and Nrf2. *Antioxid Redox Signal.* 2014 Oct 20;21(12):1708-25. doi: 10.1089/ars.2013.5479.
- Buján N, Arias A, Montero R, García-Villoria J, Lissens W, Seneca S, Espinós C, Navas P, De Meirleir L, Artuch R, Briones P, Ribes A. Characterization of CoQ $\beta$  biosynthesis in fibroblasts of patients with primary and secondary CoQ $\beta$  deficiency. *J Inher Metab Dis.* 2014 Jan;37(1):53-62.
- Nguyen TP, Casarin A, Desbats MA, Doimo M, Trevisson E, Santos-Ocaña C, Navas P, Clarke CF, Salviati L. Molecular characterization of the human COQ5 C-methyltransferase in coenzyme Q10 biosynthesis. *Biochim Biophys Acta.* 2014 Nov;1841(11):1628-38. doi: 10.1016/j.bbalip.2014.08.007.

## A destacar

Hemos mantenido la actividad del grupo manteniendo activo el consorcio con los grupos de Rafael Artuch y Antonia Ribes en el CIBERER, incluyendo a Leonardo Salviati (Pádua), Sandra Jackson (Dresde), Iain Hargreaves (London) y Salvatore DiMauro (USA). Avanzando en el conocimiento básico de la regulación de la síntesis de coenzima Q hemos desarrollado los siguientes puntos. 1. Hemos presentado una nueva versión a la Agencia Europea del Medicamento (EMA) de nuestra propuesta para que se reconozca al ubiquinol como fármaco huérfano para la deficiencia primaria de CoQ10 y estamos desarrollando un ensayo preclínico en ratones con deficiencia de CoQ (ADCK2 $\pm$ ) y un ensayo clínico en el Hospital San Juan de Dios de Barcelona, en cooperación con Rafael Artuch. 2. Estamos desarrollando el proyecto eRARE2 que coordina Pablo Menéndez y el proyecto interno del CIBERER (ACCI 2012) con Rafael Garesse (IP, U717) y Belén Pérez (U746) en los que se producen y diferencian iPSCs a partir de fibroblastos deficientes de CoQ. 3. En la convocatoria ACCI 2014 presentamos la propuesta: Estudio de la implicación del poro de transición de permeabilidad (PTP) en modelos de enfermedades que afectan secundariamente a la mitocondria: posible uso diagnóstico y terapéutico, con la participación de Jorgina Satrústegui (U743) (IP), María Morán (U723). 4. Mantenemos el servicio de diagnóstico de patología mitocondrial y análisis de coenzima Q en las biopsias musculares y/o fibroblastos primarios de pacientes remitidos por hospitales públicos y privados de Andalucía. 5. Hemos caracterizado un paciente con haploinsuficiencia de CoQ4 (Salviati et al. 2012) y hemos participado en la caracterización de los únicos pacientes descritos con mutaciones puntuales en COQ4 (Brea-Calvo et al 2015). 6. Hemos caracterizado fenotípicamente el ratón KO en ADCK2, desarrollado por nuestro grupo en 2012, que mimetiza una deficiencia de CoQ específica del músculo esquelético sin afectación neurológica.

**Institución:** Universidad Pablo de Olavide

**Contacto:** Universidad Pablo de Olavide · Ctra. de Utrera, km 1. 41013 Sevilla

Teléfono: (+34) 95 434 93 81 / 95 434 93 85 · E.mail: pnavas@upo.es · Website: <http://www.cabd.es/>

## Grupo U730

Programa: Medicina Metabólica Hereditaria



**Investigadora Principal:** Nunes, Virginia

### Integrantes

**CONTRATADOS:** González Simarro, Laura | López de Heredia Alonso, Miguel

**ADSCRITOS:** Prat Pedrola, Esther | Vilches Caubet, Clara

### Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts protein 1 regulates glial surface localization of GLIALCAM from fish to humans. SIRISI S, FOLGUEIRA M, LÓPEZ-HERNÁNDEZ T, MINIERI L, PÉREZ-RIUS C, GAITÁN-PEÑAS H, ZANG J, MARTÍNEZ A, CAPDEVILA-NORTES X, DE LA VILLA P, ROY U, ALIA A, NEUHAUSS S, FERRONI S, NUNES V, ESTÉVEZ R, BARRALLO-GIMENO A. Hum Mol Genet. 2014 Oct 1;23(19):5069-86. doi: 10.1093/hmg/ddu231. Epub 2014 May 12. (PMID:24824219)
- Cerebral cortex hyperthyroidism of newborn mct8-deficient mice transiently suppressed by lat2 inactivation. NÚÑEZ B, MARTÍNEZ DE MENA R, OBREGON MJ, FONT-LLITJÓS M, NUNES V, PALACÍN M, DUMITRESCU AM, MORTE B, BERNAL J. PLoS One. 2014 May 12;9(5):e96915. doi: 10.1371/journal.pone.0096915. eCollection 2014. (PMID:24819605)
- Two novel mutations in the BCKDK (branched-chain keto-acid dehydrogenase kinase) gene are responsible for a neurobehavioral deficit in two pediatric unrelated patients. GARCÍA-CAZORLA A, OYARZABAL A, FORT J, ROBLES C, CASTEJÓN E, RUIZ-SALA P, BODOY S, MERINERO B, LOPEZ-SALA A, DOPAZO J, NUNES V, UGARTE M, ARTUCH R, PALACÍN M, RODRÍGUEZ-POMBO P, ALCAIDE P, NAVARRETE R, SANZ P, FONT-LLITJÓS M, VILASECA MA, ORMAIZABAL A, PRISTOPILOVA A, AGULLÓ SB. Hum Mutat. 2014 Apr;35(4):470-7. doi: 10.1002/humu.22513. Epub 2014 Mar 5. (PMID:24449431)
- Disrupting MLC1 and GlialCAM and CIC-2 interactions in leukodystrophy entails glial chloride channel dysfunction. HOEGG-BEILER MB, SIRISI S, OROZCO IJ, FERRER I, HOHENSEE S, AUBERSON M, GÖDDE K, VILCHES C, DE HEREDIA ML, NUNES V\*, ESTÉVEZ R\*, JENTSCH TJ\* (\*Sharing corresponding authorship) Nat Commun. 2014 Mar 19;5:3475. doi: 10.1038/ncomms4475. (PMID:24647135)

## A destacar

Durante el año 2014 hemos continuado en nuestras tres líneas de investigación en enfermedades raras: Síndrome de Wolfram, cistinuria y Leucoencefalopatía megalencefálica con quistes subcorticales (MLC), en dos de ellas en colaboración con otras unidades CIBERER.

Hemos generado y participado en la creación de los registros español y europeo para los síndromes de Alström, Bardet-Biedl y Wolfram y somos miembros del consorcio internacional para el avance en el síndrome de Wolfram, auspiciado por la asociación francesa, desde hace 6 años. Hemos sido hasta junio de 2014 partner español de un proyecto Europeo (EURO-WABB); hemos participado activamente en la generación de guías clínicas para dichos síndromes y en la puesta al día de la entrada sobre síndrome de Wolfram para Orphanet.

Hemos trabajado en la puesta a punto de un ensayo funcional, en el que ya estamos trabajando, para probar las patogenicidad de las diferentes mutaciones del gen WFS1.

Desde el año pasado disfrutamos de un proyecto FIS encaminado a demostrar el posible papel terapéutico de una molécula con características para modular la litiasis de cistina en pacientes con cistinuria utilizando nuestro modelo murino Knockout Slc7a9<sup>-/-</sup>. Hemos caracterizando el modelo animal para otro transportador de aminoácidos, LAT-2, así como en su interacción con el transportador TAT1 y hemos participado en la elaboración de guías de utilidad clínica para cistinuria.

Seguimos disfrutando de un proyecto de la ELA Research Foundation encaminado a identificar partners de MLC 1 utilizando el modelo de ratón Knockout generado para Mlc1. También es de destacar una reciente colaboración con MedDay Pharmaceuticals para realizar un ensayo piloto encaminado a probar en este modelo una molécula como posible terapia para MLC.

En dos de los tres proyectos trabajamos activamente en las líneas propuestas por Horizonte 2020. Intentando identificar moléculas con efecto terapéutico.

**Institución:** Fundación IDIBELL

**Contacto:** IDIBELL Hospital Duran i Reynals · Gran Vía, Km 2,7 08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona  
Teléfono: (+34) 93 260 74 06 / 93 260 75 00 Ext: 3327

## Grupo U731

Programa: Medicina Metabólica Hereditaria



**Investigadora Principal:** Palacín, Manuel

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Bartoccioni, Paola Chiara | Fort Baixeras, Joana

**ADSCRITOS:** Boday Salvans, Susana | Chillarón Chaves, Josep | Kowalczyk Mieczyslaw, Lukasz | Ratera Bastardas, Maria Mercè | Rodríguez de la Ballina, Laura | Rosell Febres, Albert | Valencia Sanmiguel, Eva María | Vázquez Ibar, José Luis

### Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- Structural bases for the interaction and stabilization of the human amino acid transporter LAT2 with its ancillary protein 4F2hc. ROSELL A, MEURY M, ÁLVAREZ-MARIMON E, COSTA M, PÉREZ-CANO L, ZORZANO A, FERNÁNDEZ-RECIO J\*, PALACÍN M\*, FOTIADIS D\*. (\*; correspondence authors) *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Feb 25;111(8):2966-71. doi: 10.1073/pnas.1323779111. Epub 2014 Feb 10. PMID: 24516142
- Detergent-induced stabilization and improved 3D map of the human heteromeric amino acid transporter 4F2hc-LAT2. MEURY M, COSTA M, HARDER D, STAUFFER M, JECKELMANN JM, BRÜHLMANN B, ROSELL A, ILGÜ H, KOVAR K, PALACÍN M\*, FOTIADIS D\*. (\*; correspondence authors) *PLoS One*. 2014 Oct 9;9(10):e109882. doi: 10.1371/journal.pone.0109882. eCollection 2014. PMID: 25299125 [PubMed - in process]
- Two novel mutations in the BCKDK (branched-chain keto-acid dehydrogenase kinase) gene are responsible for a neurobehavioral deficit in two pediatric unrelated patients. GARCÍA-CAZORLA A, OYARZABAL A, FORT J, ROBLES C, CASTEJÓN E, RUIZ-SALA P, BODOY S, MERINERO B, LOPEZ-SALA A, DOPAZO J, NUNES V, UGARTE M, ARTUCH R\*, PALACÍN M\*, RODRÍGUEZ-POMBO P\* (\*; correspondence authors) and the working group: Alcaide P, Navarrete R, Sanz P, Font-Llitjós M, Vilaseca MA, Ormaizabal A, Pristoupilova A, Agulló SB. *Hum Mutat*. 2014 Apr;35(4):470-7. doi: 10.1002/humu.22513. Epub 2014 Mar 5. PMID: 24449431
- Cerebral cortex hyperthyroidism of newborn mct8-deficient mice transiently suppressed by lat2 inactivation. NÚÑEZ B, MARTÍNEZ DE MENA R, OBREGÓN MJ, FONT-LITJÓS M, NUNES V, PALACÍN M, DUMITRESCU AM, MORTE B, BERNAL J. *PLoS One*. 2014 May 12;9(5):e96915. doi: 10.1371/journal.pone.0096915. eCollection 2014. PMID: 24819605 [PubMed - indexed for MEDLINE] Free PMC Article
- Autophagy-regulating TP53INP2 mediates muscle wasting and is repressed in diabetes. SALA D, IVANOVA S, PLANNA N, RIBAS V, DURÁN J, BACH D, TURKSEVEN S, LAVILLE M, VIDAL H, KARCZEWSKA-KUPCZEWSKA M, KOWALSKA I, STRACZKOWSKI M, TESTAR X, PALACÍN M, SANDRI M, SERRANO AL, ZORZANO A. *J Clin Invest*. 2014 May;124(5):1914-27. doi: 10.1172/JCI72327. Epub 2014 Apr 8. PMID: 24713655 [PubMed - indexed for MEDLINE] Free PMC Article

## A destacar

Hemos generado el primer modelo a baja resolución de un transportador heteromérico de aminoácidos (HAT), 4F2hc/LAT2 humano (Publicaciones 1 y 2). Este modelo muestra bases estructurales para el reconocimiento y estabilización de la subunidad LAT2 por la subunidad pesada 4F2hc, y debería ser aplicable a transportadores HAT implicados en enfermedades raras, como son lisinuria con intolerancia a proteínas (4F2hc/y+LAT1) y las cistinurias (rBAT/b0,+AT) (Fotiadis, Kanai y Palacín. *Mol Aspects Med*. 34:139-58, 2013)

En colaboración CIBERER (U703, U715, U730 y U746) hemos descrito nuevas mutaciones causantes de déficit en BCKDK (publicación 3) y con las unidades U708 y U730 la fenotipación del ratón doble KO para los transportadores de hormonas tiroideas MCT8 y 4F2hc/LAT2 (Publicación 4). El déficit en BCKDK provoca una forma de autismo hereditario (Novarino et al. *Science* 338:394–397, 2012). Nuestro trabajo se identificaron nuevas mutaciones en BCKDK que añaden epilepsia y defectos en el desarrollo neural al síndrome. Nuestra unidad expresó y purificó a homogeneidad por primera vez BCKDK humana, lo que permitió asignar defecto intrínseco en la actividad a los mutantes identificados.

Mutaciones en el transportador MCT8 causan el síndrome de Allan-Herndon-Dudley, pero el ratón KO de MCT8 no desarrolla esta patología, lo que sugiere compensación por otros transportadores. Como 4F2hc/LAT2 transporta también hormonas tiroideas se generó y fenotipo el doble ratón KO para ambos transportadores. Estos ratones no fenocopiaron el síndrome humano pero han revelado un papel de 4F2hc/LAT2 en el suministro de hormonas tiroideas al cortex cerebral tras el nacimiento (Publicación 4).

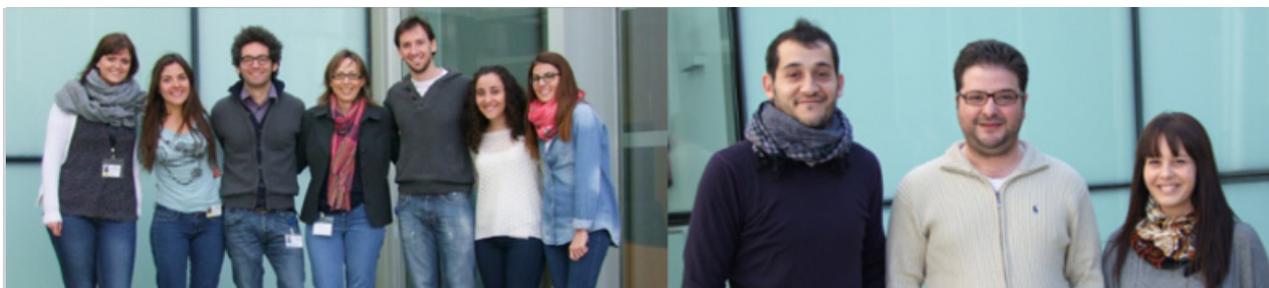
En colaboración con el grupo del Prof. Antonio Zorzano (CIBERDEM) hemos demostrado el papel de la modulación de autofagia por TP53INP2 en la conservación de masa muscular en diabetes de tipo 2 (Publicación 5). Este mecanismo podría estar implicado en otras enfermedades con deficiente acción de insulina.

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

**Contacto:** Institut de Recerca en Biomedicina (IRB Barcelona) · Josep Samitier, 1-5. 08028 Barcelona  
Tel.: (+34) 93 403 71 98/9 · E.mail: manuel.palacin@irbbarcelona.org · Website: www.irbbarcelona.org

## Grupo U732

Programa: Medicina Genética



**Investigador Principal:** Palau, Francesc

### Integrantes

**CONTRATADOS:** González Cabo, M<sup>a</sup> Pilar | Martínez Rubio, M<sup>a</sup> Dolores | Molla Moliner, Belén.

**CONTRATADOS A CARGO DEL PROYECTO:** Civera Tregón, Azahara | Juárez Gómez, Paula | Lupo Barretta, Vincenzo | Estela Bolta, Anna | López, Víctor | Riverio Arjomil, Fátima | Calpena, Eduardo.

**CONTRATADOS MIGUEL SERVET:** Espinós Armero, Carmen.

**ADSCRITOS:** Alarcón Hernandis, Benito | Barneo Muñoz, Manuela | Capilla Villanueva, Amalia | Galindo Orozco, Máximo Ibo.

### Principales líneas de investigación

- Genética y epidemiología molecular de enfermedades raras neurológicas y pediátricas.
- Neurobiología y fisiopatología celular de las neuropatías de Charcot-Marie-Tooth mitocondriales, de la ataxia de Friedreich y de la distrofia muscular de Duchenne.
- Modelos animales y celulares de enfermedad genética: genómica comparativa y funcional de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth y de las ataxias cerebelosas.

## Publicaciones científicas más relevantes

- PÉREZ-GARRIGUES H, SIVERA R, VÍLCHEZ JJ, ESPINÓS C, PALAU F, SEVILLA T. Vestibular impairment is a relevant feature in SH3TC2 Charcot Marie Tooth disease (CMT4C). *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2014; 85: 824-827
- CALPENA EL, MARTÍNEZ-RUBIO D, SANZ I, MONTANER D, RIVOLTA C, GARCÍA-PEÑAS JJ, ARPA J, DOPAZO J, PALAU F, ESPINÓS C. Characterization of a new clinical form of hereditary recurrent neuropathy. *Neuromusc Dis* 2014; 24:660-665
- BOLINCHES-AMORÓS A, MOLLÁ B, PLA-MARTIN D, PALAU F, GONZÁLEZ-CABO P. Mitochondrial dysfunction induced by frataxin deficiency is associated with cellular senescence and abnormal calcium metabolism. *Front Cell Neurosci* 2014;8:124
- YUBERO D, O CALLAGHAN M, MONTERO R, ORMAZABAL A, ARMSTRONG J, ESPINOS C, RODRÍGUEZ MA, JOU C, CASTEJON E, ARACIL MA, CASCAJO MV, GAVILAN A, BRIONES P, JIMÉNEZ-MALLEBRERA C, PINEDA M, NAVAS P, ARTUCH R. Association between coenzyme Q 10 and glucose transporter (GLUT1) deficiency. *BMC Pediatr* 2014;14:284
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Palau F (coordinador científico) et al. Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud - Actualización aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 11 de junio de 2014.  
[http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Estrategia\\_Enfermedades\\_Raras\\_SNS\\_2014.pdf](http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Estrategia_Enfermedades_Raras_SNS_2014.pdf)

## A destacar

El grupo ha alcanzado varios hitos científicos en 2014, si bien parte de ellos se han publicado a principios de 2015. Estos logros se resumen: 1) Hemos demostrado que la depleción de frataxina asociada a la ataxia de Friedreich presenta un déficit bioenergético y un defecto en el manejo mitocondrial del calcio, con inducción de senescencia celular; 2) hemos demostrado que la falta de GDAP1 en un modelo murino KO de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth recesiva tipo 2K condiciona alteraciones mitocondriales con depleción del calcio citosólico y que ello puede conducir a una neuropatía axonal (Barneo-Muñoz et al. *PLoS Genet* 2015); 3) hemos demostrado, mediante estudios genéticos y funcionales, que el gen JPH1, que codifica la juntophilina-1, es un gen modificador de la expresión clínica y gravedad de las formas dominantes CMT2K de la neuropatía de Charcot-Marie-Tooth debidas a la mutación R120W en el gen GDAP1 (Pla-Martin et al. *Hum Mol Genet* 2015).

En el marco de la EUCERD Joint Action N°20112201, hemos organizado el Workshop sobre los resultados preliminares de la encuesta sobre centros de expertos en Europa, que forma parte del WP7 cuyo objetivo es estudiar este tipo de centros como acciones de control de calidad de la atención sanitaria de las enfermedades raras en el contexto europeo y de las futuras Redes Europeas de Referencia (31 Marzo-1 Abril 2014, Madrid).

Junto con la Unidad CIBERER 762, hemos organizado en la Fundación Ramón Areces el Simposio Internacional sobre 'Neuropatías periféricas hereditarias: desde la biología a la terapéutica'.

