**MEMORIA ANUAL** 

# 2015



Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Raras

ciber

Centro de Investigación Biomédica en Red

# Índice

1. PRESENTACIÓN DEL DIRECTOR	3
2. ORGANIZACIÓN	5
Estructura organizacional	6
Directorio de grupos e instituciones	8
Presupuesto	10
Personal	10
Actividades destacables	11
Producción científica	14
3. PROGRAMAS CIENTÍFICOS	17
Medicina Genética	18
Medicina Metabólica Hereditaria	19
Medicina Mitocondrial y Neuromuscular	20
Medicina Pediátrica y del Desarrollo	21
Patología Neurosensorial	
Medicina Endocrina	23
Cáncer Hereditario, Enfermedades Hematológicas y Dermatolo	ógicas… 24
4. PROGRAMAS TRANSVERSALES	25
Programa de Formación	26
Programa de Aplicación del Conocimiento	27
Programa de Internacionalización	29
Programa de Divulgación Científica Social	30
5. PLATAFORMAS	31
CIBERER BIOBANK	32
SEFALer	33
ORPHANET	34
BIER	35
PROTEOmAb	36
MAPER	37
6 CDLIDGS	20

# ciberer



# Presentación del Director Científico

El año 2015 ha sido un tiempo de trabajo y continuación de las principales acciones estratégicas que se plasmaron en el Plan de Acción. Seguimos consolidando nuestra actividad como referente nacional e internacional de la investigación en enfermedades raras (ER). Todo ello a través de la colaboración de las distintas entidades consorciadas y grupos de investigación que componen el CIBERER, pero también gracias al trabajo comprometido de las políticas nacionales e internacionales en el ámbito de las enfermedades poco frecuentes

Con ello en mente, hay una serie de herramientas que seguimos considerando imprescindibles para que nuestra labor en red en ER sea eficaz y responda a la misión que nos ha sido encomendada, que son la innovación y la cooperación en todos los niveles.

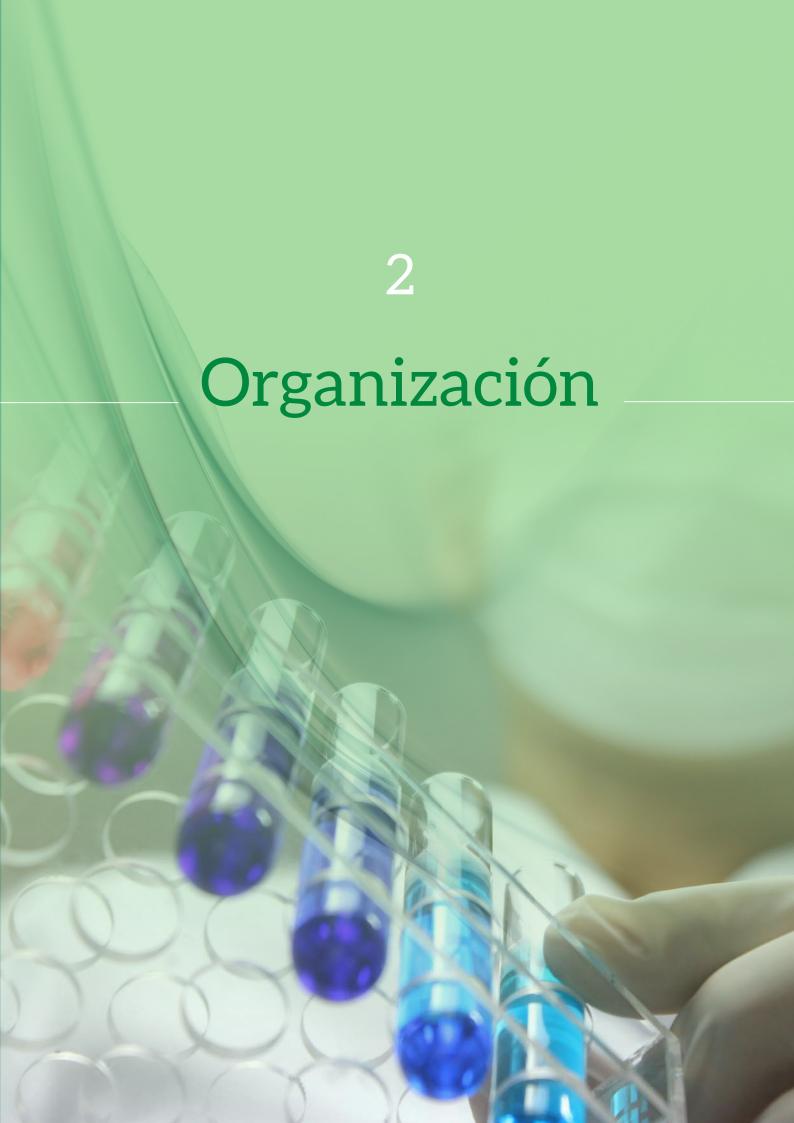
La **innovación** es un objetivo fundamental de nuestra investigación traslacional. Por ello, trabajamos en el abordaje integral que va desde los desarrollos diagnósticos y nuevas terapias hasta los modelos organizativos asistenciales. Podemos destacar la solicitud de tres patentes europeas para nuevos desarrollos terapéuticos en ER y la obtención de la designación de medicamento huérfano por parte de la Agencia Europea del Medicamento del acetato de bazedoxifeno, con indicación en la telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT) liderado por Carmelo Bernabeu (U707). En relación con el diagnóstico, el grupo del Federico Pallardó (U733) ha patentado un nuevo método diagnóstico para la escoliosis idiopática. Se han desarrollado numerosas herramientas para el diagnóstico genético de nueva generación y gracias a nuestro programa ENoD (ER No Diagnosticadas) y a la plataforma BIER, se ha descubierto la implicación de nuevos genes en numerosos trastornos minoritarios.

En el aspecto de trabajo cooperativo en red me gustaría destacar varios hitos. En primer lugar, la participación de CIBERER en la Joint Action on Rare Diseases (RD Action) financiada por la Comisión Europea, como instrumento fundamental para implementar el manejo de la información con el portal Orphanet y las políticas comunitarias sobre ER. El segundo, es la culminación del proyecto TREAT-CMT compuesto por un equipo multidisciplinario de doce grupos y financiado por el ISCIII en el marco del IRDiRC. Destacamos como hallazgo científico la implicación del gen MORC2 en la neuropatía de Charcot-Maire-Tooth liderados por los grupos de Juan Vílchez (U763) y Francesc Palau (U732). En tercer lugar, nuestra apuesta por proyectos propios como las once nuevas Acciones Complementarias y Cooperativas Intramurales (ACCI) y los dos proyectos de investigación traslacional liderados por nuestros grupos clínicos vinculados reforzando nuestra orientación a dar soluciones útiles en la práctica clínica.

Por último, quería destacar la incorporación de dos nuevos grupos a nuestra red que van a potenciar sin duda nuestro liderazgo en ER en los próximos años. Estos son el grupo liderado por Josep Dalmau del IDIBAPS de Barcelona, centrado en la identificación y descripción de procesos autoinmunes del sistema nervioso, y del grupo liderado por el Vicente Vicente del Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria, referencia en la tipificación y caracterización de ER como las trombopatías y trombofilia hereditaria.

Francesc Palau, Director Científico del CIBERER.







# Estructura Organizacional

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

El área de Enfermedades Raras integra 60 grupos de investigación, manteniendo su independencia en cuanto a la gestión científica. Su estructura organizativa tiene como base los grupos de investigación componentes y su actividad pilota sobre los Programas de Investigación y los Programas Transversales, habiendo un coordinador por cada Programa que pertenece al Comité de Dirección. Las decisiones científicas son tomadas por el Director Científico, asesorado por dicho Comité de Dirección y el Comité Científico Externo.

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

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

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

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

Director del ISCIII y se reúne con periodicidad semestral.

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

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

### Integrantes del Comité de Dirección de CIBERER

NOMBRE	CARGO		
Francesc Palau	Director Científico		
José María Millán	Subdirector Científico		
Guillermo Antiñolo	Medicina Genética		
Antonia Ribes	Medicina Metabólica Hereditaria		
Miguel A. Martín	Medicina Mitocondrial y Neuromuscular		
Pablo Lapunzina	Medicina Pediátrica y del Desarrollo		
Carmen Ayuso	Patología Neurosensorial		
Susan Webb	Medicina Endocrina		
Jordi Suralés	Cáncer Hereditario y Síndromes Relacionados		
Luis Pérez Jurado	Programa de Formación		
Manuel Sánchez	Gerente		

Adjunta a Dirección Científica: Ingrid Mendes.