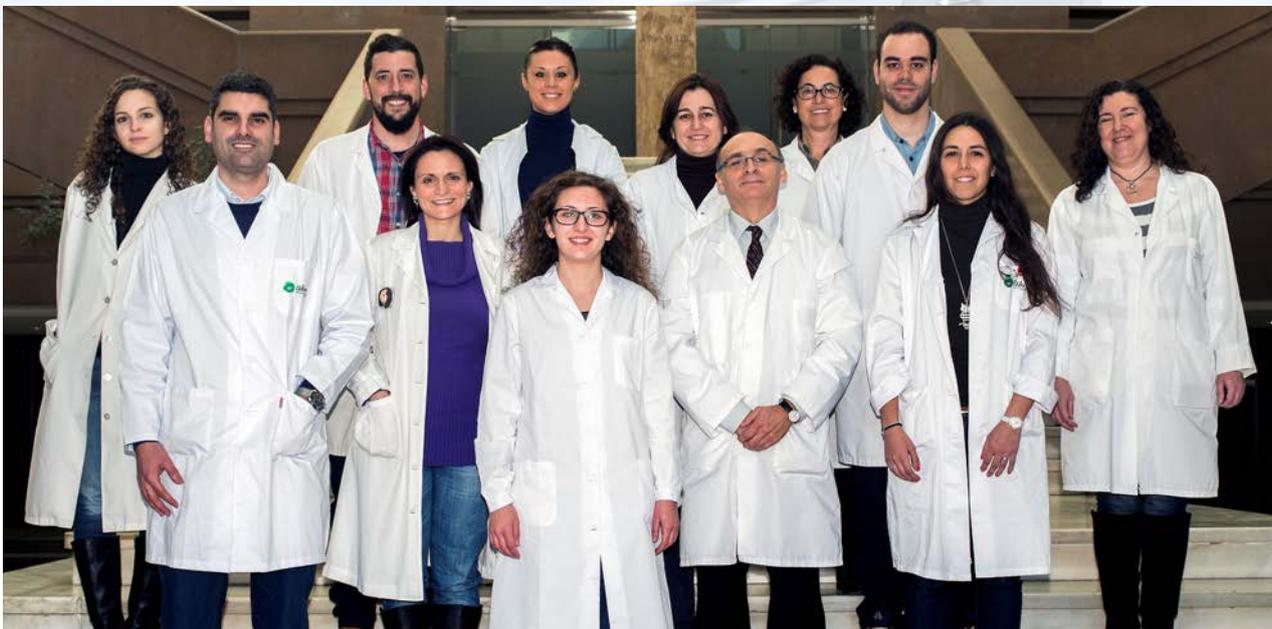
**Institución:** Fundación Centro de Investigación Príncipe Felipe

**Contacto:** Centro de Investigación Príncipe Felipe · C/ Eduardo Primo Yúfera, 3. 46013 Valencia

Teléfono: (+34) 96 328 96 81 Ext 1205

## Grupo U733

Programa: Cáncer Hereditario y Síndromes Relacionados



**Investigador Principal:** Pallardó, Federico

### Integrantes

**CONTRATADOS:** García Giménez, José Luis

**CONTRATADOS A CARGO DEL PROYECTO:** Seco Rivera, Marta

**ADSCRITOS:** Markovic, Jelena | Rus Rus, Ariana Diana | Santangelo Magrini, Gustavo

### Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- GARCÍA-GIMÉNEZ JL, SECO-CERVERA M, AGUADO C, ROMÁ-MATEO C, DASÍ F, PRIEGO S, MARKOVIC J, KNECHT E, SANZ P, PALLARDÓ FV. Lafora disease fibroblasts exemplify the molecular interdependence between thioredoxin 1 and the proteasome in mammalian cells. *Free Radic Biol Med*. 2013 65C:347-359.
- ROMÁ-MATEO C, AGUADO C, GARCÍA-GIMÉNEZ JL, IBAÑEZ-CABELLOS JS, SECO-CERVERA M, PALLARDÓ FV, KNECHT E, SANZ P. Increased Oxidative Stress and Impaired Antioxidant Response in Lafora Disease. *Mol Neurobiol*. 2014 May 17. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2015.01.034
- MANGUAN-GARCIA C, PINTADO-BERNINCHES L, CARRILLO J, MACHADO-PINILLA R, SASTRE L, PÉREZ-QUILIS C, ESMORIS I, GIMENO A, GARCÍA-GIMÉNEZ JL, PALLARDÓ FV, PERONA R. Expression of the genetic suppressor element 24.2 (GSE24.2) decreases DNA damage and oxidative stress in X-linked dyskeratosis congenita cells. *PLoS One*. 2014 Jul 2;9(7):e101424. doi: 10.1371/journal.pone.0101424.
- LÓPEZ DEL AMO V, SECO-CERVERA M, GARCÍA-GIMÉNEZ JL, WHITWORTH AJ, PALLARDÓ FV, GALINDO MI. Mitochondrial defects and neuromuscular degeneration caused by altered expression of *Drosophila* Gdap1: implications for the Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Hum Mol Genet*. 2014 Aug 13. pii: ddu416.
- SECO-CERVERA M, SPIS M, GARCÍA-GIMÉNEZ JL, IBAÑEZ-CABELLOS JS, VELÁZQUEZ-LEDESMA A, ESMORIS I, BAÑULS S, PÉREZ-MACHADO G, PALLARDÓ FV. Oxidative stress and antioxidant response in fibroblasts from Werner and Atypical Werner Syndromes. *Aging (Albany NY)*. 2014 Mar;6(3):231-45.

## A destacar

La unidad U733 ha mantenido una estrecha colaboración con los grupos U721, U742, U714 y U757. Durante 2014 ha ejecutado los siguientes proyectos financiados: "Estudio de miRNAs en pacientes de ataxia de Friedreich. Implicaciones diagnósticas y terapéuticas" (FIS PI12/02263;), cuya colección de muestras de pacientes ha sido depositada en el CIBERER-Biobank, proyecto IRDiRC "TREAT-CMT" junto con otros grupos CIBERER, 2 ACCI del CIBERER, un proyecto Internacional "Saving Lives at Birth-Grand Challenges Canada" "Hist- Birth: Innovative and Rapid point-of-care histone test strips for early diagnosis of sepsis in pregnancy and childbirth" y dos proyectos de relacionados con Sepsis Grave financiados por el Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA y la Generalitat Valenciana. Hemos puesto en marcha actividades docentes como son el módulo de Fisiopatología de las ERs del Máster de Fisiología con mención de calidad de la UV y Máster en Investigación Biomédica, en los cursos de 2011 a 2015 y se ha organizado el curso "Enfermedades Raras: investigación, atención clínica y conciencia social" en la Escuela Valenciana de Estudios Sanitarios (EVES). El Dr. Pallardó es el Director del Máster en Enfermedades Raras del ADEIT-Universitat de València (13721390). En cuanto a transferencia del conocimiento, nuestro grupo ha constituido EpiDisease S.L. la primera Spin-off del CIBER cuyo objeto es el estudio de biomarcadores epigenéticos en enfermedades humanas (26 de Junio de 2014). Durante este periodo nuestro grupo ha conseguido los siguientes galardones: El Premio Nacional de Jóvenes Emprendedores del INJUVE del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad 2013 y el premio a la mejor Empresa de I+D+i de los premios EmprenJove del IVAJ Generalitat Valenciana en 2014.

**Institución:** Universidad de Valencia

**Contacto:** Universitat de València. Facultat de Medicina · Av/ Blasco Ibañez, 10. 46010 Valencia.

Teléfono: (+34) 96 386 46 46 · E.mail: federico.v.pallardo@uv.es

## Grupo U734

Programa: Medicina Genética

**Investigadora Principal:** González Manchón, Consuelo

### Integrantes

**ADSCRITOS:** Martín Requero, Ángeles | Sánchez Ayuso, Matilde



### Principales líneas de investigación

- Generación y caracterización de ratones knockout condicionales Cd40lg<sup>-/-</sup> con ablación específica del gen en diferentes fases del desarrollo hematopoyético, modelos animales de la enfermedad Hiper-IgM ligada al cromosoma X.
- Producción de modelos animales con ablación condicional del gen de la podocalixina (Podxl) en endotelio vascular como modelo de vasculitis humanas.
- Bases moleculares de síndromes hemorrágicos (tromboastenia de Glanzmann, síndrome de Bernard-Soulier, deficiencia de FXIII, entre otros).
- Utilización de líneas linfoblásticas de pacientes de Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), Demencia Frontotemporal (asociada a mutaciones en progranulina), y de enfermos de Alzheimer para el estudio sistémico de los mecanismos de control de supervivencia/muerte celular, asociados a la neurodegeneración.

### Publicaciones científicas más relevantes

- Sánchez-Guiu I, Antón AI, Padilla J, Velasco F, Lucía JF, Lozano M, Cid A, Sevivas T, Lopez-Fernandez MF, Vicente V, González-Manchón C, Rivera J, Lozano ML. Functional and molecular characterization of inherited platelet disorders in the Iberian Peninsula: results from a collaborative study. *Orphanet J Rare Dis* 2014 Dec, 9: 213-224
- de la Encarnación A, Alquézar C, Esteras N, Martín-Requero A. Progranulin deficiency reduces CDK4/6/pRb activation and survival of human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Mol Neurobiol* 2014, Nov 7 [Epub ahead of print] PMID:25377796
- Horrillo A, Fontela T, Arias-Salgado EG, Llobat D, Porrás G, Ayuso MS, González-Manchón C. Generation of mice with conditional ablation of the Cd40lg gene: new insights on the role of CD40L. *Transgenic Res* 2014 Feb, 23(1):53-66
- Esteras N, Alquézar C, Bartolomé F, de la Encarnación A, Bermejo-Pareja F, Molina JA, Martín-Requero A. G1/S cell cycle checkpoint dysfunction in lymphoblasts from Sporadic Parkinson's disease patients. *Mol Neurobiol* 2014, Sep 3. [Epub ahead of print] PMID:25182869
- Alquezar C, Esteras N, de la Encarnación A, Moreno F, Lopez de Munain A, Martín-requero A. Increasing PGRN levels and blockade of the ERK pathway: Upstream and downstream strategies for the treatment of PGRN deficient frontotemporal dementia. *Eur Neuropsychopharmacology*, doi:10.1016/j.euroneuro.2014.12.007

## A destacar

- La generación y caracterización fenotípica de ratones “knockout” condicionales con anulación de CD40L en distintos estadios del desarrollo hematopoyético ha proporcionado resultados relevantes para entender la etiopatogenia y manifestaciones clínicas de la hiper-IgM ligada al cromosoma-X, enfermedad debida a mutaciones en el gen Cd40lg (ORPHA#69712).
- Hemos desarrollado un modelo murino carente de podocalicina en el endotelio vascular que representa una excelente herramienta para el estudio de las vasculitis (ORPHA52759) y de los mecanismos que regulan la permeabilidad vascular.
- Estudio epidemiológico en colaboración con el grupo de investigación de los doctores Vicente y Rivera (Hospital Morales Meseguer, Murcia) sobre la incidencia e identificación de nuevas mutantes y las dificultades diagnósticas de las enfermedades hereditarias de las plaquetas en la Península Ibérica. En dicho trabajo, 14 hospitales han aportado un total de 70 casos de 8 trastornos diferentes.
- Investigamos los mecanismos causantes de la muerte neuronal en enfermedades neurodegenerativas, con el fin de identificar potenciales dianas terapéuticas y biomarcadores para el diagnóstico precoz y/o seguimiento de la enfermedad. Estudiamos fundamentalmente alteraciones en el control del ciclo celular, apoptosis, función mitocondrial, estrés oxidativo y degradación de proteínas en modelos celulares de neurodegeneración, incluyendo células extraneurales de pacientes. Principales resultados:
  - 1) La expresión de genes que codifican para proteínas reguladoras del ciclo celular está alterada en cerebro y linfocitos en un modelo de ratón de Alzheimer familiar (EA) y en linfocitos de pacientes.
  - 2) Los niveles de calmodulina en linfocitos/plasma de pacientes de EA podrían ser un biomarcador para el diagnóstico precoz.
  - 3) Identificación de posibles dianas farmacológicas en la vía de señalización Wn5a/CamKII/ERK1/2/CDK6/pRB, potencialmente útiles para el tratamiento de la demencia lobar frontotemporal asociada a mutaciones en progranulina (ORPHA#98929).
  - 4) Hemos iniciado un estudio de “reposicionamiento de fármacos” para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson idiopática y familiar.

---

**Institución:** Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas

**Contacto:** Centro de Investigaciones Biológicas · C/ Ramiro de Maéztu, 9. 28040 Madrid.

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

<https://www.cib.csic.es/es/grupo.php?idgrupo=58> - <https://www.cib.csic.es/es/grupo.php?idgrupo=57>

## Grupo U735

Programa: Medicina Pediátrica y del Desarrollo



**Investigadora Principal:** Pérez Jurado, Luis A.

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Cusco Martí, Ivon | Gutiérrez Arumi, Armand | Serra Juhe, Clara

**ADSCRITOS:** Campuzano Uceda, Victoria | Del Campo Casanelles, Miguel | Flores Peirats, Raquel | Palacios Verdú, María Gabriela | Pérez García, Débora | Rodríguez Santiago, Benjamín

### Principales líneas de investigación

- Elucidación de la base molecular y mecanismos patogénicos del síndrome de Williams-Beuren.
- Generación y análisis de modelos de ratón para el síndrome de Williams-Beuren.
- Estudio de las bases genéticas del trastorno del espectro autista (TEA) y de los trastornos del lenguaje. Estudio del síndrome de microduplicación 7q11.23.
- Investigación clínica y terapéutica en genética médica: síndrome de Williams, nuevos síndromes genómicos, autismo y discapacidad intelectual.
- Estudio de la plasticidad del genoma humano y susceptibilidad a enfermedad.
- Mosaicismo somático e inversiones cromosómicas. Mecanismos y relación con enfermedad germinal y somática.
- Desarrollo y validación de tecnología de alto rendimiento para aplicaciones diagnósticas en genética médica.

## Publicaciones científicas más relevantes

- ARGENTE J, FLORES R, GUTIÉRREZ-ARUMÍ A, VERMA B, MARTOS-MORENO GÁ, CUSCÓ I, OGHABIAN A, CHOWEN JA, FRILANDER MJ, PÉREZ-JURADO LA. Defective minor spliceosome mRNA processing results in isolated familial growth hormone deficiency. *EMBO Mol Med* 6:299-306 (2014).
- GONZÁLEZ JR, A CÁCERES A, ESKO T, CUSCÓ I, (7 more authors), PÉREZ-JURADO LA. A common inversion polymorphism at 16p11.2 underlies the joint susceptibility to asthma and obesity. *Am J Hum Genet* 94(3):361-72 (2014).
- SEGURA-PUIMEDON M, SAHÚN I, VELOT E, DUBUS P, BORRALLERAS C, RODRIGUES AJ, VALERO MC, VALVERDE O, SOUSA N, HERAULT Y, DIERSSEN M, PÉREZ-JURADO LA, CAMPUZANO V. Heterozygous deletion of the Williams-Beuren syndrome critical interval in mice recapitulates most features of the human disorder. *Hum Mol Genet.* 23:6481-6494 (2014).
- BINELLI C, SUBIRA, BATALLA A, MUÑIZ A, SUGRANYES G, CRIPPA JA, FARRE M, PÉREZ-JURADO LA, MARTÍN-SANTOS R. Common and distinct neural correlates of facial emotion processing in Social Anxiety Disorder and Williams Syndrome: a systematic review and voxel-based meta-analysis of functional resonance imaging studies. *Neuropsychologia*, 64C:205-217 (2014).
- PÉREZ-GARCÍA D, FLORES R, BRUN-GASCA C, PÉREZ-JURADO LA. Lateral preference in Williams-Beuren syndrome is associated with cognition and language. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2014 Nov 28. [Epub ahead of print]

## A destacar

Nuestro grupo ha contribuido a conocer los mecanismos fisiopatológicos del síndrome de Williams-Beuren (WBS). Estudios clínicos recientes han permitido una mejor descripción de las alteraciones metabólicas y del perfil neurocognitivo de la enfermedad (Palacios JMG 2015, Pérez-García ECAP 2014), así como la activación anormal del cerebro relacionada con el trastorno de ansiedad (Binelli NeuroPsy 2014). También hemos generado el mejor modelo de ratón para WBS mostrando anomalías neuroconductuales y craneofaciales (Segura-Puimedon HMG 2014). Hemos obtenido financiación para buscar dianas terapéuticas para las alteraciones cardiovasculares y cognitivas (Innopharma) y para el estudio simultáneo de WBS y el síndrome de microduplicación recíproca (Todos Somos Raros). Hemos consolidado además una unidad clínica de referencia para el manejo multidisciplinario de estos trastornos en el Hospital del Mar, Barcelona.

Nuestro trabajo en variantes estructurales del genoma humano ha contribuido a la identificación de mosaicismos clonales de reordenamientos cromosómicos como un factor de susceptibilidad (y marcador) relacionado con el envejecimiento, para cáncer hematológico y sólido (Machiela AJHG 2015). También hemos encontrado que las inversiones submicroscópicas pueden comportarse como síndromes de genes contiguos que explican la susceptibilidad genética común para algunos trastornos y rasgos comunes, tales como la inversión 16p11.2 relacionada con el asma y la obesidad (González AJHG 2014).

En términos de investigación relacionada con la clínica, hemos identificado y caracterizado un nuevo síndrome asociado con hipoplasia hipofisaria y la deficiencia de la hormona del crecimiento causado por mutaciones en una proteína del espliceosoma menor que regula los genes hipofisarios (Argente EMM 2014) y participado en la definición clínico-molecular de varios cuadros.

Además de las diversas contribuciones científicas, nuestra investigación ha obtenido resultados traslacionales y de transferencia importantes, contribuyendo al diagnóstico de numerosos pacientes y su consejo genético, el desarrollo de nuevas herramientas de utilidad para los laboratorios clínicos, la consolidación de la empresa spin-off qGenomics, y la evaluación de los potenciales agentes terapéuticos para una enfermedad rara, el síndrome de Williams-Beuren

**Institución:** Universidad Pompeu Fabra

**Contacto:** Teléfono: (+34) 93 316 08 56 / 93 316 08 21

E.mail: [luis.perez@upf.edu](mailto:luis.perez@upf.edu) · Website: <http://www.upf.edu/recerca/es/grups/ur-genetica.html>

## Grupo U737

Programa: Medicina Metabólica Hereditaria



**Investigadora Principal:** Ribes, Antonia

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Matalonga Borrel, Lesley | Tort Escalé, Frederic

**CONTRATADOS A CARGO DEL PROYECTO:** Oreiro García, M<sup>a</sup> Teresa | Barbosa Sousa Gouveia, Sofia Isabel

**ADSCRITOS:** Briones Godino, María Paz | Bujan Murla, Nuria | Coll Rosell, María José | Fernández Sierra, Cristina | Ferrer Cortes, Xenia | Giros Blasco, María Luisa | Gort Mas, Laura | Lluch Mir, Montserrat | Macias Vidal, Judit | Pampols Ros, Teresa

### Principales líneas de investigación

- Enfermedades lisosomales y peroxisomales.
- Enfermedades del metabolismo intermediario y del metabolismo energético mitocondrial.
- Defectos de la glicosilación de las proteínas.
- Búsqueda de nuevos genes causantes de enfermedad.

## Publicaciones científicas más relevantes

- TORT F, FERRER-CORTÈS X, THIÓ M, NAVARRO-SASTRE A, MATALONGA L, QUINTANA E, et al. Mutations in the lipoyltransferase LIPT1 gene cause a fatal disease associated with a specific lipoylation defect of the 2-ketoacid dehydrogenase complexes. *Hum Mol Genet.* 2014; 23(7):1907-15.
- MAYR JA, FEICHTINGER RG, TORT F, RIBES A, SPERL W. Lipoic acid biosynthesis defects. *J Inherit Metab Dis.* 2014; 37(4): 553-63.
- CAÑUETO J, GIRÓS M, GONZÁLEZ-SARMIENTO R. The role of the abnormalities in the distal pathway of cholesterol biosynthesis in the Conradi-Hünemann-Happle syndrome. *Biochim Biophys Acta.* 2014; 1841(3): 336-44.
- BUJÁN N, ARIAS A, MONTERO R, GARCÍA-VILLORIA J, LISSENS W, SENECA S, et al. Characterization of CoQ10 biosynthesis in fibroblasts of patients with primary and secondary CoQ10 deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2014; 37(1): 53-62.
- MATALONGA L, ARIAS A, COLL MJ, GARCIA-VILLORIA J, GORT L, RIBES A. Treatment effect of coenzyme Q(10) and an antioxidant cocktail in fibroblasts of patients with Sanfilippo disease. *J Inherit Metab Dis.* 2014; 37(3): 439-46.

## A destacar

En 2011 nuestro grupo identificó un nuevo gen, NFU1 en humanos. Gracias a este hallazgo se abrió el conocimiento de la vía metabólica de biosíntesis del ácido lipoico. Utilizando la estratificación bioquímica que propusimos en el trabajo de 2011 y gracias a los conocimientos previos en levaduras, en 2014 nuestro grupo ha identificado mutaciones en otro nuevo gen, LIPT1, en esta vía metabólica. Queremos además señalar que la modificación de la vía metabólica, a raíz de nuestro trabajo, ha sido aceptada por la comunidad científica, habiendo participado recientemente en una revisión sobre los defectos en la biosíntesis del ácido lipoico (*JIMD* 2014, 37:553-563).

Por otro lado, hemos identificado nuevos genes asociados a enfermedad mediante la secuenciación del exoma celular u otras estrategias de NGS. Cabe destacar el estudio de familias con acidúria 3-metilglutacónica donde hemos encontrado una familia con mutaciones en un gen candidato, del que no existe todavía ninguna evidencia en la literatura que lo asocie a enfermedad humana. Además también en este numeroso subgrupo, hemos identificado mutaciones en otros genes asociados a enfermedad (DNAJC19, TMEM70, ATP12, SERAC1, ECHS1, NDUFAF4, NADK2). Hemos identificado mutaciones en otro gen asociado a defectos de la glicosilación de las proteínas y a deficiencia de complejo V, todavía no asociados a patología humana y en los que estamos llevando a cabo estudios funcionales. Estos trabajos están pendientes de publicación inminente.

En cuanto a la búsqueda de terapias, hemos encontrado un compuesto que potencialmente podría actuar como chaperona farmacológica para la aciduria glutárica tipo I. En el estudio de tratamientos para enfermedades lisosomales hemos encontrado un compuesto capaz de inducir exocitosis, actualmente patentado y licenciado en colaboración con la empresa BCN-peptides.