### Comité Científico Asesor Externo de CIBERER

NOMBRE	INSTITUCIÓN
Josep Torent Farnel	Fundació Dr. Robert, Universitat Autònoma de Barcelona
Ségolène Aymé	Instiut de la Santé et Recherche Médicale, Paris
Jean-Jacques Casiman	Catholic University of Leuven, Bélgica
Jean-Marie Saudubray	Hôpital Pité-Salpêtrière, Paris
Mª Rita Passos-Bueno	Centro de Estudos do Genoma Humano, São Paulo

### Gestión Científica

Beatriz Gómez	Gestora de Programas
Monica Bescós	Gestora de Programas
Juan Luque	Gestor de Programas
Andrés Medrano	Responsable de Formación y Gestor de Programas

### Unidad Técnica

Ver relación de personal: http://www.ciberer.es/quienes-somos/estructura/unidad-tecnica





# Directorio de grupos e instituciones

Jefe de Grupo	Institución	Centro	Prov. Centro
Martí Seves, Ramón	Fundación Hospital Universitario Vall d'Hebron - Institut de Recerca (VHIR)	Hospital Vall d'Hebron	BARCELONA
Antiñolo, Guillermo	Fund. Púb. Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla	Hospital Virgen del Rocío	SEVILLA
Artuch Iriberri, Rafael	Fundación para la Investigación y Docencia Sant Joan de Déu	Hospital Sant Joan de Deu	BARCELONA
Ayuso, Carmen	Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz	Hospital Fundación Jiménez Díaz	MADRID
Baiget Bastús, Montserrat	Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	BARCELONA
Benítez, Javier	Fundación Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas	Fundación Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas	MADRID
Bernabéu, Carmelo	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Centro de Investigaciones Biológicas	MADRID
Bernal, Juan	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols	MADRID
Bovolenta, Paola	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Centro de Biología Molecular Severo Ochoa	MADRID
Bueren, Juan Antonio	Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas	Centro de Investigaciones Energeticas, Medioambientales y Tecnológicas	MADRID
Carracedo, Ángel	Universidad de Santiago de Compostela	Facultad de Medicina	A CORUÑA
Carrascosa, Antonio	Fundación Hospital Universitario Vall d'Hebron - Institut de Recerca (VHIR)	Hospital Vall d'Hebron	BARCELONA
Cuezva, José Manuel	Universidad Autónoma de Madrid	Centro de Biología Molecular Severo Ochoa	MADRID
Del Río Nechaevsky, Marcela	Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas	Centro de Investigaciones Energeticas, Medioambientales y Tecnológicas	MADRID
Dopazo Blázquez, Joaquín	Fundación Centro de Investigación Príncipe Felipe	Centro de Investigación Principe Felipe	VALENCIA
Fillat, Cristina	Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer	Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi I Sunyer	BARCELONA
Garesse, Rafael	Universidad Autónoma de Madrid	Universidad Autónoma de Madrid	MADRID
González Duarte, Roser	Universitat de Barcelona	Facultad de Biología. Universitat de Barcelona	BARCELONA
Gratacós, Eduard	Hospital Clínic de Barcelona	Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi I Sunyer	BARCELONA
Grinberg, Daniel	Universitat de Barcelona	Facultad de Biología	BARCELONA
Knecht, Erwin	Fundación Centro de Investigación Príncipe Felipe	Centro de Investigación Príncipe Felipe	VALENCIA
Cardellach López, Francesc	Hospital Clínic de Barcelona	Hospital Clínic de Barcelona	BARCELONA
Martín Casanueva, Miguel Ángel	Servicio Madrileño de Salud	Hospital 12 de Octubre	MADRID
Martínez Frías, Mª Luisa	Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas (ASEREMAC)	Centro de Investigación Sobre Anomalias Congenitas	MADRID
Castaño González, Luis	Asociación Instituto de Investigación Sanitaria de Biocruces	Hospital Cruces	VIZCAYA
Milá, Montserrat	Hospital Clínico y Provincial Barcelona	Hospital Clínico y Provincial Barcelona	BARCELONA
Montoya Villarroya, Julio	Universidad de Zaragoza	Facultad de Veterinaria	ZARAGOZA
			<del>,</del>



Jefe de Grupo	Institución	Centro	Prov. Centro	
Navas, Plácido	Universidad Pablo de Olavide	Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa	SEVILLA	
Nunes, Virginia	Fundación IDIBELL	Hospital Duran y Reynals	BARCELONA	
Palacín, Manuel	Fundación privada Instituto de Recerca Biomédica (IRB-Barcelona)	Fundación Privada Instituto de Recerca Biomédica (IRB Barcelona)	BARCELONA	
Palau Martínez, Francesc	Fundación para la Investigación y Docencia Sant Joan de Deu	Hospital Sant Joan de Deu	BARCELONA	
Pallardó Calatayud, Federico	Universidad de Valencia	Facultad de Medicina de Valencia	VALENCIA	
González Manchón, Consuelo	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Centro de Investigaciones Biológicas	MADRID	
Pérez Jurado, Luis	Universidad Pompeu Fabra	Facultad de Ciencias Experimentales y de la Salud	BARCELONA	
Ribes, Antonia	Hospital Clínic de Barcelona	Instituto de Bioquímica Clinica	BARCELONA	
Rodríguez de Córdoba, Santiago	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Centro de Investigaciones Biológicas	MADRID	
Rubio Zamora, Vicente	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Institituto de Biomedicina de Valencia	VALENCIA	
Salido, Eduardo	Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS)	Hospital de Canarias	SANTA CRUZ DE TENERIFE	
Sánchez Jiménez, Francisca	Universidad de Málaga	Facultad de Ciencias	MALAGA	
Sanz, Pascual	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Inst. de Biomedicina de Valencia	VALENCIA	
Satrústegui Gil Delgado, Jorgina	Universidad Autónoma de Madrid	Centro de Biología Molecular Severo Ochoa	MADRID	
Serratosa, José	Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz	Hospital Fundación Jiménez Díaz	MADRID	
Surrallés, Jordi	Universidad Autónoma de Barcelona	Facultad de Biociencias	BARCELONA	
Pérez González, Mª Belén	Universidad Autónoma de Madrid	Centro de Biología Molecular Severo Ochoa	MADRID	
Webb, Susan	Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	lospital de la Hospital de la Santa Creu i Sant Pau		
Fernández Piqueras, José	Universidad Autónoma de Madrid	Centro de Biología Molecular Severo Ochoa	MADRID	
Estévez Povedano, Raúl	Universitat de Barcelona	Facultad de Medicina	BARCELONA	
Giraldo Castellano, Pilar	Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud	Hospital Miguel Servet	ZARAGOZA	
Lapunzina Badía, Pablo Daniel	Servicio Madrileño de Salud	Hospital La Paz	MADRID	
∟ópez Trascasa, Margarita	Servicio Madrileño de Salud	Hospital La Paz	MADRID	
Millán Salvador, José María	Fundación para la Investigación del Hospital la Fe	Hospital de La Fe	VALENCIA	
Montoliú José, Lluis	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Centro Nacional de Biotecnología	MADRID	
Perona Abellón, Rosario	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols	MADRID	
Posada de la Paz, Manuel	Instituto de Salud Carlos III	Instituto de Investigación en Enfermedades Raras	MADRID	
Pujol Onofre, Aurora	Fundación IDIBELL	Hospital Duran y Reynals	BARCELONA	
Ruiz Pérez, Víctor Luis	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols	MADRID	
Varela Nieto, Isabel	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols	MADRID	
lla Sendra, Isabel	Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	BARCELONA	
Vilchez Padilla, Juan Jesús	Fundación para la Investigación del Hospital la Fe	Hospital de La Fe	VALENCIA	



# Presupuesto

INGRESOS	7.712.043,68
SUBVENCIÓN NOMINATIVA ISCIII	4.785.860,00
INGRESO NUEVOS GRUPOS	120.000,00
CONVENIOS Y CONTRATOS	478.412,25
FONDOS PROPIOS	2.327.771,43