Proyectos vigentes en 2014: 2 proyectos FIS, 1 proyecto DG-SANCO, 1 proyecto Autonómico AGAUR, 1 proyecto CNAG y 1 Proyecto no competitivo BIOMARIN

**Institución:** Hospital Clínico y Provincial de Barcelona

**Contacto:** Instituto de Bioquímica Clínica. Mejía Lequerica, s/n

Edificio Helios III, planta baja. 08028 Barcelona · Teléfono: (+34) 93 227 93 40 / 93 227 56 72

## Grupo U738

Programa: Medicina Genética



**Investigador Principal:** Rodríguez de Córdoba, Santiago

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Pinto García, Sheila | Ruiz Sánchez, Ángela Olimpia

**ADSCRITOS:** Durán Trío, Lara | Navarro Fernández-Balbuena, Carmen | Tortajada Alonso, Agustín

### Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- SUBÍAS HIDALGO M., TORTAJADA A., GASTOLDI S., GALBUSERA M., LÓPEZ-PERROTE A., DE JUANA LÓPEZ L., GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ FA., VILLEGAS-MARTÍNEZ A., DOMÍNGUEZ M., LLORCA O., NORIS M., MORGAN PB. and Rodríguez de Córdoba S. A novel antibody against human factor B that blocks formation of the C3bB proconvertase and inhibits complement activation in disease models. *J. Immunol.* 193(11):5567-75 (2014)
- SÁNCHEZ-CHINCHILLA D.#, PINTO S.#, HOPPE B., ADRAGNA M., LÓPEZ L., JUSTA ROLDAN ML., PEÑA A., LÓPEZ-TRASCASA M., SÁNCHEZ-CORRAL P. AND RODRÍGUEZ DE CÓRDOBA S. Complement Mutations in Diacylglycerol Kinase-ε-Associated atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 9:1611-1619 (2014) (# Equal contribution authors)
- SÁNCHEZ-MORENO A., DE LA CERDA F., CABRERA R., FIJO J., LÓPEZ-TRASCASA M., BEDOYA R., RODRÍGUEZ DE CÓRDOBA S. and Ybot-González P. Eculizumab in Dense-Deposit Disease after renal transplantation. *Pediatr. Nephrol.* 29:2055-2059 (2014)
- RODRÍGUEZ DE CÓRDOBA S., SUBÍAS-HIDALGO M., PINTO S. AND TORTAJADA A. Genetics of atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS). *Semin Thromb. Hemost.* 40:422-430 (2014)
- GAYARRE J., DURÁN-TRIO L., CRIADO GARCÍA O., AGUADO C., JUANA-LÓPEZ L., CRESPO I., KNECHT E., BOVOLENTA P. AND RODRÍGUEZ DE CÓRDOBA S. The phosphatase activity of laforin is dispensable to rescue Epm2a<sup>-/-</sup> mice from Lafora disease. *Brain.* 137:806-18 (2014)

## A destacar

Nuestra actividad investigadora y traslacional se centra en el estudio de ER relacionadas con alteraciones del complemento y en la enfermedad de Lafora. Nuestras contribuciones durante 2014 han representado avances importantes en estas patologías identificando nuevas asociaciones genéticas o caracterizado mecanismos patogénicos novedosos que ofrecen nuevas posibilidades terapéuticas. En varias revisiones y guías clínicas publicadas o enviadas a publicación durante este periodo hemos resumido nuestra opinión sobre la asociación entre variantes genéticas del complemento y enfermedad, y destacado la importancia que la desregulación del complemento tiene en los mecanismos patogénicos de enfermedades como el síndrome hemolítico urémico atípico, la glomerulopatía C3 y como este conocimiento tiene repercusiones importantes en enfermedades prevalentes como la degeneración macular asociada a la edad o la Nefropatía IgA. Durante 2014 hemos impartido 25 charlas formativas o seminarios a diversos colectivos clínicos (nacionales e internacionales), resaltando la importancia de los avances en el área del complemento y mostrando su utilidad en la práctica clínica. Durante 2014 hemos continuado desarrollando estrategias diagnósticas. Estas incluyen un array CGH para la detección de CNV en genes de complemento y un panel para el cribado de mutaciones mediante NGS de los genes asociados a aHUS.

También hemos iniciado una línea de investigación para generar inhibidores del complemento con interés terapéutico que ha generado la patente de un anticuerpo anti-FB. Nuestro grupo es un referente internacional en la fisiopatología del complemento y un valor estratégico dentro del SNS. Desarrollamos una intensa actividad traslacional en el entorno de especialidades médicas como nefrología, oftalmología y hematología, proporcionando a numerosos pacientes (más de 88 durante 2014) un diagnóstico molecular y funcional del complemento con recomendaciones específicas relativas a su manejo y tratamiento. También de interés estratégico es el registro de pacientes con patología renal que hemos puesto en marcha tutelados y apoyados por CIBERER.

**Institución:** Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas

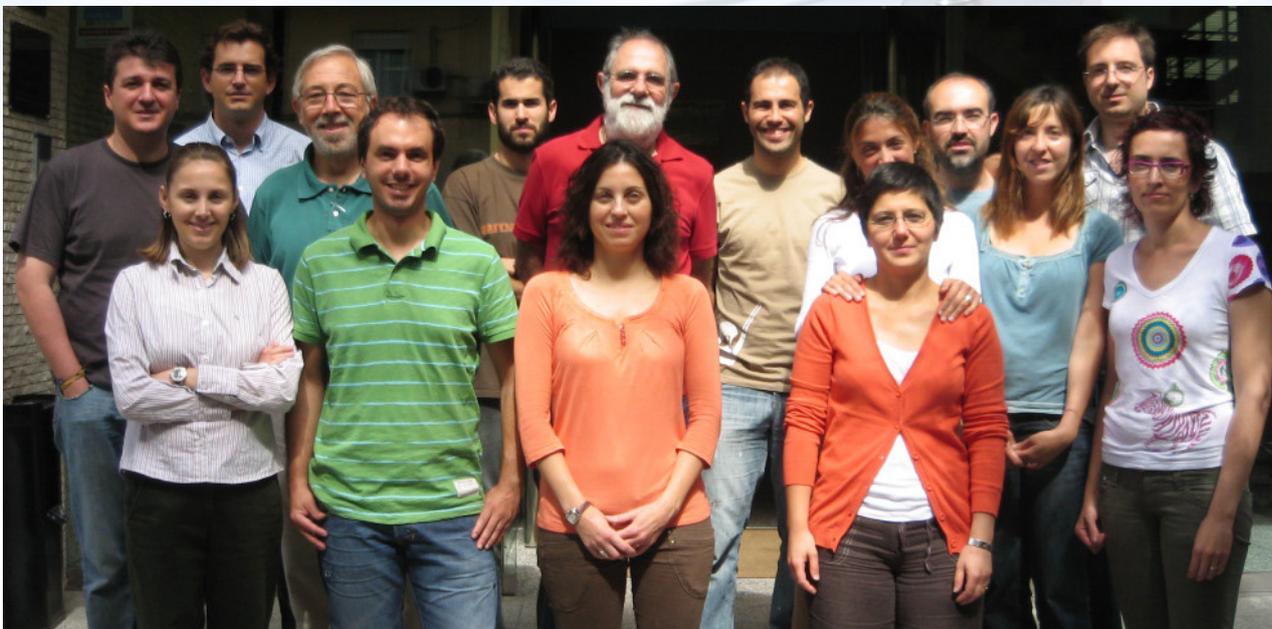
**Contacto:** Centro de Investigaciones Biológicas.

C/ Ramiro de Maeztu, 9. 28040 Madrid · Tel.: (+34) 91 837 31 12 x4432/3

E.mail: srdecordoba@cib.csic.es · <http://www.cib.csic.es/es/grupo.php?idgrupo=21>

## Grupo U739

Programa: Medicina Metabólica Hereditaria



**Investigador Principal:** Rubio, Vicente

### Integrantes

**CONTRATADOS:** De Cima Martín, Sergio | Gougard, Nadine

**ADSCRITOS:** Barcelona Andrés, Belén | Cervera Miralles, Francisco Javier | Fernández Murga, María Leonor | Llacer Guerri, José Luis | Marina Moreno, Alberto | Polo Ilacqua, Luis Mariano | Sancho Vaello, Enea

### Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- HU L, DIEZ-FERNANDEZ C, RÜFENACHT V, HISMI BÖ, ÜNAL Ö, SOYUCEN E, ÇOKER M, BAYRAKTAR BT, GUNDUZ M, KIYKIM E, OLGAC A, PÉREZ-TUR J, RUBIO V, HÄBERLE J. Recurrence of carbamoyl phosphate synthetase 1 (CPS1) deficiency in Turkish patients: characterization of a founder mutation by use of recombinant CPS1 from insect cells expression. *Mol Genet Metab.* 2014;113(4):267-273.
- DÍEZ-FERNÁNDEZ C, HU L, CERVERA J, HÄBERLE J, RUBIO V. Understanding carbamoyl phosphate synthetase (CPS1) deficiency by using the recombinantly purified human enzyme: effects of CPS1 mutations that concentrate in a central domain of unknown function. *Mol Genet Metab.* 2014;112:123-132.
- CASINO P, MIGUEL-ROMERO L, MARINA A. Visualizing autophosphorylation in histidine kinases. *Nat Commun.* 2014;5:3258.
- HÄBERLE J, RUBIO V. Hyperammonemia and related disorders. In: Blau N, Durán R, Gibson KM, Blaskovics M and Dionisi-Vici C, eds. *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases.* Heidelberg: Springer -Verlag; 2014. pgs. 47-62
- SANJURJO P, RUBIO V. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del ciclo de la urea. En: Sanjurjo P, Balldeu A, eds. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias.* 4ª ed. Majadahonda, Madrid: Ergon; 2014. pgs. 713-728.

## A destacar

Las cinco publicaciones seleccionadas buscan reflejar líneas maestras de nuestra actividad CIBERER, no impactos bibliográficos. Ejemplifican avances básicos (trabajo en *Nature Communications*), ciencia traslacional (trabajos en *Molecular Genet Metab*) y pura traslación en entornos internacional (capítulo en el clásico libro de Blau sobre *Inherited Metabolic Diseases*) e hispanoamericano (capítulo del Sanjurjo, biblia en español sobre errores metabólicos congénitos). Nuestra apuesta y experiencia en errores del ciclo de la urea y en estudios de estructura-función (derivados de nuestras habilidades cristalográficas y en expresión recombinante de proteínas de interés en enfermedades raras), se ha focalizado este año en el déficit de carbamil fosfato sintetasa, enfermedad congénita del ciclo de la urea. Nuestro hito de partida (año 2013) fue expresar in vitro con abundancia y en alta pureza la carbamil fosfato sintetasa 1 (CPS1) humana lo que nos ha permitido estudiar experimentalmente este año, en colaboración con el principal grupo clínico europeo que estudia estos enfermos (liderado por el Prof. Johannes Häberle, Hospital Pediátrico de Zürich), las consecuencias de las numerosas mutaciones clínicas encontradas en pacientes con déficit de CPS1. Esta actividad traslacional nuestra está ahora en su apogeo, y dará todavía más frutos de alta relevancia clínica y científica en 2015, que incluirán una publicación ya aceptada, una tesis doctoral depositada dedicada íntegramente a déficit de CPS1 y otros dos trabajos en preparación, siendo uno de ellos un gran hito estructural de alta relevancia traslacional. Todo ello será resultado íntegro de nuestra actividad en 2014. Participamos en la actualización de la Guía clínica europea (*Orphanet J Rare Dis*, 2012) de las enfermedades del ciclo de la urea, en la preparación de la guía AECOM (Asociación Española sobre Errores Congénitos del Metabolismo) sobre Hiperamoniemias congénitas, y trabajamos enérgicamente en estudios traslacionales sobre, entre otros, los déficits de pirrolin-5-carboxilato sintetasa y de acetilglutamato sintasa.

**Institución:** Agencia Estatal Consejo Superior De Investigaciones Científicas

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

GRUPOS DE INVESTIGACIÓN

## Grupo U740

Programa: Medicina Metabólica Hereditaria



**Investigador Principal:** Salido, Eduardo

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Rodríguez Rodríguez, Bárbara

**ADSCRITOS:** Arnau Díaz Llanos, María Rosa | Lorenzo Sellares, Víctor | Santana Rodríguez, Alfredo

### Principales líneas de investigación

- Trastornos congénitos del metabolismo.
- Enfermedades renales hereditarias.

## Publicaciones científicas más relevantes

- MESA-TORRES N, SALIDO E, PEY AL. The lower limits for protein stability and foldability in primary hyperoxaluria type I. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Oct 18;1844(12):2355-2365.
- MESA-TORRES N, YUNTA C, FABELO-ROSA I, GONZALEZ-RUBIO JM, SANCHEZ-RUIZ JM, SALIDO E, ALBERT A, PEY AL. The consensus-based approach for gene/enzyme replacement therapies and crystallization strategies: the case of human alanine-glyoxylate aminotransferase. *Biochem J*. 2014 Sep 15;462(3):453-63.
- HERNÁNDEZ-GUERRA M, GONZÁLEZ-MÉNDEZ Y, DE GANZO ZA, SALIDO E, GARCÍA-PAGÁN JC, ABRANTE B, MALAGÓN AM, BOSCH J, QUINTERO E. Role of gap junctions modulating hepatic vascular tone in cirrhosis. *Liver Int*. 2014 Jul;34(6):859-68.
- LUIS-LIMA S, GASPARI F, PORRINI E, GARCÍA-GONZÁLEZ M, BATISTA N, BOSA-OJEDA F, ORAMAS J, CARRARA F, GONZÁLEZ-POSADA JM, MARRERO D, SALIDO E, TORRES A. Measurement of glomerular filtration rate: internal and external validations of the iohexol plasma clearance technique by HPLC. *Clin Chim Acta*. 2014 Mar 20;430:84-5.
- TIPPIN BL, KWONG AM, INADOMI MJ, LEE OJ, PARK JM, MATER AM, BUSLON VS, LIN AM, KUDO LC, KARSTEN SL, FRENCH SW, NARUMIYA S, URADE Y, SALIDO E, LIN HJ. Intestinal tumor suppression in *ApcMin/+* mice by prostaglandin D2 receptor PTGDR. *Cancer Med*. 2014 Aug;3(4):1041-51.

## A destacar

Proyectos de investigación activos:

- SAF2011-23933 Terapia molecular de la Hiperoxaluria primaria. MINECO.
- REGPOT-FP7-2012-CT2012-316137 Improvement of biomedical research and innovation in the Canary Islands. EU-FP7

---

**Institución:** Fundación Canaria Rafael Clavijo

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

## Grupo U741

Programa: Medicina Metabólica Hereditaria



**Investigadora Principal:** Sánchez Jiménez, Francisca M<sup>a</sup>

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Reyes Palomares, Armando | Rodríguez López, Rocío.

**ADSCRITOS:** Abrighach, Hicham | Falardo Paredes, Ignacio José | García Ranea, Juan Antonio | García Vilas García, Javier Alejandro | Medina Torres, Miguel Ángel | Rodríguez Quesada, Ana | Urdiales Ruiz, José Luis | Vilas García, Javier

### Principales líneas de investigación

- Desarrollo de herramientas biocomputacionales para la captura automatizada de información biológica.
- De la fisiopatología de las aminas biogénicas a sus aplicaciones en el campo de las enfermedades raras.
- Búsqueda y caracterización de moduladores de angiogénesis.

## Publicaciones científicas más relevantes

- RODRÍGUEZ-LÓPEZ R, REYES-PALOMARES A, SÁNCHEZ-JIMÉNEZ F, MEDINA M. PhenUMA: a tool for integrating the bio-medical relationships among genes and diseases. *BMC Bioinformatics*. 2014; 15(1): 375. PMID: 25420641.
- PERKINS JR, AYUSO P, CORNEJO-GARCÍA JA, RANEA JA. The study of severe cutaneous drug hypersensitivity reactions from a systems biology perspective. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014; 14(4): 301-6. PMID: 24905771.
- CASTRO-OROPEZA R, PINO-ÁNGELES A, KHOMUTOV MA, URDIALES JL, MOYA-GARCÍA AA, VEPSÄLÄINEN J, PERSSON L, SARABIA F, KHOMUTOV A, SÁNCHEZ-JIMÉNEZ F. Aminooxy analog of histamine is an efficient inhibitor of mammalian L-histidine decarboxylase: combined in silico and experimental evidence. *Amino Acids*. 2014; 46(3): 621-31. PMID: 24129980.
- SÁNCHEZ-JIMÉNEZ F, REYES-PALOMARES A, MOYA-GARCÍA AA, RANEA JA, MEDINA MÁ. Biocomputational resources useful for drug discovery against compartmentalized targets. *Curr Pharm Des*. 2014; 20(2): 293-300. PMID: 23701544.
- GARCÍA-CABALLERO M, CAÑEDO L, FERNÁNDEZ-MEDARDE A, MEDINA MÁ, QUESADA AR. The marine fungal metabolite, AD0157, inhibits angiogenesis by targeting the Akt signaling pathway. *Mar Drugs*. 2014; 12(1): 279-99. PMID: 24441613

## A destacar

En 2014, la unidad 741 ha completado la primera fase de desarrollo de la herramienta PhenUMA ([www.phenuma.uma.es](http://www.phenuma.uma.es); Rodríguez-López et al., 2014). Seguimos implementando la herramienta con datos metabólicos y de variantes genéticas. Hemos establecido colaboraciones con diversos grupos CIBERER usuarios de PhenUMA (y otros extramuros, ej: Perkins et al., 2014), que están dando resultados prometedores (aún no publicados). Los contratados CIBERER obtuvieron el premio Málaga Joven 2014 (Junta de Andalucía) por este desarrollo.

El grupo mantiene también actividad experimental en el campo de las aminor biogénicas implicadas en múltiples enfermedades de baja prevalencia (tumores raros, inflamaciones idiopáticas, neuropatologías, etc). Hemos generado publicaciones sobre efectos adversos de la sobreproducción de histamina en células de mamíferos y hemos detectado una nueva familia de compuestos con potencial farmacológico como moduladores de la producción de histamina (Castro-Oropeza et al., 2014). Todas estas afirmaciones están argumentadas en algunas de las revisiones recientes publicadas por el grupo, en las que expresamos también nuestra perspectiva sobre los avances de la biología de sistemas (ej: Sánchez-Jiménez et al., 2014).

Parte de nuestra unidad trabaja en la búsqueda de moduladores de angiogénesis, con potencial traslacional para multitud de enfermedades raras. Se han localizado un par de compuestos prometedores (ej.:García-Caballero et al., 2014).

Dentro del marco CIBERER hemos participado en varios eventos de formación y promoción de tecnología "in silico" (modelado y dinámica molecular) para el desarrollo de chaperonas farmacológicas, con el ejemplo ya ejecutado de optimización y desarrollo de chaperonas farmacológicas frente a la enfermedad de Gaucher.

El contratado CIBERER Armando Reyes-Palomares defendió su tesis doctoral (abril 2014) con mención europea obteniendo la máxima calificación.

En definitiva, creemos que nos hemos integrado productivamente dentro del marco CIBERER y que nuestra actividad, por ser fundamentalmente de carácter holista, puede colaborar de forma sinérgica con grupos CIBERER tanto básicos como clínicos.

**Institución:** Universidad de Málaga

**Contacto:** Facultad de Ciencias. Campus de Teatinos, s/n. 29071 Málaga.

Teléfono: (+349 95 213 16 74 · E.mail: [kika@uma.es](mailto:kika@uma.es) · Website: [www.bmbq.uma.es/procel](http://www.bmbq.uma.es/procel)

## Grupo U742

Programa: Medicina Genética



**Investigador Principal:** Sanz, Pascual

### Integrantes

**CONTRATADOS:** García Gimeno, Adelaida | Heredia Pérez, Miguel

**ADSCRITOS:** Berthier, Arnaud

### Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- ROMÁ-MATEO, C., AGUADO, C., GARCIA-GIMENEZ, J.L., IBAÑEZ-CABELLOS, S., SECO-CERVERA, M. PALLARDO, F.V., KNECHT, E., SANZ, P. "Increased oxidative stress and impairment of antioxidant systems in Lafora disease models". Mol. Neurobiol. PMID: 24838580 (2014).
- RATHTHAGALA M, BREWER K.M., PARKER M.W., SHERWOOD A.R., WONG B.K., HSU S., BRIDGES T.M., PAASCH B.C, HELLMAN L.M, HUSODO S., MEEKINS D.A., TAYLOR A.O., TURNER B.D., AUGER K.D., DUKHANDE V.V., CHAKRAVARTHY S., SANZ P., WOODS V.V., LI S., Vander Kooi C.W. and Gentry M.S. "Structural Mechanism of Laforin Function in Glycogen Dephosphorylation and Lafora Disease". Molecular Cell. PMID: 25544560 (2014).