GASTOS	6.091.722,71
GRUPO	3.332.325,72
PROGRAMAS INVESTIGACIÓN	892.384,20
FORMACIÓN	128.548,26
OFICINA TÉCNICA	220.000,00
DIRECCIÓN CIENTÍFICA Y COMITÉ DE DIRECCIÓN	50.141,46
COORDINACIÓN Y DIVULGACIÓN	99.318,77
CANON CONVENIO MARCO	69.582,22
JORNADA CIENTÍFICA	53.623,68
EPIDISEASE	4.328,18
PLATAFORMAS	269.506,30
P. COMPETITIVOS	971.963,92

# Personal

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

Categoría	Indefinido	Interinidad	Obra y servicio	Postdoctoral	Total general
Diplomado	1				1
Doctor	52	1	7	11	71
Licenciado	18	1	17		36
Técnico	16		3		19
TOTAL	87	2	27	11	127

### Actividades destacables

### **Proyectos**

Durante 2015 los proyectos activos han sido los siguientes:

#### **PROYECTOS NACIONALES**

### Agencia financiadora: Instituto de Salud Carlos III:

- Genetics and Disease Mechanisms in inherit peripheral neuropathies.
- Alteraciones mitocondriales en modelos celulares de la enfermedad de Parkinson (LRRK2 y Parkin): Potencial terapéutico de moduladores de la función mitocondrial.
- Traslational Research Experimental Medicine and Therapeutics on Charcot-Marie-Tooth Investigación traslacional y mecanismos de enfermedad en neuropatías periféricas hereditarias.
- Estudio de las vías implicadas en los trastornos del espectro autista: Consecuencias funcionales de las variantes genéticas y epigenéticas.
- Avances en la enfermedad de McArdle: Nuevas aproximaciones terapéuticas y desarrollo de un nuevo método diagnóstico no invasivo en pacientes.

# Agencia financiadora: Ministerio de Economía y Competitividad:

- Plataforma de apoyo a la internacionalizacion del CIBER-BBN/ER/RES.
- Regulación de la replicación del DNA mitocondrial en la patología humana: Importancia de la homeostasis del pool de dNTPs.

#### Otros:

- Generalitat Valenciana: 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.
- Fundació La Maratò TV3: Regenerative medicine for Fanconi anemia: generation of disease-free patient-specific iPS cells, and iPSC-derived hematopoietic progenitors and platelets.
- Fundación ARECES:
  - Generación de células iPS para estudio de enfermedades del neurodesarrollo: Autismo y Síndrome de Williams.

- Síndrome de Allan-Herndon-Dudley: Mecanismos moleculares y aproximación terapéutica en el modelo murino de la enfermedad.

Cabe destacar la participación del CIBERER en uno de los proyectos de excelencia interdisciplinares CIBER financiados por la AES. El proyecto liderado por el CIBER-BBN tiene por objetivo identificar mecanismos moleculares comunes entre diabetes y enfermedades neurodegenerativas.

#### PROYECTOS INTERNACIONALES UE

- European network and registry for homocystinurias and methylation defects (E-HOD).
- EUCERD Joint Action: working for rare diseases (EJA).
- Promoting Implementation of Recommendations on Policy, Information and Data for Rare Diseases (RD-ACTION).

### Transferencia

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

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

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



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

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

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

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

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

El CIBER participa desde el año 2014 en Epidisease (http://www.epidisease.com/es/) a la cual ha seguido apoyando en 2015. Epidisease es la primera Spin-off que surge del entorno CIBER. Esta empresa ofrece servicios basados en la epigenética para dar soluciones a las enfermedades humanas. Durante este año fue galardonada con una ayuda del programa VLC/Campus Start Up.

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

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

 En este periodo el CIEBER ha solicitado 3 patentes prioritarias y ha firmado 2 licencias.

### Actividades de difusión

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

#### EL CIBERER EN LOS MEDIOS DE COMUNICACIÓN:

Durante el periodo 2015 se enviaron 50 notas de prensa CIBER, 7 de ellas del CIBERER y 4 en colaboración entre varias áreas CIBER.