## A destacar

- Hemos demostrado que en fibroblastos de pacientes de la enfermedad de Lafora (LD) se establece una condición de estrés oxidativo anormal, debido probablemente a una disfunción de la actividad mitocondrial. Estos resultados se han confirmado en modelos murinos de enfermedad, por lo que sugerimos que el estrés oxidativo es un nuevo parámetro a tener en cuenta en la fisiopatología de LD (Romá-Mateo et al., 2014 Mol. Neurobiol, PMID: 24838580).
- Hemos resuelto la estructura cristalográfica de laforina. Esta proteína posee dos dominios estructurales característicos, uno de unión a carbohidratos (CBM) y otro de fosfatasa dual (DSP). La estructura que hemos resuelto permite identificar la localización de los residuos de aminoácido que se encuentran mutados en pacientes con LD y definir su potencial patológico (Raththagala et al., 2014, Mol Cell, PMID: 25544560).
- Se ha presentado una patente sobre unos nuevos activadores de la quinasa activada por AMP (AMPK). Dada la importancia que la regulación de AMPK tiene en enfermedades metabólicas, cardiovasculares, inflamatorias y neurológicas, esperamos poder desarrollar estos compuestos en el futuro en compañía de una empresa farmacéutica interesada (Castro et al., 2014 P201431364).
- En colaboración con los grupos de los Dres. Knecht y Pallardó, hemos participado en la prestación de un servicio de I+D a la empresa Khondrion, consistente en la evaluación de la actividad antioxidante de dos compuestos de la compañía en la mejora de la fisiopatología de fibroblastos procedentes de pacientes con LD.

**Institución:** Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas

**Contacto:** Instituto de Biomedicina de Valencia, CSIC · C/ Jaime Roig, 11. 46010 Valencia.

Teléfono: (+34) 96 339 17 60

## Grupo U743

Programa: Medicina Mitocondrial y Neuromuscular



**Investigadora Principal:** Satrustegui, Jorgina

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Contreras Balsa, Laura

**CONTRATADOS A CARGO DE PROYECTO:** Martínez Valero, Paula

**ADSCRITOS:** De Arco Martínez, Araceli

### Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- RUEDA CB, TRABA J, AMIGO I, LLORENTE-FOLCH I, GONZÁLEZ-SÁNCHEZ P, PARDO B, ESTEBAN JA, DEL ARCO A, SATRÚSTEGUI J. Mitochondrial ATP-Mg/Pi Carrier SCaMC-3/Slc25a23 Counteracts PARP-1-Dependent Fall in Mitochondrial ATP Caused by Excitotoxic Insults in Neurons. *J Neurosci*. 2015 35(8):3566-81.
- LINDSAY KJ, DU J, SLOAT SR, CONTRERAS L, LINTON JD, TURNER SJ, SADILEK M, SATRÚSTEGUI J, HURLEY JB. Pyruvate kinase and aspartate-glutamate carrier distributions reveal key metabolic links between neurons and glia in retina. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 111(43):15579-84.
- RUEDA CB, LLORENTE-FOLCH I, AMIGO I, CONTRERAS L, GONZÁLEZ-SÁNCHEZ P, MARTÍNEZ-VALERO P, JUARISTI I, PARDO B, DEL ARCO A, SATRÚSTEGUI J. Ca<sup>2+</sup> regulation of mitochondrial function in neurons. *Biochim Biophys Acta*. 2014 1837(10):1617-24.
- CASCÓN A, COMINO-MÉNDEZ I, CURRÁS-FREIXES M, DE CUBAS AA, CONTRERAS L, RICHTER S, PEITZSCH M, MANCIKOVA V, INGLADA-PÉREZ L, PÉREZ-BARRIOS A, CALATAYUD M, AZRIEL S, VILLAR-VICENTE R, ALLER J, SETIÉN F, MORAN S, GARCIA JF, RÍO-MACHÍN A, LETÓN R, GÓMEZ-GRAÑA Á, APELLÁNIZ-RUIZ M, RONCADOR G, ESTELLER M, RODRÍGUEZ-ANTONA C, SATRÚSTEGUI J, EISENHOFER G, URIOSTE M, ROBLEDÓ M. Whole-Exome Sequencing Identifies MDH2 as a New Familial Paraganglioma Gene. *J Natl Cancer Inst*. 2015 107(5).

## A destacar

Nuestro objetivo es la señalización por calcio a la mitocondria y su implicación en patología humana, centrado en el estudio de sistemas mitocondriales de señalización que no requieren su entrada al orgánulo; los transportadores de aspartato/glutamato (AGCs) y ATP-Mg/Pi mitocondriales (SCaMCs). Hemos encontrado que en neuronas el transportador mitocondrial y Ca<sup>2+</sup>-dependiente de ATP-Mg/Pi, SCaMC-3, está implicado en la respuesta a estimulaciones intensas interviniendo en la respuesta aguda al glutamato, durante la cual lleva a cabo el transporte de ATP o ADP en mitocondria. La entrada de nucleótidos a la mitocondria contrarresta su depleción debida a la actividad PARP1 y previene su caída impidiendo la apertura del PTP y confiere protección neuronal frente a la excitotoxicidad in vitro y frente a las convulsiones inducidas por kainato in vivo. En relación con estos estudios contamos con un proyecto intramural en la convocatoria CIBERER 14-11 para el estudio de la implicación del poro de transición de permeabilidad (PTP) en modelos de enfermedades que afectan a la mitocondria para su posible uso diagnóstico y terapéutico.

Por otra parte, se ha conseguido avanzar en el conocimiento del ciclo glutamato-glutamina y la función del transportador Aralar/AGC1 en la síntesis de aspartato neuronal como precursor del glutamato y glutamina gliales trasladando el estudio a la retina. Allí se ha podido demostrar esa función del aspartato generado en fotorreceptores para la síntesis de glutamato-glutamina en la glía de Müller, poniendo de manifiesto una relación simbiótica entre ambos tipos celulares que ayudará en la comprensión del metabolismo retiniano. Recientemente nuestro grupo se ha incorporado al Instituto de Investigación Sanitaria de la Fundación Jiménez (IIS-FJD) donde se le ha concedido un proyecto intramural de colaboración UAM-IIS-FJD para el estudio de la implicación de Aralar/AGC1 en el ciclo glutamato-glutamina y en epilepsia.

**Institución:** Universidad Autónoma de Madrid

**Contacto:** Centro de Biología Molecular Severo Ochoa

Nicolás Cabrera, 1 Campus de Cantoblanco UAM

28049 MADRID · Teléfono: (+34) 91 196 46 21 · E.mail: jsatruestegui@cbm.csic.es

## Grupo U744

Programa: Medicina Genética



**Investigador Principal:** Serratosa, José M.

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Guerrero López, Rosa

**ADSCRITOS:** Álvarez Linera Prado, Juan | González Giráldez, Beatriz | Marinas Alejo, Ainhoa | Sánchez Elexpuru, Gentzane | Sánchez García, Marina

### Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- ORTEGA-MORENO L, GIRALDEZ BG, VERDU A, GARCIA-CAMPOS O, SANCHEZ-MARTIN G, SERRATOSA JM, et al. Novel mutation in STXBP1 gene in a patient with non-lesional Ohtahara syndrome. *Neurologia* 2015.
- GIRALDEZ BG, GUERRERO-LOPEZ R, ORTEGA-MORENO L, VERDU A, CARRASCOSA-ROMERO MC, GARCIA-CAMPOS O, et al. Uniparental disomy as a cause of spinal muscular atrophy and progressive myoclonic epilepsy: Phenotypic homogeneity due to the homozygous c.125C>T mutation in ASAH1. *Neuromuscular disorders* : NMD 2015;25:222-4.
- GUERRERO-LOPEZ R, ORTEGA-MORENO L, GIRALDEZ BG, ALARCON-MORCILLO C, SANCHEZ-MARTIN G, NIETO-BARRERA M, et al. Atypical course in individuals from Spanish families with benign familial infantile seizures and mutations in the PRRT2 gene. *Epilepsy research* 2014;108:1274-8.
- FERLAZZO E, CANAFOGLIA L, MICHELUCCI R, GAMBARDELLA A, GENNARO E, PASINI E, et al. Mild Lafora disease: clinical, neurophysiologic, and genetic findings. *Epilepsia* 2014;55:e129-33.

## A destacar

La UNIDAD 744 tiene como objetivos: a) La identificación y caracterización de genes implicados en epilepsias genéticas familiares y esporádicas (fundamentalmente encefalopatías epilépticas del niño), b) La generación de herramientas diagnósticas y terapéuticas que mejoren la calidad de vida de los pacientes y familiares afectados por estas enfermedades y c) Avanzar en el conocimiento y tratamiento de la enfermedad de Lafora mediante el estudio de modelos animales.

Durante el año 2014 se ha analizado un grupo seleccionado de pacientes mediante un panel multigénico diseñado para el análisis de genes relacionados con epilepsias genéticas familiares y encefalopatías epilépticas de la infancia, con el fin de validar y poder transferir esta herramienta de diagnóstico. Además, hemos descrito nuevas mutaciones en el gen PRRT2 en población española en las convulsiones familiares benignas de la infancia y caracterizado un caso de epilepsia mioclónica progresiva con atrofia muscular espinal con mutación en ASAH1.

La unidad 744 ha continuado con el liderazgo del Grupo Español de Genética de las Epilepsias de la Infancia, GEGEI ([www.gegei.es](http://www.gegei.es)).

Durante en este año se han ensayado fármacos en los modelos animales de la enfermedad de Lafora con el objetivo de preparar un ensayo clínico en pacientes y se ha continuado con un ensayo clínico propio para estudiar la eficacia de Lacosamida en crisis nocturnas desarrollando dispositivos para cuantificar la frecuencia de crisis epilépticas nocturnas en el domicilio del paciente.

A nivel Internacional hemos representado a España en el "Collaborative Research Project (CRP) on Rare Epilepsy Syndromes" de EUROEPINOMICS (European Science Foundation) participando en la identificación de nuevos genes de susceptibilidad en diferentes tipos de síndromes epilépticos raros.

La unidad 744 aporta la posibilidad de ofrecer estudios clínicos y genéticos a los pacientes con epilepsias raras.

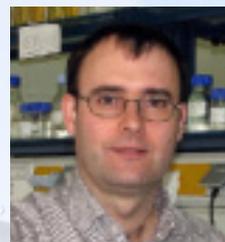
**Institución:** Instituto de Investigación Sanitaria - Fundación Jiménez Díaz

**Contacto:** IIS-Fundación Jiménez Díaz · Avda. Reyes Católicos, 2. 28040 Madrid

Teléfono: (+34) 91 550 48 00 Ext 3251 · E.mail: [joseserratosame.com](mailto:joseserratosame.com)

## Grupo U745

Programa: Cáncer Hereditario y Síndromes Relacionados



**Investigador Principal:** Surrallés, Jordi

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Bogliolo, Massimo | Pujol Calvet, M<sup>a</sup> Roser | Ramirez de Haro, María José.

**ADSCRITOS:** Cabre Fabre, Oriol | Castella Castella, Maria | Hernández Viedma, Gonzalo | Marín Vilar, María | Mina, Leonardo | Minguillón Pedreño, Jordi | Montanuy Escribano, Helena | Umbert Mestres, Gloria

### Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- G.LIU, K.SUZUKI, M.LI, J.QU, N.MONTSERRAT, C.TARANTINO, Y.GU, F.YI, X.XU, W. ZHANG, S.RUIZ, N.PLONGTHONGKUM, K.ZHANG, S.MASUDA, E.NIVET, Y.TSUNEKAWA, R. D.SOLIGALLA, A.GOEBL, E.AIZAWA, N.Y.KIM, J.KIM, I.DUBOVA, Y.LI, R.REN, C. BENNER, A.DEL SOL, J.BUEREN, J.P.TRUJILLO, J.SURRALLES, E.CAPPELLI, C.DUFOUR, C.RODRIGUEZ ESTEBAN AND J. C.IZPISUA. Modeling Fanconi Anemia pathogenesis and therapeutics using integration-free patient iPSCs. Nature Communications 2014, 5:4330-4336.
- RÍO P, R.BAÑOS, A.LOMBARDO, O.QUINTANA-BUSTAMANTE, L.ALVAREZ, Z.GARATE1, P.GENOVESE, E.ALMARZA, A.VALERI, B.DÍEZ, S.NAVARRO, Y.TORRES, J.P.TRUJILLO, R.MURILLAS, J.C.SEGOVIA, E.SAMPER, J. SURRALLES, P.D.GREGORY, M.C.HOLMES, L.NALDINI, J.A.BUEREN (2014). Targeted Gene Therapy and Cell Reprogramming in FanconiAnemia. EMBO Mol Therapy 6:835-48
- A.AULINAS, M.J.RAMÍREZ, M.J.BARAHONA, E.VALASSI, E.RESMINI, E.MATO, A.SANTOS, I.CRESPO, O.BELL, J.SURRALLES, AND S.WEBB (2014) Telomere length analysis in Cushing's syndrome. Eur J Endocrinol. 171:21-9.
- TRUJILLO JP and J SURRALLES (2014) Savior siblings and Fanconi anemia: analysis of success rates from the family's perspective. Genetics in Medicine (aceptado)
- BOGLIOLO M and J SURRALLES (2014) Fanconi anemia: from novel genes to advanced therapies. Current Opinion in Genetics and Development (invited review; aceptado)

## A destacar

Durante 2014 hemos desarrollado nuevas estrategias terapéuticas en la anemia de Fanconi basadas en la edición del genoma. Se realizó investigación terapéutica in vitro (desarrollo del sistema de detección basado en células para screening de bibliotecas de fármacos) e in vivo, tanto en modelos de ratones y como parte de un ensayo clínico de terapia génica donde nuestro equipo participa. En este marco, cinco pacientes con anemia de Fanconi se han reclutado en la primera fase del ensayo clínico destinado a movilizar y recoger las células madre hematopoyéticas de pacientes con anemia de Fanconi. También descubrimos componentes adicionales que intervienen en la reparación de entrecruzamiento en el ADN y recombinación homóloga con un papel en la predisposición al cáncer y el pronóstico. Estos componentes se encuentran actualmente en estudio la patentabilidad. Hemos secuenciado el exoma de 60 pacientes con anemia de Fanconi y anemia de Fanconi-like con el fin de caracterizar genéticamente a los pacientes y encontrar nuevos genes candidatos. Finalizamos el análisis con SNP arrays de muestras de 135 pacientes para detectar en ADN de sangre eventos citogenéticos clonales presentes en la médula ósea. Finalmente hemos colaborado en un proyecto de investigación sobre la fisiopatología del síndrome de Cushing.

**Institución:** Universidad Autónoma de Barcelona

**Contacto:** Facultad de Biociencias. Edificio C. 08193 Bellaterra, Cerdanyola del Vallès. Barcelona

Tel.: (+34) 9935811830 / 935868051 (Lab Manager: Ana Molina)

E.mail: Jordi.surralles@uab.cat · Website: <http://gig.uab.cat>

## Grupo U746

Programa: Medicina Metabólica Hereditaria



**Investigadora Principal:** Pérez González, Belén

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Ecay Crespo, María Jesús | Leal Pérez, Fátima | Navarrete López de Soria, Rosa

**ADSCRITOS:** Alcaide Alonso, Patricia | Belanguer Quintana, Amaya | Castro Reguera, Margarita | Ferrer López, Isaac | Gallego Villar, Lorena | Gámez Abascal, Alejandra | García Muñoz, María José | Martínez-Pardo Casanova, Mercedes | Medrano Rodríguez, Celia | Merinero Cortes, Begoña | Oyarzaval Sanz, Alfonso | Pérez-Cerda Silvestre, Celia | Richard Rodríguez, Eva Maria | Rodríguez Pombo, Pilar | Ruiz Desviat, Lourdes | Ruiz Sala, Pedro | Yuste Checa, Patricia

### Principales líneas de investigación

- Análisis bioquímico, genético y proteómico de defectos congénitos de glicosilación.
- Aplicación de la secuenciación masiva y la metabolómica para identificar la causa genética de pacientes con enfermedades metabólicas sin diagnóstico.
- Desarrollo de terapia antisentido y terapia con chaperonas farmacológicas en enfermedades neuro-metabólicas.
- Estudio de la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo en enfermedades metabólicas hereditarias. Tratamiento con antioxidantes.
- Bases moleculares de los defectos en biosíntesis y transporte de cofactores del metabolismo energético mitocondrial.

## Publicaciones científicas más relevantes

- TRUJILLANO D\*, PEREZ B\*, GONZÁLEZ J, TORNADOR C, NAVARRETE R, ESCARAMIS G, OSSOWSKI S, ARMENGOL L, CORNEJO V, DESVIAT LR, UGARTE M, ESTIVILL X. Accurate molecular diagnosis of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin-deficient hyperphenylalaninemias using high-throughput targeted sequencing. *European Journal of Human Genetics* (2014) 22(4):528-34. \* These authors contributed equally to this work.
- GARCÍA-CAZORLA A, OYARZABAL A, FORT J, ROBLES C, CASTEJÓN E, RUIZ-SALA P, BODOY S, MERINERO B, LOPEZ-SALA A, DOPAZO J, NUNES V, UGARTE M, ARTUCH R, PALACÍN M, RODRÍGUEZ-POMBO P. *Hum Mutat.* 2014 35(4):470-7.
- YUSTE P, MEDRANO C, GAMEZ A, DESVIAT LR,, MATTHIJS G, UGARTE M, PÉREZ-CERDÁ C, PÉREZ. Antisense Mediated Therapeutic Pseudoxon Skipping In TMEM165-CDG.. *Clinical Genetics* (2014)
- GALLEGO-VILLAR L, VIECELLI HM, PÉREZ B, HARDING CO, UGARTE M, THÖNY B, DESVIAT LR. A sensitive assay system to test antisense oligonucleotides for splice suppression therapy in the mouse liver. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2014 Sep 16.
- ALCAIDE P, KRIJT J, RUIZ-SALA P, JEŠINA P, UGARTE M, KOZICH V, MERINERO B. Enzymatic diagnosis of homocystinuria by determination of cystathionine- $\beta$ -synthase activity in plasma using LC-MS/MS. *Clinica Chimica Acta*(2014)

## A destacar

Los proyectos de investigación del Centro de Diagnóstico e Investigación de enfermedades metabólicas hereditarias están dirigidos a la mejora del diagnóstico de pacientes con estas patologías y al desarrollo de terapias basados en el análisis de los mecanismos de acción de las mutaciones identificadas en los pacientes. Durante este periodo hemos incorporado nuevas determinaciones de biomarcadores y determinaciones de actividades enzimáticas que mejoran el diagnóstico y la estratificación de los pacientes para posteriores estudios genéticos. A nivel genético se ha implementado de forma rutinaria la secuenciación masiva como herramienta diagnóstica en EMH. En especial destacamos la incorporación del análisis genético de hiperfenilalaninemias desarrollando un panel de secuenciación masiva para analizar los cuatro genes que causan hiperfenilalaninemia generando una prueba de concepto que certifica la utilidad diagnóstica de la captura completa de genes candidatos tanto a nivel de detección de mutaciones de cambio de nucleótido y grandes deleciones. También destacamos la identificación por primera vez de nuevos genes como la identificación y caracterización funcional de mutaciones en el gen BCKDK en dos pacientes autistas. La respuesta positiva a una terapia nutricional ha supuesto una prueba de concepto de la aplicabilidad de la misma. Destacamos la caracterización de la disfunción mitocondrial en varias acidurias orgánicas. Los resultados obtenidos han revelado que el daño oxidativo podría producir una alteración en la morfología de la mitocondria y en la respiración mitocondrial y podría representar una excelente diana terapéutica. En cuanto a las terapias específicas de mutación destacamos la aplicación con éxito de terapia antisentido para el rescate de mutantes exónicos e intrónicos que afecten al splicing y los ensayos in vivo de análisis de la eficacia de dicha terapia en un modelo murino de fenilcetonuria.

**Institución:** Universidad Autónoma de Madrid

**Contacto:** Centro de Biología Molecular. Univ. Autónoma de Madrid · C/ Nicolás Cabrera, 1.  
Campus de Cantoblanco · Tel.: (+34) 91 497 45 89 / 91 196 45 96 · E.mail: bperez@cbm.csic.es

## Grupo U747

Programa: Medicina Endocrina



**Investigadora Principal:** Webb, Susan

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Resmini, Eugenia

**ADSCRITOS:** Aulinas Maso, Anna | Badia Llach, Xavier | Barahona Costanzo, María José | Crespo Martín, Iris | Martínez Momblan, María Antonia | Santos Vives, Alicia | Sucunza Alfonso, Nuria | Valassi, Elena | Ybarra Muñoz, Juan

### Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- CRESPO I, GRANELL-MORENO E, SANTOS A, VALASSI E, DE JUAN-DELAGO M, VIVES-GILABERT Y, WEBB SM, GOMEZ-ANSON B, RESMINI E. Impaired decision-making process and thinner prefrontal cortex in patients with Cushing's syndrome. Clin Endocrinol. 2014; 81(6): 826 - 833.
- MO D, BLUM WF, ROSILIO M, WEBB SM, QI R, STRASBURGER CJ. Ten-year change in quality of life in adults on growth hormone replacement for growth hormone deficiency: an analysis of the hypopituitary control and complications study. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99 (12): 4581 – 4588.
- SANTOS A, RESMINI E, CRESPO I, PIRES P, VIVES GILABERT Y, GRANELL E, VALASSI E, GÓMEZ ANSON B, MARTÍNEZ MOMBLÁN MA, MATARÓ M, WEBB SM. Small cerebellar cortex volume in patients with active Cushing's syndrome. Eur J Endocrinol 2014; 171 (4): 461 – 469.
- CRESPO I, WEBB SM. Perception of health and cognitive dysfunction in acromegaly patients. Endocrine 2014; 46 (3): 365 - 367.
- AULINAS A, RAMÍREZ MJ, BARAHONA MJ, VALASSI E, RESMINI E, MATO E, SANTOS A, CRESPO I, BELL O, SURRALLÉS J, WEBB SM. Telomere length analysis in Cushing's syndrome. Eur J Endocrinol 2014; 171 (1):21 – 30.

## A destacar

La U747 hace investigación clínica orientada a ER Hipofisarias, con traslación al SNS, registros y colaboración con asociaciones de pacientes. En traslación, se ha seguido colaborando con EPIRARE, Orphanet-España y la IP es la coordinadora del programa de Medicina Endocrina del CIBERER; en 2014 ha conseguido vincular 5 grupos clínicos a este programa, fortaleciendo su actividad traslacional. Desde 1982 la IP es responsable de consultas especializadas en ER Hipofisarias, y centro de referencia acreditado por su excelencia profesional.

Se ha conseguido un nuevo proyecto público competitivo del ISCIII, PI14/00194: "Estudio de microarquitectura y resistencia óseas y de factores que las determinan en el sd de Cushing o acromegalia en remisión. Modelo para investigar la interacción hueso- grasa corporal".

Los convenios firmados con 2 multinacionales farmacéuticas garantizan mantener y analizar el registro europeo de sd de Cushing (ERCUSYN), que coordina el grupo 747 CIBERER.

Se ha seguido colaborando en reuniones con pacientes con ER endocrinas (acromegalia, enf. Addison).

En transferencia al sector productivo destaca la relación con la industria farmacéutica con numerosos ensayos clínicos (fase 2, 3 y 4), estudios epidemiológicos, contratos I+D+I y asesorías varias en ER hipofisarias, con cuyos ingresos sigue vinculada una enfermera al grupo. Asimismo, los derechos de autor de la IP y del adscrito X Badia de los cuestionarios de calidad de vida en acromegalia y Cushing (y recientemente hiperparatiroidismo 1º), suponen ingresos que permiten mantener la contratación de una investigadora predoctoral.

En 2014 la Agencia de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR) ha reconocido al grupo (355) en la convocatoria Soporte a los Grupos de Recerca, y lo ha clasificado como 4º (1º de los clínicos) de los 60 grupos del IIB-S Pau, demostrando su competitividad interna y externa.

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

**Contacto:** Instituto de Investigación del Hospital de La Santa Cruz y San Pablo. S Antoni M<sup>a</sup> Claret, 167 08025 Barcelona · Teléfono: (+34) 93 553 79 17 o 93 556 56 61 · E.mail: swebb@santpau.cat

## Grupo U748

Programa: Medicina Genética



**Investigador Principal:** Díaz Nido, Javier

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Pérez Luz, Sara

**ADSCRITOS:** Gimenez Cassina Sendón, Alfredo | Katsu Jiménez, Yurika María | Lim Siok, Filip |

### Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- LORÍA F, DÍAZ-NIDO J. Frataxin knockdown in human astrocytes triggers cell death and the release of factors that cause neuronal toxicity. *Neurobiol Dis* 2014; Dec 29. [Epub ahead of print].PubMed
- TELLO VELASQUEZ J, WATTS ME, TODOROVIC M, NAZARETH L, PASTRANA E, DIAZ-NIDO J, LIM F, EKBERG JA, QUINN RJ, ST JOHN JA. Low-dose curcumin stimulates proliferation, migration and phagocytic activity of olfactory ensheathing cells. *PLoS One* 2014; 9(10):e111787. PubMed

---

**Institución:** Universidad Autónoma de Madrid

**Contacto:** Universidad Autónoma de Madrid. Centro de Biología Molecular Severo Ochoa  
Nicolás Cabrera, 1. Campus de Cantoblanco UAM, 28049 Madrid · Teléfono: (+34) 91 196 45 62

## Grupo U749

Programa: Cáncer Hereditario y Síndromes Relacionados



**Investigador Principal:** Fernández Piqueras, José

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Cobos Fernández, María de los Ángeles | González Sánchez, Laura

**ADSCRITOS:** Santos Hernández, Javier | Villa Morales, María

### Principales líneas de investigación

Durante el año 2014 nuestro equipo ha estado trabajando en la identificación de alteraciones genéticas y epigenéticas implicadas en la susceptibilidad al desarrollo del cáncer, con especial atención a los linfomas linfoblásticos T (T-LBLs). Las neoplasias linfoblásticas de células T precursoras son trastornos hematológicos muy agresivos que afectan especialmente a niños y adolescentes, y en algunos casos a adultos. Aunque se conocen bastante bien los fundamentos moleculares de las leucemias linfoblásticas T (particularmente T-ALLs), las bases moleculares de los linfomas linfoblásticos T (T-LBL), que constituyen un subtipo raro de este tipo de neoplasias, son mucho menos conocidas. La integración de estrategias genómicas nos ha permitido dibujar un mapa de alteraciones genéticas que afectan a genes codificantes y no-codificantes (microRNAs), que aporta nuevas perspectivas en el conocimiento de estos linfomas. Nuestro equipo ha trabajado específicamente en la identificación de mutaciones inactivantes y la posible desregulación del gen FAS y otros miembros de la vía apoptótica FAS-FASL, para valorar la implicación de esta vía en el control de la viabilidad de las células tumorales. Otra línea de investigación se ha centrado en la identificación de mutaciones activantes en el oncogén JAK2 y en los mecanismos mediante los cuales estas mutaciones pueden contribuir al desarrollo de los T-LBLs. También hemos colaborado con otros grupos en el estudio del papel jugado por el receptor cannabinoide CB2 en el desarrollo del cáncer de mama, y en la identificación de nuevos genes de susceptibilidad implicados en formas raras de trastornos psiquiátricos mayores. Las iniciativas presentes y futuras de nuestro equipo son la valoración del papel que juegan otros oncogenes clave, como NOTCH1, FBXW7, y otros miembros de la vía JAK-STAT (JAK1 y JAK3) combinando estrategias de análisis mutacional y análisis epigenéticos; y la explotación del daño colateral causado por deleciones comunes para el desarrollo de estrategias terapéuticas más efectivas que maten las células tumorales sin afectar a las normales acompañantes (proyecto ACCI).

## Publicaciones científicas más relevantes

- VILLA-MORALES M, COBOS MA, GONZALEZ-GUGEL E, ALVAREZ-IGLESIAS V, MARTINEZ B, PIRIS MA et al. FAS system deregulation in T-cell lymphoblastic lymphoma. *Cell Death Dis* 2014; 5: e1110.
- VAQUERO-LORENZO C, LOPEZ-CASTROMAN J, BERMUDO-SORIANO CR, SAIZ-RUIZ J, FERNANDEZ-PIQUERAS J & BACA-GARCIA E. Putative association between the -1415 T/C polymorphism of spermidine/spermine N1-acetyltransferase (SSAT1) gene and alcohol use disorders in women and men. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2014; 40: 240-243.
- PÉREZ-GÓMEZ E, ANDRADA C, CAFFAREL MM, BLASCO-BENITO S, GARCÍA-TABOADA E, VILLA-MORALES M et al. Cannabinoid receptor CB2 is a pivotal regulator of HER2 oncogenic signaling in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015.
- RONCERO AM, LÓPEZ-NIEVA P, COBOS-FERNÁNDEZ MA, VILLA-MORALES M, GONZÁLEZ-SÁNCHEZ L, LÓPEZ-LORENZO JL et al. Contribution of JAK2 mutations to T-cell lymphoblastic lymphoma development. *Leukemia* 2015.
- LÓPEZ-NIEVA P, MALAVÉ M, GONZÁLEZ-SÁNCHEZ L, FERNÁNDEZ-PIQUERAS J, FERNÁNDEZ-NAVARRO P & HERNANDEZ. JS. Phosphorylation of Trp53 at serine 389 plays a key role in the radioadaptive response in mouse thymocytes. *Mutation Research* 2015.

## A destacar

Los logros más destacables de nuestro equipo se centran en el papel jugado por la desregulación de la vía apoptótica FAS-FASL, y en la contribución de mutaciones activantes del gen JAK2 en el desarrollo de los T-LBLs. Hemos demostrado que el sistema FAS-FASL está afectado en una fracción significativa de linfomas debido a mutaciones inactivantes del gen FAS o la desregulación de varios miembros de la vía, de modo que las células tumorales son más resistentes a la muerte por apoptosis. Con respecto a JAK2, hemos identificado una translocación y seis mutaciones de sentido equivocado, que definen un escenario de heterogeneidad intratumoral (heterogeneidad subclonal) con implicaciones diagnósticas y terapéuticas. Los análisis funcionales demostraron que las mutaciones eran capaces de activar la vía JAK-STAT y la expresión de LMO2, un potente oncogén hematológico. La hipermetilación aberrante SOCS3 contribuye también a la activación de la vía. Por tanto propusimos la utilización de pan-inhibidores de JAK como tratamiento coadyuvante en los protocolos estándar de tratamiento. Como trabajos colaborativos destacar la demostración de que el receptor cannabinoide CB2 es un regulador clave de HER2 en cáncer de mama; y la identificación de nuevos genes de susceptibilidad relacionados con alcoholismo.

En relación con los proyectos, nuestro equipo ha participado en una iniciativa europea (OPERRA-604984) (2014-16) y en una acción ACCI-CIBERER-12-03; y hemos dirigido proyectos del Consejo de Seguridad Nuclear, del Plan Nacional (SAF2012-36566), y del IIS-FJD.

Destacar también la presentación de una tesis doctoral, y nuestra participación en Másteres y Cursos de Post-grado organizados por diferentes entidades (UAM, UCM, CNIO etc.). Los miembros contratados del equipo han participado en cursos de formación organizados por el CIBER o el SNS. Finalmente, como miembros del IIS-FJD, hemos realizado el análisis genético y epigenético de todas las muestras de T-LBL atendidas en la FJD.

**Institución:** Universidad Autónoma de Madrid

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

## Grupo U750

Programa: Medicina Metabólica Hereditaria



**Investigador Principal:** Estévez Povedano, Raúl

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Gaitán Peñas, Hector

**ADSCRITOS:** Arnedo Llena, Tanit | Barrallo Gimeno, Alejandro | Elorza Vidal, Xabier | López Hernández, Tania

### Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- PÉREZ-RIUS C, GAITÁN-PEÑAS H, ESTÉVEZ R, BARRALLO-GIMENO A. Identification and characterization of the zebrafish CIC-2 chloride channel orthologs. *Pflugers Arch.* 2014 Sep 20. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25236920.
- JEWORUTZKI E, LAGOSTENA L, ELORZA-VIDAL X, LÓPEZ-HERNÁNDEZ T, ESTÉVEZ R, PUSCH M. GlialCAM, a CLC-2 Cl(-) channel subunit, activates the slow gate of CLC chloride channels. *Biophys J.* 2014 Sep 2;107(5):1105-16. doi: 10.1016/j.bpj.2014.07.040. PubMed PMID: 25185546; PubMed Central PMCID: PMC4156679.
- ARNEDO T, LÓPEZ-HERNÁNDEZ T, JEWORUTZKI E, CAPDEVILA-NORTES X, SIRISI S, PUSCH M, ESTÉVEZ R. Functional analyses of mutations in HEPACAM causing megalencephalic leukoencephalopathy. *Hum Mutat.* 2014 Oct;35(10):1175-8. doi: 10.1002/humu.22622. Epub 2014 Aug 18. PubMed PMID: 25044933.
- SIRISI S, FOLGUEIRA M, LÓPEZ-HERNÁNDEZ T, MINIERI L, PÉREZ-RIUS C, GAITÁN-PEÑAS H, ZANG J, MARTÍNEZ A, CAPDEVILA-NORTES X, DE LA VILLA P, ROY U, ALIA A, NEUHAUSS S, FERRONI S, NUNES V, ESTÉVEZ R, BARRALLO-GIMENO A. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts protein 1 regulates glial surface localization of GLIALCAM from fish to humans. *Hum Mol Genet.* 2014 Oct 1;23(19):5069-86. doi: 10.1093/hmg/du231. Epub 2014 May 12. PubMed PMID: 24824219.
- HOEGG-BEILER MB, SIRISI S, OROZCO IJ, FERRER I, HOHENSEE S, AUBERSON M, GÖDDE K, VILCHES C, DE HEREDIA ML, NUNES V, ESTÉVEZ R, JENTSCH TJ. Disrupting MLC1 and GlialCAM and CIC-2 interactions in leukodystrophy entails glial chloride channel dysfunction. *Nat Commun.* 2014 Mar 19;5:3475. doi: 10.1038/ncomms4475. PubMed PMID: 24647135.

## A destacar

- E-RARE2 project: "CLC channels and megalencephalic leukoencephalopathy"
- ICREA Academia prize para Raúl Estévez Povedano
- ELA Research project: ELA 2012-014C2 "MLC disease: identification of proteins which could modulate the disease phenotype"

**Institución:** Universidad de Barcelona

**Contacto:** Universidad de Barcelona. Facultad de Medicina · C/ Casanova 143. 08036 Barcelona  
Teléfono: (+34) 93 403 97 81 · E.mail: [restevez@ub.edu](mailto:restevez@ub.edu)

## Grupo U751

Programa: Medicina Genética



**Investigador Principal:** Giménez Martín, Cecilio

### Integrantes

**ADSCRITOS:** Aragón Rueda, Carmen | López Corcuera, Beatriz | Núñez Balbuena, Enrique | Zafra Gómez, Francisco

### Principales líneas de investigación

- Estudio de mutaciones del canal de sodio Nav1.1 en enfermos con el Síndrome de Dravet.
- Estudio de la neurotransmisión mediada por glicina en tallo cerebral y médula espinal. Alteraciones del sistema neuromuscular relacionados con el sistema glicinérgico: hiperekplexia.
- Bases moleculares de la neurotransmisión glutamatérgica involucrada en procesos de memoria, aprendizaje y en procesos patológicos.

## Publicaciones científicas más relevantes

- JIMÉNEZ E, NÚÑEZ E, IBÁÑEZ I, DRAFFIN JE, ZAFRA F, GIMÉNEZ C. Differential regulation of the glutamate transporters GLT-1 and GLAST by GSK3 $\beta$ . 2014, *Neurochem Int* 79, 33-43.
- JIMÉNEZ E, NÚÑEZ E, IBÁÑEZ I, ZAFRA F, ARAGÓN C, GIMÉNEZ C. Glycine transporters GlyT1 and GlyT2 are differentially modulated by glycogen synthase kinase 3 $\beta$ . 2014, *Neuropharmacology*, 89:245-254
- RODRÍGUEZ A, ORTEGA A, BERUMEN LC, GARCÍA-ALCOCER MG, GIMÉNEZ C, ZAFRA F. Expression of the System N transporter (SNAT5/SN2) during development indicates its plausible role in glutamatergic neurotransmission. 2014 *Neurochem Int* 73, 166-171.
- CUBELOS B, LEITE C, GIMÉNEZ C, ZAFRA F. Localization of the glycine transporter GLYT1 in glutamatergic synaptic vesicle. 2014, *Neurochem Int* 73, 204-210.
- HERNANDEZ D, FUENTES A, ORTEGA A, ZAFRA F; GIMENEZ C, RODRÍGUEZ A. 2014, Glutamine transporter SNAT5 ontogeny in rat cerebral cortex. 2014, *J Neurochem*. 125, 181-182.

## A destacar

La hiperplexia hereditaria es una enfermedad genética compleja en la que pueden estar implicados diferentes genes (GLRA1, GLRB, ARHGEF9, GPHN y SLC6A5) que codifican proteínas involucradas en el funcionamiento de las vías glicinérgicas inhibitoras. Hasta el momento, las dos proteínas más importantes identificadas como responsables de la hiperplexia son el receptor de glicina sensible a estricnina (GlyR) y el transportador neuronal de glicina GLYT2. Desde nuestra entrada en CIBERER iniciamos la búsqueda de mutaciones en sistemas glicinérgicos (receptores, transportadores, proteínas accesorias) que pudieran estar involucradas en hiperplexia. En coordinación con el grupo liderado por el Dr Pablo Lapunzina (Hospital La Paz) iniciamos un estudio de búsqueda de mutaciones en el gen SLC6A5 de enfermos diagnosticados de hiperplexia. Hasta el momento hemos encontrado mutaciones nuevas de SLC6A5 en varios enfermos y estamos estudiando las repercusiones que comporta en cuanto a actividad de transporte, biogénesis de la proteína mutada y propiedades electrofisiológicas de la misma. Las últimas publicaciones del grupo en este sentido demuestran cómo las mutaciones afectan no sólo a las propiedades de transporte de Glyt2, sino que además alteran sus propiedades de tráfico intracelular y su interacción con otras proteínas de andamiaje .

Desde hace dos años iniciamos el estudio de mutaciones en el gen SCN1A que codifica el canal de sodio Nav1.1 en enfermos con el síndrome de Dravet. Hemos estudiado un número importante de pacientes (más de 500) encontrando mutaciones en 70 de ellos. De entre estas formas mutadas del canal encontradas en enfermos, hemos seleccionado 12 por su posible repercusión en la regulación de la proteína. Nuestro interés se centra en el estudio del tráfico intracelular y la funcionalidad de la proteína nativa y mutada en diferentes posiciones.

**Institución:** Universidad Autónoma de Madrid

**Contacto:** Centro de Biología Molecular Severo Ochoa · Nicolás Cabrera, 1

Campus de Cantoblanco UAM. 28049 Madrid · Tel.: 91 196 46 29 / 91 196 44 01 - Fax: 91 196 44 20

## Grupo U752

Programa: Medicina Metabólica Hereditaria



**Investigadora Principal:** Giraldo, Pilar

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Alfonso Palacín, María Pilar | Irún Irún, María Pilar

**ADSCRITOS:** Andrade Campos, Marcio | Capablo Liesa, José Luis | Latre Martínez, Paz | Pocovi Mieras, Miguel | Roca Espiau, Mercedes | Sáenz de Cabezón Álvarez, Alicia

### Principales líneas de investigación

- Epidemiología de la enfermedad de Gaucher en España: Registro Nacional acreditado según normas ISO 9001 (Num EC2751/07).
- Análisis genético y búsqueda de otros genes relacionados con la heterogeneidad clínica, Mutagénesis dirigida. Biobanco de muestras de DNA, suero, plasma y leucocitos de pacientes y familiares.
- Estudio de biomarcadores y citocinas inflamatorias y su relación con la respuesta al tratamiento.
- Estudio de la enfermedad ósea por métodos de imagen y relación con biomarcadores plasmáticos.
- Evaluación de la enfermedad neurológica por métodos clínicos, neurofisiológicos y de imagen.
- Investigación clínica de nuevos fármacos en ensayos clínicos (OGT-011, TKT034, TKT039, Protalix) Ensayo clínico independiente de la industria.

- Epidemiología de neoplasias hematológicas. Estudio de marcadores de expresión génica y búsqueda de polimorfismos que justifiquen agregaciones familiares.
- Aproximación al estudio de internalización de nanopartículas conteniendo pequeñas moléculas farmacológicas en monocitos transformados a macrófagos y su aplicación en el tratamiento de enfermedades de depósito.
- Análisis del efecto de chaperonas farmacológicas sobre proteínas mutantes en la Enfermedad de Gaucher.
- Perfil de miRNAs en plasma en neoplasias hematológicas y su valor como predictor de evolución a Leucemia aguda.