Fecha	Área Temática	Titular
12/01	VARIOS CIBER	El CIBER pone en marcha tres proyectos de excelencia interdisciplinares financiados con casi 2 millones de euros por la AES
02/02	VARIOS CIBER	Investigadores del CIBER identifican diversos factores de riesgo de sufrir cáncer
12/01	VARIOS CIBER	El CIBER acerca su investigación al público de la mano de la improvisación teatral en #ImproCiencia
02/02	VARIOS CIBER	Investigadores del CIBER identifican diversos factores de riesgo de sufrir cáncer
26/02	CIBERER	Investigadores y afectados exponen su colaboración en diversas enfermedades raras en una jornada en Valencia
14/04	CIBERER	La nueva plataforma Rare Commons une a investigadores y familias de pacientes para avanzar en el conocimiento de las enfermedades raras
22/04	CIBERER	Identifican en dos familias españolas un nuevo gen asociado a retinosis pigmentaria
18/05	CIBERER	Familias e investigadores se unen para avanzar en el conocimiento de la enfermedad de Menkes
31/08	CIBERER	Identifican una nueva posible causa genética de microftalmia
19/10	CIBERER	CIBERER pone en marcha un mapa interactivo de los proyectos de investigación sobre enfermedades raras en España
22/12	CIBERER	El grupo de referencia en enfermedades raras hematológicas que lidera el doctor Vicente Vicente se incorpora al CIBER



En este periodo se han registrado 1.141 apariciones en los medios de comunicación:

Total	1.141	147.455.800		
Prensa	107	11.405.000		
Internet	1.034	136.050.800		
CIBERER	NOTICIAS	AUDIENCIA		

#### **NUEVA WEB DEL CIBERER:**

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

http://www.ciberer.es/

#### **BOLETÍN CIBER**

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

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

#### **REDES SOCIALES**

Principales indicadores de la presencia del CIBERER en Twitter:

ACTUALIZACIONES		S SEGUIDORES SIGUIENDO		ENDO	KLOUT (ii valores ent	•	
ENERO	DICIEMBRE	ENERO	DICIEMBRE	ENERO	DICIEMBRE	ENERO	DICIEMBRE
2490	3001	2696	3800	187	198	55	52

#### MEMORIA ANUAL CIBERER

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

#### SEMANA DE LA CIENCIA CIBER #IMPROCIENCIA

El evento de divulgación #ImproCiencia, organizado por el CIBER en el marco de la Semana de la Ciencia de Madrid 2015, tuvo lugar el 3 de noviembre en la Sala Nave 73 de Madrid. El acto juntó ciencia e improvisación teatral para explicar de una manera lúdica la investigación biomédica que realiza el CIBER en sus ocho áreas temáticas. Durante el acto se intercalaron los juegos e improvisaciones con conexiones en directo con investigadores del CIBER. Cabe destacar, por parte del CIBERER, la participación de José Luis García, que explicó desde Valencia la primera spin-off del CIBER: Epidisease, que investiga sobre diagnósticos y terapias basados en la epigenética (los interruptores que controlan y modifican la expresión de nuestros genes).



### Producción científica

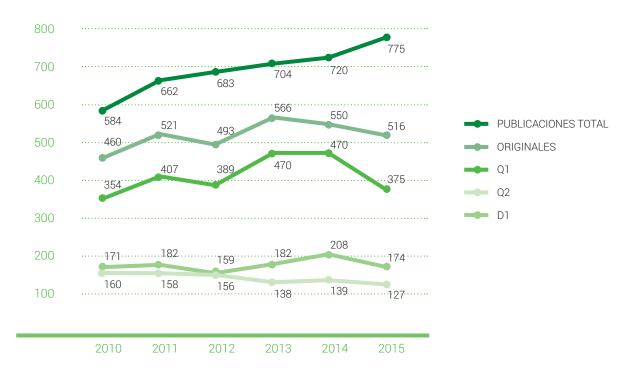
La evolución de las publicaciones CIBERER pueden apreciarse en los siguientes gráficos en los que se analizan los datos entre el año 2010 y 2015. También se detallan las publicaciones por grupo para el presente año, así como las colaboraciones interCIBER e intraCIBER.