## Publicaciones científicas más relevantes

- PASTORES GM, PETAKOV M, GIRALDO P, ROSENBAUM H, SZER J, DEEGAN PB, AMATO DJ, MENGEL E, TAN ES, CHERTKOFF R, BRILL-ALMON E, ZIMRAN A. A Phase 3, multicenter, open-label, switchover trial to assess the safety and efficacy of taliglucerase alfa, a plant cell-expressed recombinant human glucocerebrosidase, in adult and pediatric patients with Gaucher disease previously treated with imiglucerase. *Blood Cells Mol Dis* 2014; 2014 Dec. 53(4):253-60. PubMed
- GARCÍA-GUTIÉRREZ V, PUERTA JM, MAESTRO B, CASADO MONTERO LF, MURIEL A, MOLINA HURTADO JR, PEREZ-ENCINAS M, MORENO ROMERO MV, SUÑOL PB, SOLA GARCIA R, DE PAZ R, RAMIREZ SANCHEZ MJ, OSORIO S, MATA VAZQUEZ MI, MARTINEZ LÓPEZ J, SASTRE JL, PORTERO MDE L, BAUTISTA G, DURÁN NIETO MS, GIRALDO P, JIMÉNEZ JAMBRINA M, BURGALETA C, RUIZ AREDONDO J, PEÑARRUBIA MJ, REQUENA MJ, FERNÁNDEZ VALLE MDEL C, CALLE C, PAZ COLL A, HERNÁNDEZ-RIVAS JÁ, FRANCO OSORIO R, CANO P, TALLÓN PÉREZ D, FERNÁNDEZ DE LA MATA M, GARRIDO PL, STEEGMANN JL. Do chronic myeloid leukemia patients with late “warning” responses benefit from “watch and wait” or switching therapy to a second generation tyrosine kinase inhibitor? *Am J Hematol* 2014; Nov. 89(11):E206-11. PubMed
- ORIOL A, GIRALDO P, KOTSIANIDIS I, COUTURIER C, OLIE R, ANGERMUND R, CORSO A. Efficacy and safety of bortezomib-based retreatment at the first relapse in multiple myeloma patients: a retrospective study. *Hematology* 2014; Dec 10. [Epub ahead of print]. PubMed
- MEDRANO-ENGAY B, IRUN P, GERVA-S-ARRUGA J, ANDRADE-CAMPOS M, ANDREU V, ALFONSO P, POCOVI M, GIRALDO P. Iron homeostasis and inflammatory biomarker analysis in patients with type 1 Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2014; 2014 Dec. 53(4):171-5. PubMed
- BENBOUBKER L, DIMOPOULOS MA, DISPENZIERI A, CATALANO J, BELCH AR, CAVO M, PINTO A, WEISEL K, LUDWIG H, BAHLIS N, BANOS A, TIAB M, DELFORGE M, CAVENAGH J, GERALDES C, LEE JJ, CHEN C, ORIOL A, DE LA RUBIA J, QIU L, WHITE DJ, BINDER D, ANDERSON K, FERMAND JP, MOREAU P, ATTAL M, KNIGHT R, CHEN G, VAN OOSTENDORP J, JACQUES C, ERVIN-HAYNES A, AVET-LOISEAU H, HULIN C, FACON T. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med* 2014; Sep 4. 371(10):906-17. PubMed

---

**Institución:** Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud

**Contacto:** Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Hospital Miguel Servet. Campus San Francisco. Avda. de CIBA. 50009 Zaragoza · Tel.: (+34) 670 285 339 / 976 761 283 / 976 762 842

## Grupo U753

Programa: Medicina Pediátrica y del Desarrollo



**Investigador Principal:** Lapunzina Badía, Pablo D.

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Benito Sanz, Sara | Martínez González, Víctor Manuel

**ADSCRITOS:** Aza Carmona, Miriam | Barroso Ramos, Eva | Belinchón Martínez, Alberta | Campos Barros, Ángel | De Torres Pérez Hidalgo, María Luisa | Del Pozo Mate, Ángela | Ezquieta Zubicaray, Begoña | Fernández García Moya, Luis | García Miñaur Rica, Sixto | García Santiago, Fe Amalia | Heath, Karen Elise | Mansilla Aparicio, Elena | Martínez Fernández, Pilar | Martínez Montero, Paloma | Molano Mateos, Jesús | Mori Álvarez, María de los Ángeles | Nevado Blanco, Julian | Palomares Bralo, María | Santos Simarro, Fernando | Solera García, Jesús | Torres Jiménez, Rosa | Vallespín García, Elena

### Principales líneas de investigación

- Alteraciones congénitas del metabolismo de las purinas.
- Reestructuraciones subteloméricas en pacientes con retraso mental idiopático.
- Análisis genético y funcional de los genes SHOX y SHOX2 en el crecimiento humano.
- Síndromes de Sobrecrecimiento- Epidemiología. Clínica y Análisis Molecular.
- Determinantes genéticos del hipocrecimiento armónico.
- Determinantes y modificadores genéticos de la diabetes monogénica.
- Análisis genético del eje de ghrelin en la obesidad infantil.
- Estudio de la fisiopatología de las manifestaciones neurológicas de la deficiencia de HPRT. Implicación de las purinas como neuromoduladores.
- Diseño y optimización de un microarray de SNPs para la evaluación de la respuesta terapéutica/toxicidad de una serie de pacientes de HIV.
- Reestructuraciones y anomalías genómicas complejas detectadas por array-CGH en pacientes con malformaciones congénitas retraso mental o tumores.

- Reestructuraciones y anomalías genómicas complejas detectadas por array-CGH y su correlación clínica mediante Resonancia Magnética craneal por tensión de difusión en pacientes de ELA.
- Genética molecular de la miocardiopatía hipertrófica.
- Análisis funcional de mutaciones en CLCN1 causantes de miotonía congénita.
- Estudio molecular de la disfunción endotelial en modelos celulares humanos en diabetes y envejecimiento.
- Caracterización molecular de la región 22q11.2 por técnicas de MLPA y su correlación con técnicas de genotipado de microsatélites y FISH.
- Farmacogenética y Farmacogenómica.
- Osteogénesis Imperfecta Autosómica recesiva.
- Herramientas de Diagnóstico Genómico. Microarrays de oligos, BACs y SNPs.
- Estudio genómico, epigenético y transcripcional de tumores en síndromes genéticos polimalformativos.
- Macrocefalia-Malformación Capilar.
- Secuenciación Masiva como nueva herramienta de diagnóstico en síndromes genéticos.
- Síndrome de Dravet.

## Publicaciones científicas más relevantes

- TENORIO J, MANSILLA A, VALENCIA M, MARTÍNEZ-GLEZ V, ROMANELLI V, ARIAS P, CASTREJÓN N, POLETTA F, GUILLÉN-NAVARRO E, GORDO G, MANSILLA E, GARCÍA-SANTIAGO F, GONZÁLEZ-CASADO I, VALLESPÍN E, PALOMARES M, MORI MA, SANTOS-SIMARRO F, GARCÍA-MIÑÁUR S, FERNÁNDEZ L, MENA R, BENITO-SANZ S, DEL POZO A, SILLA JC, IBAÑEZ K, LÓPEZ-GRANADOS E, MARTÍN-TRUJILLO A, MONTANER D, HEATH KE, CAMPOS-BARROS A, DOPAZO J, NEVADO J, MONK D, RUIZ-PÉREZ VL, LAPUNZINA P. A New Overgrowth Syndrome is due to Mutations in RNF125. *Hum Mutat*; 2014 Dec. 35(12):1436-41. PMID: 25196541 Doi: 10.1002/humu.22689
- COURT F, TAYAMA C, ROMANELLI V, MARTÍN-TRUJILLO A, IGLESIAS-PLATAS I, OKAMURA K, SUGAHARA N, SIMÓN C, MOORE H, HARNESS JV, KEIRSTEAD H, SANCHEZ-MUT JV, KANEKI E, LAPUNZINA P, SOEJIMA H, WAKE N, ESTELLER M, OGATA T, HATA K, NAKABAYASHI K, MONK D. Genome-wide parent-of-origin DNA methylation analysis reveals the intricacies of human imprinting and suggests a germline methylation-independent mechanism of establishment. *Genome Res*; 2014 Apr. 24(4):554-69. PMID: 24402520 Doi: 10.1101/gr.164913.113
- EGGERMANN T, BINDER G, BRIOUDE F, MAHER ER, LAPUNZINA P, CUBELLIS MV, BERGADÁ I, PRAWITT D, BEGEMANN M. CDKN1C mutations: two sides of the same coin. *Trends Mol Med*; 2014 Nov. 20(11):614-22. PMID: 25262539 Doi: 10.1016/j.molmed.2014.09.001
- YUEN M, SANDARADURA SA, DOWLING JJ, KOSTYUKOVA AS, MOROZ N, QUINLAN KG, LEHTOKARI VL, RAVENSCROFT G, TODD EJ, CEYHAN-BIRSOY O, GOKHIN DS, MALUENDA J, LEK M, NOLENT F, PAPPAS CT, NOVAK SM, D'AMICO A, MALFATTI E, THOMAS BP, GABRIEL SB, GUPTA N, DALY MJ, ILKOVSKI B, HOUWELING PJ, DAVIDSON AE, SWANSON LC, BROWNSTEIN CA, GUPTA VA, MEDNE L, SHANNON P, MARTIN N, BICK DP, FLISBERG A, HOLMBERG E, VAN DEN BERGH P, LAPUNZINA P, WADDELL LB, SLOBODA DD, BERTINI E, CHITAYAT D, TELFER WR, LAQUERRIÈRE A, GREGORIO CC, OTTENHEIM CA, BÖNNEMANN CG, PELIN K, BEGGS AH, HAYASHI YK, ROMERO NB, LAING NG, NISHINO I, WALLGREN-PETTERSSON C, MELKI J, FOWLER VM, MACARTHUR DG, NORTH KN, CLARKE NF. Leiomodin-3 dysfunction results in thin filament disorganization and nemaline myopathy. *J Clin Invest*; 2014 Nov 3. 124(11):4693-708. PMID: 25250574 Doi: 10.1172/JCI75199
- CORTON M, AVILA-FERNANDEZ A, VALLESPÍN E, LÓPEZ-MOLINA MI, ALMOGUERA B, MARTÍN-GARRIDO E, TATU SD, KHAN MI, BLANCO-KELLY F, RIVEIRO-ALVAREZ R, BRIÓN M, GARCÍA-SANDOVAL B, CREMERS FP, CARRACEDO A, AYUSO C. Involvement of LCA5 in Leber congenital amaurosis and retinitis pigmentosa in the Spanish population. *Ophthalmology*; 2014 Jan. 121(1):399-407. PMID: 24144451 Doi: 10.1016/j.ophtha.2013.08.028

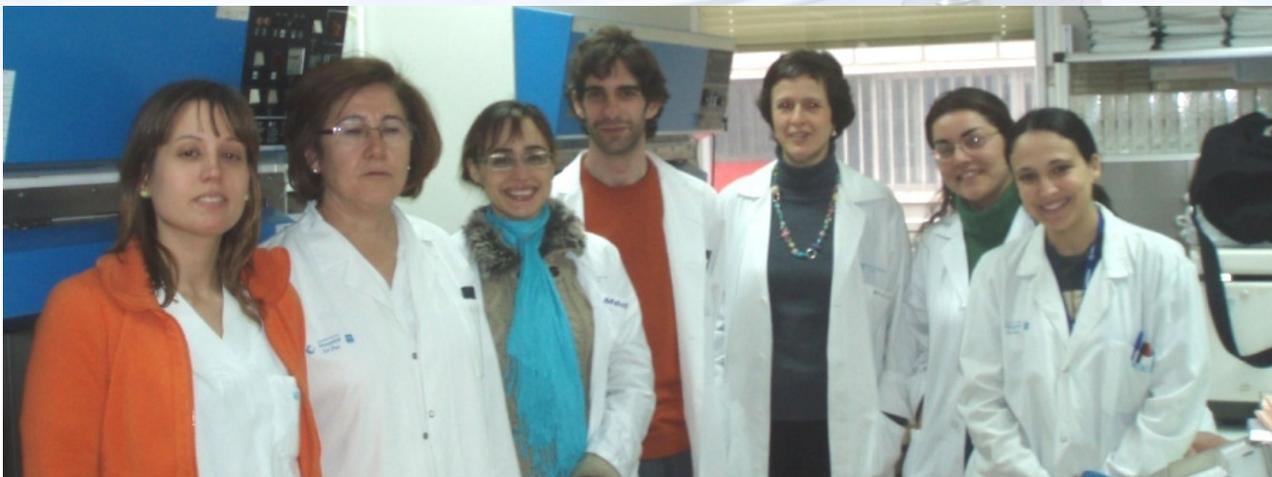
---

**Institución:** Servicio Madrileño de Salud

**Contacto:** Hospital La Paz · Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid · Teléfono: (+34) 91 727 72 17

## Grupo U754

Programa: Medicina Genética



**Investigadora Principal:** López Trascasa, Margarita

### Integrantes

**CONTRATADOS:** López Lera, Alberto

**ADSCRITOS:** Bernabeu Herrero, Elvira | Caballero Molina, María Teresa | Garrido Herrero, Sofía | Mena de la Cruz, Rocío | Nozal Aranda, Pilar | Sánchez-Corral Gómez, Pilar

### Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- LÓPEZ-LERA A, M TORRES-CANIZALES J, GARRIDO S, MORALES A, LÓPEZ-TRASCASA M. ROTHMUND-THOMSON syndrome and glomerulonephritis in a homozygous C1q-deficient patient due to a Gly164Ser C1qC mutation. *J Invest Dermatol*; 2014 Apr. 134(4):1152-4. PMID: 24157463 Doi: 10.1038/jid.2013.444
- SÁNCHEZ CHINCHILLA D, PINTO S, HOPPE B, ADRAGNA M, LOPEZ L, JUSTA ROLDAN ML, PEÑA A, LOPEZ TRASCASA M, SÁNCHEZ-CORRAL P, RODRÍGUEZ DE CÓRDOBA S. Complement mutations in diacylglycerol kinase-e-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*; 2014 Sep 5. 9(9):1611-9. PMID: 25135762 Doi: 10.2215/CJN.01640214
- CICARDI M, ABERER W, BANERJI A, BAS M, BERNSTEIN JA, BORK K, CABALLERO T, FARKAS H, GRUMACH A, KAPLAN AP, RIEDL MA, TRIGGIANI M, ZANICHELLI A, ZURAW B. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*; 2014 May. 69(5):602-16. PMID: 24673465 Doi: 10.1111/all.12380
- ABERER W, MAURER M, RESHEF A, LONGHURST H, KIVITY S, BYGUM A, CABALLERO T, BLOOM B, NAIR N, MALBRÁN A. Open-label, multicenter study of self-administered icatibant for attacks of hereditary angioedema. *Allergy*; 2014 Mar. 69(3):305-14. PMID: 24438203 Doi: 10.1111/all.12303
- CHARIGNON D, GHANNAM A, DEFENDI F, PONARD D, MONNIER N, LÓPEZ TRASCASA M, LAUNAY D, CABALLERO T, DJENOUHAT K, FAIN O, CICHON S, MARTIN L, DROUET C. Hereditary angioedema with F12 mutation: factors modifying the clinical phenotype. *Allergy*; 2014 Dec. 69(12):1659-65. PMID: 25134986 Doi: 10.1111/all.12515

---

**Institución:** Servicio Madrileño de Salud

**Contacto:** Hospital La Paz · Paseo de la Castellana, 261. 28046 MADRID

Teléfono: (+34) 91 207 14 63 · E.mail: mltrascasa@salud.madrid.org

## Grupo U755

Programa: Patología Neurosensorial



**Investigador Principal:** Millán Salvador, José M.

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Aller Mañas, Elena | Olivares González, Lorena

**ADSCRITOS:** Aparisi Navarro, María José | Jaijo Sanchis, Teresa | Morera Pérez, Constantino | Pérez Garrigues, Herminio | Rodrigo Nicolas, Regina | Sequedo Pérez, María Dolores | Vázquez Manrique, Rafael

### Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- ALIAS L, BARCELÓ MJ, BERNAL S, MARTINEZ R, ALSÓ E, MILLÁN JM, BAIGET M, TIZZANO E. Improving detection and genetic counseling in carriers of spinal muscular atrophy with two copies of the SMN1 gene. *Clin Genet*. 2014 85: 470-475.
- GARCÍA-GARCÍA G, ALLER E, JAIJO T, APARISI MJ, LARRIEU L, FAUGÈRE V, BLANCO-KELLY F, AYUSO C, ROUX AF, MILLÁN JM. Novel deletions involving the USH2A gene in patients with Usher syndrome and retinitis pigmentosa. *Mol Vis*. 2014 20: 1398-1410.
- CRISTINA MARTINEZ-FERNANDEZ DE LA CAMARA C, OLIVARES-GONZALEZ L, HERVAS D, SALOM D, MILLAN JM, RODRIGO R. Infliximab reduces Zaprinst-induced retinal degeneration in cultures of porcine retina. *J Neuroinflammation*. 2014 11:172.
- SÁNCHEZ-ALCUDIA R, CORTÓN M, ÁVILA-FERNÁNDEZ A, ZURITA O, TATU SD, PÉREZ-CARRO R, FERNANDEZ-SAN JOSE P, LOPEZ-MARTINEZ MA, DEL CASTILLO FJ, MILLAN JM, BLANCO-KELLY F, GARCÍA-SANDOVAL B, LOPEZ-MOLINA MI, RIVEIRO-ALVAREZ R, AYUSO C. Contribution of mutation load to the intrafamilial genetic heterogeneity in a large cohort of Spanish retinal dystrophies families. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 55: 7562-7571.
- APARISI MJ, ALLER E, FUSTER-GARCÍA C, GARCÍA-GARCÍA G, RODRIGO R, VAZQUEZ-MANRIQUE RP, BLANCO-KELLY F, AYUSO C, ROUX AF, JAIJO T, MILLAN JM. Targeted next generation sequencing for molecular diagnosis of Usher syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 9: 168.

## A destacar

- Desarrollo de una Plataforma de Genómica dentro del IIS-La Fe coordinada por el IP del grupo con capacidad para la secuenciación mediante NGS de paneles de genes para enfermedades genéticamente heterogéneas y de exomas humanos completos que está desempeñando un papel fundamental en el diagnóstico genético tanto a nivel asistencial como en la investigación de la Unidad U755 y de otros grupos del IIS.
- Proyectos como TREAT-CMT, ACCI y la colaboración CIBERER-CNAG nos han permitido i) familiarizarnos con la secuenciación e interpretación de exomas (WES). Un WES de una familia con síndrome de Usher (USH) nos ha permitido identificar un posible nuevo gen asociado a la enfermedad (en elaboración); ii) iniciarnos en el análisis epigenético (metilación dirigida y de genoma completo) de pacientes con CMT con genotipos similares y fenotipos discordantes; iii) los estudios funcionales de mutaciones con efecto en el splicing mediante la tecnología de minigenes y la extracción de RNAm a partir de células ciliadas de pacientes.
- Consolidación de la investigación en biología celular mediante el estudio de los procesos de apoptosis, estrés oxidativo e inflamación en la muerte de fotorreceptores tanto en modelos celulares (cultivos organotípicos de retinas porcinas), animales (ratones rd10) y pacientes (suero y humor acuoso de pacientes con retinosis pigmentaria (RP)).
- Iniciación de la tecnología de edición genómica mediante CRISPR/Cas9 en modelos celulares. Hemos obtenido un proyecto para realizarla en fibroblastos de pacientes con USH y RP.
- Generación de un modelo de *C.elegans* para identificar genes modificadores del fenotipo en la enfermedad de Huntington (en preparación). Hemos secuenciado el genoma completo de este modelo y estamos analizando los resultados.
- Traslación: el grupo mantiene relaciones estrechas con varias asociaciones de pacientes, actividad regular con Orphanet y CIBERER-Biobank y ha participado en la elaboración de varias guías diagnósticas para enfermedades raras con varios grupos CIBERER.
- Transferencia: Un miembro del grupo ha solicitado una patente relacionada con la enfermedad de Menière que se ha extendido a Europa y Estados Unidos aunque no está todavía en explotación.

**Institución:** Fundación para la Investigación del Hospital la Fe

**Contacto:** Hospital U La Fe/ Unidad de Genética · Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia

Teléfono: (+34) 96 197 31 53 · E.mail: millan\_jos@gva.es · Website: www.iislafe.es

## Grupo U756

Programa: Patología Neurosensorial



**Investigador Principal:** Montoliu José, Lluís

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Fernández López, Almudena

**ADSCRITOS:** Cantero González, Marta María | Fernández Punzano, Juliana | Josa de Ramos, Santiago | Martínez García, Mónica | Montalbán Iglesias, Soledad | Sánchez Sánchez, Óscar Javier | Seruggia, Davide |

### Principales líneas de investigación

- Modelos animales de enfermedades congénitas hipopigmentarias: albinismo oculocutáneo de tipo I y albinismo ocular.
- ALBINOCHIP: Diseño y validación de un nuevo sistema para el diagnóstico genético de todas las mutaciones conocidas asociadas a algún tipo de albinismo.
- Nuevo modelo animal de acromatopsia implicado en el fenotipo de déficit de conos observado en los ratones albinos comerciales no consanguíneos.
- Optimización de metodologías en transgénesis animal: nuevos métodos CRISPR-Cas9, protocolos y técnicas para la generación, análisis y criopreservación de modelos animales de forma más eficiente.
- Propuestas terapéuticas pre-clínicas para el albinismo, utilización de L-DOPA y de nitisinona en modelos de ratón.
- Mecanismo de acción de la L-DOPA en el desarrollo de la retina de mamíferos.

## Publicaciones científicas más relevantes

- HARMIS DW, QUADROS RM, SERUGGIA D, OHTSUKA M, TAKAHASHI G, MONTOLIU L, GURUMURTHY CB. Mouse Genome Editing Using the CRISPR/Cas System. *Curr Protoc Hum Genet.* 2014; 83:15.7.1-15.7.27.
- SERUGGIA D, MONTOLIU L. The new CRISPR-Cas system: RNA-guided genome engineering to efficiently produce any desired genetic alteration in animals. *Transgenic Res.* 2014; 23(5):707-16.
- MOREIRA PN, MONTOLIU L. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI)-mediated transgenesis in mice. *Methods Mol Biol.* 2014;1194:141-56.
- MONTOLIU L, Kelsh RN. Do you have to be albino to be albino? *Pigment Cell Melanoma Res.* 2014; 27(3):325-6.
- MONTOLIU L, GRØNSKOV K, WEI AH, MARTÍNEZ-GARCÍA M, FERNÁNDEZ A, ARVEILER B, MORICE-PICARD F, RIAZUDDIN S, SUZUKI T, AHMED ZM, ROSENBERG T, LI W. Increasing the complexity: new genes and new types of albinism. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2014;27(1):11-8.