### **Publicaciones:**

### Nº de publicaciones afiliadas 2015

Total publicaciones	516
Primer cuartil	375
Primer decil	174

### **EVOLUCIÓN DE PUBLICACIONES CIBERER 2010-2015**



### PUBLICACIONES MÁS RELEVANTES DEL CIBERER DURANTE 2015 SEGÚN FACTOR DE IMPACTO

Publicación	Factor Impacto
ZHENG HF, FORGETTA V, HSU YH, ESTRADA K, ROSELLO-DIEZ A, LEO PJ ET AL. Whole-genome sequencing identifies EN1 as a determinant of bone density and fracture. Nature. 2015 Oct 1;526(7571):112-7.	42.351
REDDY P, OCAMPO A, SUZUKI K, LUO J, BACMAN SR, WILLIAMS SL ET AL. Selective elimination of mitochondrial mutations in the germline by genome editing. Cell. 2015 Apr 23;161(3):459-69.	33.116
KUCHENBAECKER KB, RAMUS SJ, TYRER J, LEE A, SHEN HC, BEESLEY J ET AL. Identification of six new susceptibility loci for invasive epithelial ovarian cancer. Nat Genet. 2015 Feb;47(2):164-71.	29.648
SYRBE S, HEDRICH UB, RIESCH E, DJÉMIÉ T, MÜLLER S, MØLLER RS ET AL. De novo loss- or gain-of-function mutations in KCNA2 cause epileptic encephalopathy. Nat Genet. 2015 Apr;47(4):393-9.	29.648



Publicación	Factor Impacto
BAIXAULI F, ACÍN-PÉREZ R, VILLARROYA-BELTRÍ C, MAZZEO C, NUÑEZ-ANDRADE N, GABANDÉ-RODRIGUEZ E ET AL. Mittelbrunn M. Mitochondrial Respiration Controls Lysosomal Function during Inflammatory T Cell Responses.Cell Metab. 2015 Sep 1;22(3):485-98.	16.747
SEGUÍ N, MINA LB, LÁZARO C, SANZ-PAMPLONA R, PONS T, NAVARRO M ET AL. Germline Mutations in FAN1 Cause Hereditary Colorectal Cancer by Impairing DNA Repair.Gastroenterology. 2015 Sep;149(3):563-6.	13.926
CALVETE O, MARTINEZ P, GARCIA-PAVIA P, BENITEZ-BUELGA C, PAUMARD-HERNÁNDEZ B, FERNANDEZ V ET AL. A mutation in the POT1 gene is responsible for cardiac angiosarcoma in TP53-negative Li- Fraumeni-like families.Nat Commun. 2015 Sep 25;6:8383.	10.742
SEVILLA T, LUPO V, MARTÍNEZ-RUBIO D, SANCHO P, SIVERA R, CHUMILLAS MJ ET AL. Mutations in the MORC2 gene cause axonal Charcot-Marie-Tooth disease. Brain. 2016 Jan;139(Pt 1):62-72.	10.226
PANZA E, ESCAMILLA-HONRUBIA JM, MARCO-MARÍN C, GOUGEARD N, DE MICHELE G, MORRA VB, LIGUORI R ET AL. ALDH18A1 gene mutations cause dominant spastic paraplegia SPG9: loss of function effect and plausibility of a dominant negative mechanism. Brain. 2016 Jan;139(Pt 1):e3.	10.226
RECALDE S, TORTAJADA A, SUBIAS M, ANTER J, BLASCO M, MARANTA R, ET AL. Molecular Basis of Factor H R1210C Association with Ocular and Renal Diseases. J Am Soc Nephrol. 2016 May;27(5):1305-11.	9.466

### **PUBLICACIONES 2015**

PUBLICACIONES 2015			
Total	1D	1Q	
7	2	5	
6	2	2	
14	1	6	
13	2	13	
2	1	2	
46	18	36	
6	-	3	
4	2	2	
6	3	5	
8	2	6	
22	9	19	
4	-	-	
3	1	3	
4	1	2	
6	3	3	
14	7	10	
6	2	3	
2	-	1	
27	10	20	
13	4	10	
3	1	3	
7	3	4	
5	1	3	
	Total  7  6  14  13  2  46  6  4  6  8  22  4  3  4  6  14  6  14  6  2  27  13  3  7	Total     1D       7     2       6     2       14     1       13     2       2     1       46     18       6     -       4     2       6     3       8     2       22     9       4     -       3     1       4     1       6     3       14     7       6     2       2     -       27     10       13     4       3     1       7     3	