## A destacar

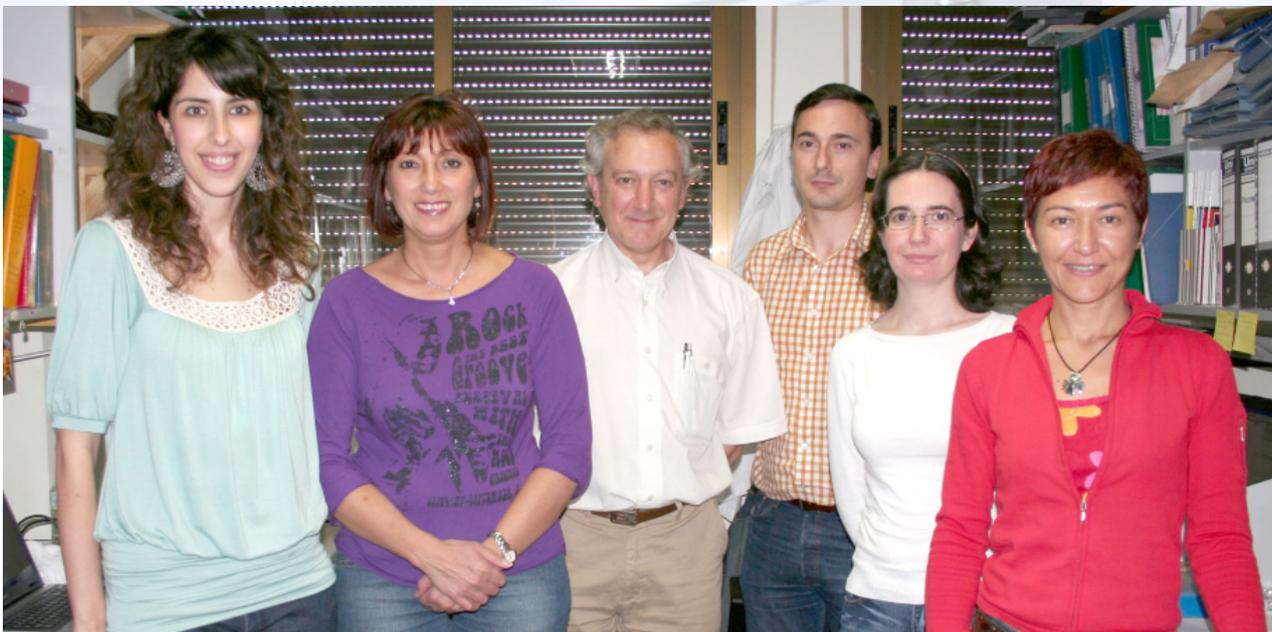
La unidad U756 del CIBERER centra su actividad en las investigaciones sobre albinismo, condición genética rara que afecta a 1:17000 personas en Europa y Norteamérica. En el albinismo se agrupan no menos de 18 tipos heterogéneos globalmente caracterizados por una pérdida importante de la visión, asociados a mutaciones en, por lo menos, 18 genes. Las personas con albinismo pueden presentar alteraciones en la pigmentación, que afecten a la piel, el pelo y los ojos (albinismo oculocutáneo, OCA) o solamente a los ojos (albinismo ocular, OA). Estos síntomas pueden manifestarse también de forma síndrómica (Hermansky-Pudlak, Chediak-Higashi). En colaboración con la asociación española de ayuda a personas con albinismo (ALBA, [www.albinismo.es](http://www.albinismo.es)) y con la unidad U711 de Ángel Carracedo (USC) estamos desarrollando la iniciativa del albinochip, encaminada a poder diagnosticar genéticamente, de forma universal, todas las mutaciones conocidas. También ofrecemos información sobre albinismo a toda persona interesada ([www.cnb.csic.es/~albino/](http://www.cnb.csic.es/~albino/)). En el laboratorio hemos generado diversos modelos animales de albinismo, fundamentalmente ratones, cuyo genoma ha sido alterado genéticamente para reproducir los déficits visuales y pigmentarios que se observan en humanos. Utilizando modelos animales de diversos tipos de albinismo, principalmente OCA1, hemos explorado la relevancia funcional de secuencias no-codificantes utilizando la tecnología CRISPR-Cas9 y descrito fenotipos similares a las mutaciones que se localizan habitualmente en las zonas codificantes. También hemos descrito nuevos modelos animales de otras alteraciones visuales, como la acromatopsia, y empezado a explorar posibles tratamientos de algunos tipos de albinismo analizando la utilidad de fármacos cuya actividad ha sido propuesta recientemente para recuperar algunos de los déficits presentes en albinismo. Finalmente, a través de la participación en los consorcios europeos de genómica funcional del ratón, desde nuestro laboratorio ofertamos la capacidad de criopreservar, archivar, distribuir e importar diversas líneas de ratones mutantes de interés en biomedicina a través de la plataforma EMMA/INFRAFRONTIER (<http://www.infrafrontier.eu>).

**Institución:** Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas

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

## Grupo U757

Programa: Cáncer Hereditario y Síndromes Relacionados



**Investigadora Principal:** Perona, Rosario

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Manguán García, Cristina

**ADSCRITOS:** Carrillo García, Jaime | Sánchez Pérez, Isabel | Sastre Garzón, Leandro

### Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- JORGE OLIVER-DE LA CRUZ, JOSEFA CARRIÓN-NAVARRO, NOEMÍ GARCÍA-ROMERO, ANTONIO GUTIÉRREZ-MARTÍN, ELISA LÁZARO-IBÁÑEZ, CARMEN ESCOBEDO-LUCEA, ROSARIO PERONA, FERNANDO LÓPEZ-RÍOS, CRISTOBAL BELDA-INIESTA AND ÁNGEL AYUSO-SACIDO. (2014) SOX2+ cells from the normal human white matter are able to generate mature oligodendrocytes. Plos One 9(6):e99253. IF 3,73. IF 3,73
- C MANGUAN-GARCIA, L. PINTADO-BERNINCHES, J. CARRILLO, R MACHADO-PINILLA, L SASTRE, CARMEN PÉREZ-QUILIS, ISABEL ESMORIS, AMPARO GIMENO, JOSÉ LUIS GARCÍA-GIMÉNEZ, FEDERICO V. Pallardó and R Perona (2014) Expression of the genetic suppressor element 24.2 (GSE24.2) decreases DNA damage and oxidative stress in X-linked dyskeratosis congenita cells. Plos One 9(7):e101424. doi: 10.1371/journal.pone.0101424. eCollection 2014.. IF 3,73
- S.P. EGUSQUIAGUIRRE, C. MANGUÁN-GARCÍA, R. PERONA, R.M. HERNÁNDEZ, M. IGARTUA, J.L. Pedraz. Development and validation of a rapid HPLC method for the quantification of GSE4 peptide in biodegradable PEI-PLGA nanoparticles. Journal of Chromatography B 2014 972:95-101. IF: 2.862
- EGUSQUIAGUIRRE, C. MANGUÁN-GARCÍA, L. PINTADO-BERNINCHES, L. IARRICCIO, D. CARBAJO, F. ALBERICIO, M. ROYO, J.L. PEDRAZ, R.M. HERNÁNDEZ, R. PERONA\*, M. IGARTUA\*.(2014) Development of surface modified biodegradable polymeric nanoparticles to deliver GSE24.2 peptide to cells: a promising approach for the treatment of defective telomerase disorders. Submitted to: European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, TP: Feb 7. pii: S0939-6411(15)00044-2 A. IF: 3.826.\* corr authors
- C.BENITEZ-BUELGA, MS, L.SANCHEZ-BARROSO, MS, M.GALLARDO, PhD, MARÍA APELLÁNIZ-RUIZ, MS , L. INGLADA-PÉREZ, PhD, K.YANOWSKI, J.CARRILLO, L.GARCIA-ESTEVEZ, I.CALVO, R.PERONA, M.URIOSTE, A.OSORIO, MA.BLASCO, C.RODRÍGUEZ-ANTONA, J.BENITEZ, (2014). Impact of chemotherapy on telomere-length in sporadic and familial breast cancer patients. Breast Cancer Research and Treatment. 2014 Dec 21. 149(2):385-94

## A destacar

Hemos identificado secuencias dentro del GSE24.2 que conforman un péptido de menor tamaño(GSE4), con un actividad similar al péptido original ptenet enviada. Hemos realizado ensayos in vivo utilizando nanopartículas cargadas con el GSE4 en un modelo de fibrosis pulmonar idiopática(FPI) y encontrando que el GSE4 es curativo comportándose como un antifibrótico. Hemos afianzado el diagnóstico y desarrollo de nuevas terapias para el tratamiento de la disqueratosis congénita(DC). El diagnóstico genético lo realizamos en colaboración con el grupo U753. Hemos detectado nuevas mutaciones asociadas a la enfermedad, analizado varias familias de pacientes y facilitado su consejo genético. La longitud telomérica y la presencia de mutaciones en telomerasa en enfermos FPI en colaboración con la Dra. Maria Molina(CIBERES). Utilizamos un método no invasivo para la determinación de longitud telomérica con muestras obtenidas de frotis bucal. Este año, hemos comenzado a intentar aplicar el tratamiento del GSE24.2 y GSE4 en células de pacientes de ataxia telangiectasia(AT). Los resultados preclínicos indican que puede resultar en una opción terapéutica

**Institución:** Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas

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

## Grupo U758

Programa: Medicina Pediátrica y del Desarrollo



**Investigador Principal:** Posada De la Paz, Manuel

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Monzón Fernández, Sara

**ADSCRITOS:** Abaitua Borda, Ignacio | Alonso Ferreira, Verónica | Hens Pérez, Manuel | Morales Piga, Antonio | Villaverde Hueso, Ana

### Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- GARCÍA-PRIMO P, HELLENDORRN A, CHARMAN T, ROEYERS H, DEREU M, ROGE B, BADUEL S, MURATORI F, NARZISI A, VAN DAALEN E, MOILANEN I, DE LA PAZ MP, CANAL-BEDIA R. Screening for autism spectrum disorders: state of the art in Europe. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2014 Nov;23(11):1005-21. doi: 10.1007/s00787-014-0555-6. Epub 2014 Jun 10.
- LARA B, MARTÍNEZ MT, BLANCO I, HERNÁNDEZ-MORO C, VELASCO EA, FERRAROTTI I, RODRÍGUEZ-FRIAS F, PÉREZ L, VAZQUEZ I, ALONSO J, POSADA M, MARTÍNEZ-DELGADO B. Severe alpha-1 antitrypsin deficiency in composite heterozygotes inheriting a new splicing mutation QOMadrid. *Respir Res*. 2014 Oct 7;15:125. doi: 10.1186/s12931-014-0125-y.
- MORA M, ANGELINI C, BIGNAMI F, BODIN AM, CRIMI M, DI DONATO JH, FELICE A, JAEGER C, KARCAGI V, LeCAM Y, LYNN S, MEZMARIC M, MOGGIO M, MONACO L, POLITANO L, DE LA PAZ MP, et al. The EuroBioBank Network: 10 years of hands-on experience of collaborative, transnational biobanking for rare diseases. *Eur J Hum Genet*. 2014 Dec 24. doi: 10.1038/ejhg.2014.272.
- THOMPSON R, JOHNSTON L, TARUSCIO D, MONACO L, BÉROUD C, GUT IG, HANSSON MG, 'T HOEN PB, PATRINOS GP, DAWKINS H, ENSINI M, ZATLOUKAL K, KOUBI D, HESLOP E, et al. RD-Connect: an integrated platform connecting databases, registries, biobanks and clinical bioinformatics for rare disease research. *J Gen Intern Med*. 2014 Aug;29 Suppl 3:S780-7. doi: 10.1007/s11606-014-2908-8.
- LÓPEZ-BASTIDA J, LINERTOVÁ R, OLIVA-MORENO J, POSADA-DE-LA-PAZ M, SERRANO-AGUILAR P. Social economic costs and health-related quality of life in patients with systemic sclerosis in Spain. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Mar;66(3):473-80. doi: 10.1002/acr.22167.

## A destacar

Los miembros de U-758 han participado en 12 proyectos en 2014 (9 vigentes + 3 nuevos). Se destaca la coordinación del proyecto europeo DG-SANCO "Autism Spectrum Disorders in the European Union" y la participación en RD-Connect y RARE-BestPractices, ambos FP7. El jefe de la unidad es también coordinador de la red de registros de ER SpainRDR, financiada en el marco del consorcio IRDiRC.

En 2014 Manuel Posada fue designado miembro del grupo de expertos en ER de la Comisión Europea, y nombrado Presidente Electo de la Conferencia Internacional de ER y Medicamentos Huérfanos (ICORD). La proyección internacional de U-758 en el área de las ER se completa con la colaboración con el NIH (ORD-NCATS) y con el grupo internacional de casos no diagnosticados de ER.

U-758 desarrolla y mantiene dos plataformas nacionales de apoyo a la investigación en ER: el Biobanco Nacional de ER y el Registro Nacional de ER. La colaboración intraCIBERER se relaciona con la epidemiología y el Registro Nacional de ER.

La reciente ampliación del IIER aumenta las posibilidades de colaboración con otros grupos de investigación básica. Lamentablemente, nuestra solicitud de inclusión de estos investigadores del área de genética humana del IIER a la unidad CIBERER 758 ha sido rechazada en 2014, a pesar de haber sido aprobada por el CIBER y el propio director del ISCIII.

En estas circunstancias, con un grupo reducido y con intención de crecer, hemos mantenido las actividades expuestas en los años anteriores, a las que les hemos añadido el lanzamiento de la bases de datos de mutaciones SpainMDB; el desarrollo de nuevos proyectos de colaboración; la inclusión en la plataforma de biobancos del ISCIII, en la que somos coordinadores del grupo de biobancos de ER; la solicitud y obtención de una beca lanzadera CIBERER; y la continuidad en líneas de colaboración con los grupos CIBERER que participan en el Registro Nacional de ER.

Por último, mencionar que U-758 también colabora con otros CIBER como son el CIBERESP y CIBERES.

**Institución:** Instituto de Salud Carlos III

**Contacto:** Inst. de Investigación de Enfermedades Raras · Instituto de Salud Carlos III. IIER, pabellón 11. Monforte de Lemos, 5. 28029 Madrid · Tel.: (+34) 91 822 20 44 / 680 457 649 · E.mail: mposada@isciii.es  
Website: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-el-instituto/fd-organizacion/fd-estructura-directiva/fd-subdireccion-general-servicios-aplicados-formacion-investigacion/fd-centros-unidades/instituto-investigacion-enfermedades-raras.shtml>

## Grupo U759

Programa: Medicina Metabólica Hereditaria



**Investigadora Principal:** Pujol Onofre, Aurora

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Launay, Nathalie | Ruiz Sales, Montserrat

**ADSCRITOS:** Coppa, Andrea | Dalfo Capella, Esther | Fourcade Guillou, Stephane | Grau Guijarro, Laia | Guilera Zapater, Cristina | Martínez García, Juan José | Ranea Robles, Pablo | Schluter Martín, Agatha

### Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- LAUNAY N, AGUADO C, FOURCADE S, RUIZ M, GRAU L, RIERA J, GUILERA C, GIRÒS M, FERRER I, KNECHT E, PUJOL A\*. Autophagy induction halts axonal degeneration in a mouse model of X-adrenoleukodystrophy. *Acta Neuropathol.* 2015 Mar;129(3):399-415. IF : 9.777 (Q1 Neurosciences 13/252)
- SZCZESNA K, DE LA CARIDAD O, PETAZZI P, SOLER M, ROA L, SAEZ MA, FOURCADE S, PUJOL A, ARTUCH-IRIBERRI R, MOLERO-LUIS M, VIDAL A, HUERTAS D, ESTELLER M. Improvement of the Rett syndrome phenotype in a MeCP2 mouse model upon treatment with levodopa and a dopa-decarboxylase inhibitor. *Neuropsychopharmacology.* 2014. Nov;39(12):2846-56. IF: 8.678. (Q1 Neurosciences 17/252).
- PIRINEN E, CANTO C, JO YS, MORATÓ L, ZHANG H, MENZIES K, WILLIAMS EG, MOUCHIROUD L, MOULLAN N, HAGBERG C, LI W, TIMMERS S, IMHOF R, VERBEEK J, PUJOL A, VAN LOON B, VISCOMI C, ZEVIANI M, SCHRAUWEN P, SAUVE A, SCHOONJANS K, AUWERX J. Pharmacological inhibition of Poly(ADP-Ribose) Polymerases improves fitness and mitochondrial Function in Skeletal Muscle. *Cell Metab.* 2014 Jun 3;19(6):1034-41. IF: 16.747 (Q1 Cell Biology 8/185).
- MORATÓ L, BERTINI E, VERRIGNI G, ARDISSONE A, RUIZ M, FERRER I, UZIEL G AND PUJOL A\*. Mitochondrial dysfunction in white matter disorders. *Glia.* 2014 Nov;62(11):1878-94. IF: 5.066 (Q1 Neurosciences 43/252).
- STACK C, JAINUDDIN S, ELIPENAHLI C, GERGES M, STARKOVA N, STARKOV AA, PORTERO-OTIN M, LAUNAY N, PUJOL A, KAIDERY, N; THOMAS B; BEAL MF, DUMONT M. Methylene blue upregulates Nrf2/ARE genes and prevents tau-related neurotoxicity. *Hum Mol Genet* 2014 Jul 15;23(14):3716-32. IF 7.692 (D1, Biochemistry and Molecular Biology 28/290).

## A destacar

En 2014 hemos logrado: i) incrementar el conocimiento sobre las bases moleculares y fisiopatogénesis de X-ALD; ii) identificar nuevas dianas terapéuticas como los controladores de la biogénesis mitocondrial (eje Sirt1/PGC-1/PPAR?) y el flujo autofágico (vía mTOR); iii) identificar fármacos capaces de revertir la degeneración axonal en el modelo murino, como resveratrol o temsirolimus y iv) desarrollar un método bioestadístico para el diagnóstico y estudio de nuevos genes asociados a leucodistrofia y paraparesia espástica, utilizando tecnologías de secuenciación de nueva generación.

Asimismo, hemos iniciado un ensayo clínico internacional multicéntrico en fase II con biotina para pacientes AMN y hemos promovido otro ensayo clínico en fase II con pioglitazona, para el cual obtuvimos las autorizaciones de la AEMPS y el CEIC de referencia en 2014 y que iniciaremos en 2015. Además hemos licenciado la patente de pioglitazona y obtenido la designación de medicamento huérfano. También hemos conseguido una patente internacional (con U721) para temsirolimus.

En el seno del PDI, en la convocatoria ACCI 2014 hemos conseguido un proyecto intramural con las unidades U703 y U711 para la secuenciación de exomas y genomas y validación funcional en zebrafish, con la puntuación más alta por parte del ISCIII de todos los grupos presentados.

Además de las colaboraciones intraCIBERER ya mencionadas, dentro del proyecto europeo INFRAFRONTIER-13 coordinado por LI Montoliu (U756) hemos conseguido la generación de un ratón KO condicional para IL10, que estamos cruzando con los modelos X-ALD para generar un modelo que imite el fenotipo cerebral de X-ALD. A nivel internacional, iniciamos en 2013 una colaboración con el Dr. J. Auwerx en Lausanne, con una primera publicación en *Cell Metabolism* en 2014.

Finalmente, como miembros de la plataforma SEFALer, hemos realizado servicios de fenotipado de trastornos locomotores y de coordinación neuromuscular a los grupos que lo han requerido.

**Institución:** Fundación IDIBELL

**Contacto:** IBIDELL Hospital Durán i Reynals · Gran Vía, km. 2,7. 08908 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona  
Teléfono: (+34) 93 260 71 37 · Website: <http://www.neurometabolic-lab.org/>

## Grupo U760

Programa: Medicina Pediátrica y del Desarrollo



**Investigador Principal:** Ruiz-Pérez, Víctor L

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Caparrós Martín, José Antonio.

**ADSCRITOS:** Valencia Benítez, María

### Principales líneas de investigación

- Análisis molecular y mecanismos fisiopatológicos del síndrome de Ellis-van Creveld y Weyer's acrodental disostosis.
- Análisis molecular de casos con osteogénesis imperfecta autosómica recesiva y autosómica dominante.
- Identificación y caracterización de nuevos genes responsables de síndromes pediátricos.

## Publicaciones científicas más relevantes

- TENORIO J, MANSILLA A, VALENCIA M, MARTÍNEZ-GLEZ V, ROMANELLI V, ARIAS P, CASTREJÓN N, POLETTA F, GUILLÉN-NAVARRO E, GORDO G, MANSILLA E, GARCÍA-SANTIAGO F, GONZÁLEZ-CASADO I, VALLESPÍN E, PALOMARES M, MORI MA, SANTOS-SIMARRO F, GARCÍA-MIÑAUR S, FERNÁNDEZ L, MENA R, BENITO-SANZ S, DEL POZO Á, SILLA JC, IBAÑEZ K, LÓPEZ-GRANADOS E, MARTÍN-TRUJILLO A, MONTANER D; SOGRI Consortium, Heath KE, Campos-Barros Á, Dopazo J, Nevado J, Monk D, Ruiz-Pérez VL, Lapunzina P. A new overgrowth syndrome is due to mutations in RNF125. *Hum Mutat.* 2014 Dec;35(12):1436-41
- VALENCIA M, CAPARRÓS-MARTIN JA, SIREROL-PIQUER MS, GARCÍA-VERDUGO JM, MARTÍNEZ-GLEZ V, LAPUNZINA P, TEMTAMY S, AGLAN M, LUND AM, NIKKELS PG, RUIZ-PÉREZ VL, OSTERGAARD E. Report of a newly identified patient with mutations in BMP1 and underlying pathogenetic aspects. *Am J Med Genet A.* 2014 May;164A(5):1143-50.
- GUILLÉN-NAVARRO E, BALLESTA-MARTÍNEZ MJ, VALENCIA M, BUENO AM, MARTÍNEZ-GLEZ V, LÓPEZ-GONZÁLEZ V, BURNYTE B, UTKUS A, LAPUNZINA P, RUIZ-PÉREZ VL. Two mutations in IFITM5 causing distinct forms of osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet A.* 2014 May;164A(5):1136-42.

## A destacar

Osteogénesis imperfecta (OI) es una enfermedad caracterizada por fragilidad ósea y fracturas recurrentes. En 2012 describimos por primera vez que mutaciones en BMP1, el gen codificante de la proteinasa del fragmento C-terminal del procolágeno I, son causa de OI. En 2014 identificamos un nuevo caso con mutaciones en este gen (Valencia et al., *AJMG* 2014). Mediante análisis de fibroblastos procedentes de este paciente mostramos varios procesos biológicos alterados en células deficientes en BMP1. Por un lado observamos que la mutación c.34G>C provoca la disminución de ambas isoformas de BMP1, y por tanto la alteración del procesamiento del propeptido C-terminal del procolágeno I, y por otro mediante microscopía electrónica constatamos un ensamblaje anómalo de la fibrillas de procolágeno en la matriz extracelular, indicando así que BMP1 es esencial para el proceso de fibrilogénesis en humanos. Asimismo, fruto del cribado de pacientes con OI que realizamos en el laboratorio, detectamos una paciente española con una mutación de novo (Ser40Leu) en IFITM5, un gen asociado a un tipo especial de OI denominado OI-V (Guillen-Navarro et al *AJMG* 2014). Previamente todos los pacientes con OI-V habían sido identificados con la mutación recurrente c.-14>T. Curiosamente, la paciente portadora de la mutación Ser40Leu no presenta las características típicas de OI-V (callo hipertrófico y osificación de la membrana interósea entre cúbito y radio), sino acortamiento de las extremidades desde estadios prenatales, sugiriendo una patogénesis molecular distinta para esta mutación. Estos trabajos son resultado de la colaboración con varios grupos CIBERER, un grupo CIBERNED y equipos internacionales. Finalmente en 2014, colaboramos con la U753 en la identificación de mutaciones en RNF125 en pacientes con síndrome de sobrecrecimiento (Tenorio et al *Hum Mut* 2014).

**Institución:** Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas

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

Teléfono: (+34) 91 585 43 87

## Grupo U761

Programa: Patología Neurosensorial



**Investigadora Principal:** Varela Nieto, Isabel

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Murillo Cuesta, Silvia | Rodríguez de la Rosa, Lourdes

**ADSCRITOS:** Baeza Ochoa de Ocariz, María Luisa | Cediél Algovia, Rafael | Celaya Puertolas, Adelaida | Contreras Rodríguez, Julio | De Iriarte Rodríguez, Rocío | García Alcántara, Fernando | Magariños Sánchez, Marta | Martínez Vega, Raquel | Pajares Tarancón, María de los Ángeles | Rivera Rodríguez, Teresa | Sanz López, Lorena | Zubeldía Ortuño, José Manuel

### Principales líneas de investigación

- Caracterización de modelos animales y celulares de sordera neurosensorial.
  - Genética. Fisiopatología del déficit en IGF-I utilizando modelos animales y celulares. Firma neuroinflamatoria y balance redox.
  - Interacción ambiente-genoma en modelos animales de hipoacusia hereditaria sometidos a estrés ambiental: ototóxicos, ruido y déficit vitamínico.
  - Asociada al envejecimiento.
- Identificación de potenciales dianas terapéuticas y marcadores de progresión de hipoacusia. Papel de la actividad de la quinasa pro-inflamatoria p38 MAPK en el daño auditivo; y de la pérdida de función de genes de la familia RAF (rasopatías).
- Ensayo de nuevas terapias con pequeñas moléculas y células madre en modelos animales de sordera neurosensorial.
- Modelos animales de degeneración retiniana asociados a déficit en IGF-I y sus dianas intracelulares.

## Publicaciones científicas más relevantes

- Folic acid deficiency induces premature hearing loss through mechanisms involving cochlear oxidative stress and impairment of homocysteine metabolism. MARTÍNEZ-VEGA R, GARRIDO F, PARTEARROYO T, CEDIEL R, ZEISEL SH, MARTÍNEZ-ÁLVAREZ C, VARELA-MOREIRAS G, VARELA-NIETO I, PAJARES MA. *FASEB J*. 2015 Feb;29(2):418-32. doi: 10.1096/fj.14-259283. Epub 2014 Nov 10. PMID: 25384423
- IGF-1 deficiency causes atrophic changes associated with upregulation of VGluT1 and downregulation of MEF2 transcription factors in the mouse cochlear nuclei. FUENTES-SANTAMARÍA V, ALVARADO JC, RODRÍGUEZ-DE LA ROSA L, MURILLO-CUESTA S, CONTRERAS J, JUIZ JM, VARELA-NIETO I. *Brain Struct Funct*. 2014 Nov 7. PMID: 25378055
- Differential organ phenotypes after postnatal Igf1r gene conditional deletion induced by tamoxifen in UBC-CreERT2; Igf1r (fl/fl) double transgenic mice. LÓPEZ IP, RODRÍGUEZ-DE LA ROSA L, PAIS RS, PIÑEIRO-HERMIDA S, TORRENS R, CONTRERAS J, VARELA-NIETO I, PICHEL JG. *Transgenic Res*. 2015 Apr;24(2):279-94. doi: 10.1007/s11248-014-9837-5. Epub 2014 Sep 20. PMID: 25238791
- Loss of lysophosphatidic acid receptor LPA1 alters oligodendrocyte differentiation and myelination in the mouse cerebral cortex. GARCÍA-DÍAZ B, RIQUELME R, VARELA-NIETO I, JIMÉNEZ AJ, DE DIEGO I, GÓMEZ-CONDE AL, MATAS-RICO E, AGUIRRE JA, CHUN J, PEDRAZA C, SANTÍN LJ, FERNÁNDEZ O, RODRÍGUEZ DE FONSECA F, ESTIVILL-TORRÚS G. *Brain Struct Funct*. 2014 Sep 17. PMID: 25226845
- Treatment with N- and C-terminal peptides of parathyroid hormone-related protein partly compensate the skeletal abnormalities in IGF-I deficient mice. RODRÍGUEZ-DE LA ROSA L, LÓPEZ-HERRADÓN A, PORTAL-NÚÑEZ S, MURILLO-CUESTA S, LOZANO D, CEDIEL R, VARELA-NIETO I, ESBRT P. *PLoS One*. 2014 Feb 4;9(2):e87536. doi: 10.1371/journal.pone.0087536. eCollection 2014.

## A destacar

Durante este año hemos avanzado en la participación en proyectos y redes europeas enfocadas al estudio de las bases genéticas del envejecimiento auditivo. El proyecto FP7 AFHELO para el estudio preclínico de una nueva familia de moléculas derivadas del colesterol y dos redes. La red COST MouseAge enfocada al estudio de modelos animales de enfermedades humanas; y la red TARGEAR que coordinamos ([www.targear.eu](http://www.targear.eu)) y que tiene un fuerte componente traslacional con el Hospital de La Paz (Madrid) y de transferencia con dos empresas de biotecnología y de electrónica internacionales, colaboramos en el marco del programa FP7-PEOPLE "Industry-Academia Partnerships and Pathways (IAPP) – Marie Curie Action".

Entre los hitos científicos podemos destacar la descripción de la importancia de la dieta en la progresión de la pérdida auditiva asociada a la edad. Así, describimos por vez primera que el ácido fólico y los derivados de la vitamina B son claves para el mantenimiento del estado redox coclear y de una buena audición. Por último indicar que la hiperhomocisteinemia en plasma puede ser un índice diagnóstico de sordera.

En paralelo, hemos profundizado en el conocimiento de las bases moleculares de los síndromes asociados al déficit en el factor similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) utilizando modelos animales de déficit en el factor y en su receptor de alta afinidad. El déficit total es una enfermedad rara humana que causa sordera neurosensorial y alteraciones en el crecimiento. Hemos descrito en estos modelos animales, entre otros aspectos, que los mutantes presentan alteraciones en la neurotransmisión central de la vía auditiva; así como alteraciones óseas que están causadas por la pérdida de actividad de vías de señalización de supervivencia celular como la quinasa AKT.

Los doctores clínicos del grupo han mantenido su actividad asistencial con consultas especializadas.

**Institución:** Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas

**Contacto:** CSIC, Inst. de Investigaciones Biomédicas (CSIC-UAM) · C/ Arturo Duperier, 4. 28029 Madrid.

Tel.: (+34) 91 585 44 22 · E.mail: [ivarela@iib.uam.es](mailto:ivarela@iib.uam.es)

[http://www.ciberer.es/index.php?option=com\\_wrapper&Itemid=87](http://www.ciberer.es/index.php?option=com_wrapper&Itemid=87)

## Grupo U762

Programa: Medicina Mitochondrial y Neuromuscular



**Investigadora Principal:** Illa Sendra, Isabel

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Araque Palacios, Josefa | Piñol Jurado, Patricia

**ADSCRITOS:** Alejaldre Monforte, Aida | Díaz Manera, Jorge Alberto | Gallardo Vigo, Eduardo | Navas Madroñal, Miquel | Nogales Gadea, Gisela | Ortiz Losada, Esther | Querol Gutiérrez, Luis Antonio | Ramos Fransi, Alba | Rojas García, Ricardo | Suárez Calvet, Xavier

### Principales líneas de investigación

- Búsqueda de biomarcadores de enfermedades neuromusculares.: A) Búsqueda de nuevos anticuerpos en ENM inmunomediadas ( Miastenia, CIDP, NMM,..) y su correlación con fenotipos específicos y tratamientos novedosos. B) Análisis del perfil de MicroRNA en plasma y suero en pacientes con distrofias musculares, enfermedad de Pompe y Miastenia como marcadores de la progresión de las diferentes enfermedades C) Estudio del secretoma en cultivos primarios de músculo esquelético de pacientes con distrofias musculares bien caracterizadas para determinar su utilidad como biomarcador de progresión clínica y para mejorar el conocimiento de la patogenia de la enfermedad. D) Estudio seriado de Resonancia Magnética Muscular en pacientes con distrofias musculares para establecer patrones de afectación que puedan ser útiles para el diagnóstico diferencial y etiológico de las mismas. Además, estudios cuantificados de cambio en la afectación muscular para determinar su utilidad como prueba de seguimiento incruenta en el tratamiento de las distrofias musculares.
- Investigación en mecanismos fisiopatogénicos de ENM. : A) Estudio de los pericitos de músculo esquelético como fuente de regeneración muscular fisiológica y de células aptas para terapia celular en pacientes con distrofia muscular. B) Estudio de los factores que intervienen en regeneración muscular y fibrosis.C) Estudio de papel de inmunidad innata en las miopatías inflamatorias. D) Análisis de subpoblaciones de células B en pacientes con ENM autoinmunes. E) Estudios epidemiológicos y genéticos en ELA.
- Registro español de ENM. Se realiza el registro de todos los pacientes con ENM de España, con finalidad no solo epidemiológica sino de investigación (nuevos genes,...) guías clínicas,... En la actualidad hay 4.500 pacientes registrados. Forman parte de este registro 27 hospitales de España y la base tiene una gestora que se encarga del control de calidad de los datos introducidos (plataforma CIBERER).

## Publicaciones científicas más relevantes

- ARAGONES JM, ROURA-POCH P, HERNANDEZ-OCAMPO EM, ALONSO F, PONT-LLUELLES M, XANDRI I, et al. Myasthenia gravis: a disease of the very old. J Am Geriatr Soc 2014 Jan;62(1):196-7. FI: 4,22 Primer decil
- GALLARDO E, ANKALA A, NUNEZ-ALVAREZ Y, HEGDE M, DIAZ-MANERA J, LUNA ND, et al. Genetic and epigenetic determinants of low dysferlin expression in monocytes. Hum Mutat 2014 Aug;35(8):990-7. FI: 5.05 Primer cuartil
- GALLARDO E, MARTINEZ-HERNANDEZ E, TITULAER MJ, HUIJBERS MG, MARTINEZ MA, RAMOS A, et al. Cortactin autoantibodies in myasthenia gravis. Autoimmun Rev 2014 Oct;13(10):1003-7. FI: 7.09 Primer decil
- QUEROL L, NOGALES-GADEA G, ROJAS-GARCIA R, DIAZ-MANERA J, PARDO J, ORTEGA-MORENO A, et al. Neurofascin IgG4 antibodies in CIDP associate with disabling tremor and poor response to IVIg. Neurology 2014 Mar 11;82(10):879-86. FI: 8.3 Primer decil
- SUAREZ-CALVET X, GALLARDO E, NOGALES-GADEA G, QUEROL L, NAVAS M, DIAZ-MANERA J, et al. Altered RIG-I/DDX58-mediated innate immunity in dermatomyositis. J Pathol 2014 Jul;233(3):258-68. FI: 7.33 Primer decil

## A destacar

### PROYECTOS

#### NACIONALES

- 2009 SGR1004. Investigación en enfermedades neuromusculares Research on neuromuscular diseases. Grup de recerca consolidat de la Generalitat. 2010-2014 IP: Dr Gallardo • AC365. Fundación Gemio. Investigación de terapias avanzadas en distrofia muscular: Trasplante medular y Mesangioblastos en modelos murinos. 2009-2014. 400.000 euros IP: Dra ILLA • FIS 12/02291 Búsqueda de biomarcadores de distrofias musculares con debilidad de cinturas. 2012-2015. 109.550 euros IP: Dr Gallardo • FIS 13/0937 Nuevas reactividades antigénicas y estudios de inmunidad innata en enfermedades neuromusculares autoinmunes (IMMUN-ENM). 2013-2015. 160.250 euros IP: Dra ILLA • FIS 13/0772 Base de datos española de enfermedades neuromusculares. 2013-2015. 25.000 euros IP: Dr. Rojas • Duchenne Parents Project Nintedanib como tratamiento de un modelo murino de déficit de distrofina. 25.000 euros IP: Dr Diaz • 2014 SGR 272 Investigación en Enfermedades Neuromusculares. 30.000 euros IP Dr Gallardo

#### INTERNACIONALES

- Jain Foundation 2011-2016. Clinical Outcome Study for Dysferlinopathy. 2011-2016. 216.000 euros IP: Dra ILLA • IGOS. International GBS Outcome Study (IGOS). 2012- IP: Dra ILLA • AFMTÉLÉTHON. Nodal and paranodal cell adhesion molecules as immune targets in inflammatory neuromuscular diseases. 204-2016 IP: Dra ILLA • E-Rare Call. Autoantibodies to cell adhesion molecules in inflammatory neuropathies. ACAMIN. 2014-2016. 80.000 euros IP: Dra ILLA

### GUIAS CLÍNICAS

- Se está elaborando la guía internacional de Miastenia Gravis autoinmune que se publicará en 2015 siguiendo el método Delphi, con la participación de 9 expertos que pertenecen a 3 Estados Unidos, 1 Canada, 1 Japón, 1 Italia, 1 Alemania, 1 Dinamarca, 1 España.

### PATENTES

- AUTORES: RH Brown, MF Ho, I Illa, E Gallardo TITULO: Blood-Based Assay for Dysferlinopathies N° REGISTRO: 7,172,858 FECHA DE PRIORIDAD: 6 de Febrero de 2007 ENTIDAD TITULAR: MGH, Boston/ Hospital de Sant Pau, Barcelona PAISES: USA, CANADA, JAPON EXPLORADA POR: Athena Diagnostics

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

**Contacto:** Instituto de Investigación del Hospital de La Santa Cruz y San Pablo · S Antoni M<sup>a</sup> Claret, 167 08025 Barcelona · Tel.: (+34)93 556 59 77 · E.mail: iilla@santpau.cat · <http://www.neuromuscularbcn.org/>

## Grupo U763

Programa: Medicina Mitocondrial y Neuromuscular



**Investigador Principal:** Vílchez Padilla, Juan Jesús

### Integrantes

**CONTRATADOS:** Azorín Villena, Inmaculada Concepción | Gómez Perpiña, Lorena |

**ADSCRITOS:** Bataller Alberola, Luis | Chumillas Luján, Josefina | Marti Martínez, María Pilar | Mayordomo Fernández, Fernando | Muelas Gómez, Nuria | Sevilla Mantecón, María Teresa

### Principales líneas de investigación

- Caracterización Clínica y Genética de las Neuropatías Hereditarias Motoras y Sensitivas.
- Estudio de la inervación cutánea y su aplicación al diagnóstico de las neuropatías genéticas y adquiridas.
- Estudios clínicos y ensayos terapéuticos en las Distrofias Musculares.
- Inmunopatogenia de las Ataxias hereditarias y adquiridas.
- Caracterización Clínica y Genética de las Miastenias Congénitas.

## Publicaciones científicas más relevantes

- LAMONT PJ, WALLEFELD W, HILTON-JONES D, UDD B, ARGOV Z, BARBOI AC, BONNEMAN C, BOYCOTT KM, BUSHBY K, CONNOLLY AM, DAVIES N, BEGGS AH, COX GF, DASTGIR J, DeCHENE ET, GOODING R, JUNGBLUTH H, MUELAS N, PALMIO J, PENTTILÄ S, SCHMEDDING E, SUOMINEN T, STRAUB V, STAPLES C, VAN DEN BERGH PY, VILCHEZ JJ, WAGNER KR, WHEELER PG, WRAIGE E, LAING NG. Novel mutations widen the phenotypic spectrum of slow skeletal/ $\beta$ -cardiac myosin (MYH7) distal myopathy. *Hum Mutat*; 2014 Jul. 35(7):868-79. PMID: 24664454 Doi: 10.1002/humu.22553.
- PÉREZ-GARRIGUES H, SIVERA R, VÍLCHEZ JJ, ESPINÓS C, PALAU F, SEVILLA T. Vestibular impairment in Charcot-Marie-Tooth disease type 4C. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 2014 Jul. 85(7):824-7. PMID: 24614092 Doi: 10.1136/jnnp-2013-307421.
- KORNAK U, MADEMAN I, SCHINKE M, VOIGT M, KRAWITZ P, HECHT J, BARVENCIK F, SCHINKE T, GIESSELMANN S, BEIL FT, POU-SERRADELL A, VÍLCHEZ JJ, BEETZ C, DECONINCK T, TIMMERMAN V, KAETHER C, DE JONGHE P, HÜBNER CA, GAL A, AMLING M, MUNDLOS S, BAETS J, KURTH I. Sensory neuropathy with bone destruction due to a mutation in the membrane-shaping atlastin GTPase 3. *Brain*; 2014 Mar. 137(Pt 3):683-92. PMID: 24459106 Doi: 10.1093/brain/awt357.
- SABATER L, GAIG C, GELPI E, BATALLER L, LEWERENZ J, TORRES-VEGA E, CONTRERAS A, GIOMETTO B, COMPTA Y, EMBID C, VILASECA I, IRANZO A, SANTAMARÍA J, DALMAU J, GRAUS F. A novel non-rapid-eye movement and rapid-eye-movement parasomnia with sleep breathing disorder associated with antibodies to IgLON5: a case series, characterisation of the antigen, and post-mortem study. *Lancet Neurol*; 2014 Jun. 13(6):575-86. PMID: 24703753 Doi: 10.1016/S1474-4422(14)70051-1.
- PETIT-PEDROL M, ARMANGUE T, PENG X, BATALLER L, CELLUCCI T, DAVIS R, MCCracken L, MARTINEZ-HERNANDEZ E, MASON WP, KRUEER MC, RITACCO DG, GRISOLD W, MEANEY BF, ALCALÁ C, SILLEVIS-SMITT P, TITULAER MJ, BALICE-GORDON R, GRAUS F, DALMAU J. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABA<sub>A</sub> receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*; 2014 Mar. 13(3):276-86. PMID: 24462240 Doi: 10.1016/S1474-4422(13)70299-0.

---

**Institución:** Fundación para la Investigación del Hospital la Fe

**Contacto:** Hospital Universitario de La Fe. Avda Fernando Abril Martorell, 106. 46009 Valencia

## Grupos de Investigación Vinculados

### Programa: Medicina Pediátrica y del Desarrollo

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

### Programa de Investigación de Medicina Metabólica Hereditaria

- Dr. Luis Aldámiz-Echevarría Azuara (Hospital Cruces, Bilbao)
- Dra. M<sup>a</sup> Luz Couce (Hospital Clínico de Santiago de Compostela, La Coruña)
- Dr. Luis González Gutiérrez-Solana (Hospital Infantil Niño Jesús, Madrid)
- Dr. Eduardo López Laso (Hospital Reina Sofía, Córdoba)
- Dr. Guillem Pintos (Hospital Germans Trías i Pujol, Barcelona)
- Dra. Mireia del Toro (Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona)

### Programa de Investigación de Medicina Endocrina

- Dra. Irene Halperin (Hospital Clínic, Barcelona)
- Dra. Mónica Marazuela (Hospital La Princesa, Madrid)
- Dr. Antonio Picó (Hospital General de Alicante, Alicante)
- Dr. Manuel Puig Domingo (Hospital Germans Trías i Pujol)
- Dr. Alfonso Soto (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla)

### Programa de Investigación de Cáncer Hereditario y Síndromes Relacionados

- Dra. Isabel Badell (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona)
- Dra. Cristina Beléndez (Hospital Gregorio Marañón, Madrid)
- Dr. Albert Català (Hospital San Joan de Déu, Barcelona)
- Dr. Julián Sevilla (Hospital Infantil Niño Jesús, Madrid)
- Dr. Joan-Lluís Vives-Corróns (Hospital Clínic, Barcelona)



**ciberer**

Centro de Investigación Biomédica en Red  
**Enfermedades Raras**



**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](http://www.ciberisciii.es)