### **PUBLICACIONES 2015**

Grupo - Nombre IP	Total	1D	1Q
(U724) - Martínez Frías, María Luisa	6	1	3
(U726) - Milá, Montserrat	19	7	14
(U727) - Montoya Villarroya, Julio	4	1	1
(U728) - Moreno Pelayo, Miguel Ángel	3	2	3
(U729) - Navas, Plácido	19	8	13
(U730) - Nunes, Virginia	1	-	1
(U732) - Palau Martínez, Francesc	6	2	4
(U733) - Pallardó Calatayud, Federico	2	-	2
(U734) - González Manchón, Consuelo	6	-	6
(U735) - Pérez Jurado, Luis	7	2	5
(U737) - Ribes, Antonia	4	1	1
(U738) - Rodríguez de Córdoba, Santiago	9	2	2
(U739) - Rubio Zamora, Vicente	2	1	1
(U741) - Sánchez Jiménez, Francisca	5	2	5
(U742) - Sanz, Pascual	5	1	3
(U743) - Satrústegui Gil Delgado, Jorgina	2	1	1
(U744) - Serratosa, José	3		1
(U745) - Surrallés, Jordi	3	1	2
(U746) - Pérez González, María Belén	9	-	4
(U747) - Webb, Susan	11	-	2
(U748) - Díaz Nido, Javier	3	1	2
(U749) - Fernández Piqueras, José	1	1	1
(U750) - Estévez Povedano, Raúl	3	2	3
(U751) - Giménez Martín, Cecilio	2	1	2
(U752) - Giraldo Castellano, Pilar	5	-	4
(U753) - Lapunzina Badía, Pablo Daniel	16	3	8
(U754) - López Trascasa, Margarita	7	1	3
(U755) - Millán Salvador, José María	2	1	1
(U756) - Montoliú José, Lluis	6	4	4
(U757) - Perona Abellón, Rosario	1	-	1
(U758) - Posada de la Paz, Manuel	7	2	5
(U759) - Pujol Onofre, Aurora	4	2	4
(U760) - Ruiz Pérez, Víctor Luis	1	-	1
(U761) - Varela Nieto, Isabel	10	3	8
(U762) - Illa Sendra, Isabel	4	2	4
(U763) - Vilchez Padilla, Juan Jesús	2	-	1

### **COLABORACIONES:**

Nº de publicaciones intraCIBER 2015: **88** Nº de publicaciones interCIBER 2015: **87** 





### Medicina Genética

El programa de Medicina Genética sigue liderando la puesta en marcha de la implementación de la Next Generation Sequencing (NGS) y otras aplicaciones ómicas a la práctica diagnóstica de los hospitales. Esto nos sigue permitiendo descubrir nuevos genes involucrados en Enfermedades Raras (ER) y un ejemplo de ello son los descubrimientos como las mutaciones en XPR1 que causan calcificaciones cerebrales familiares asociadas con alteraciones de la exportación de fosfatos, publicada en por el grupo del Dr. Carracedo (U711).( Legati A, et al Nat Genet. 2015 Jun;47(6):579-81), y los trabajos sobre epilepsias del grupo del Dr. Serratosa (U744) con las mutaciones en KCNA2 y SLC13A5 que causan encefalopatía epilética. (Brain. 2015 Nov;138(Pt 11): 3238-50 y **Nat Genet**. 2015 Apr;47(4):393-9).

Por otra parte se ha publicado el primer catálogo de la variación genética de la población española sana. Trabajo realizado conjuntamente por el grupo del Dr. Dopazo (U715) y el Dr. Antiñolo (U702). Dopazo et al, *Mol Biol Evol*.2016 Jan 13.

Otro objetivo del programa es dar apoyo a la investigación pre-clínica sobre epilepsias raras y enfermedades relacionadas, entre ellas la enfermedad de Lafora. Destacamos los trabajos publicados por el grupo del Dr. Giménez (U751) sobre los aspectos moleculares de los transportadores de glicina 1 y 2 y su implicación en la Hiperekplexia hereditaria. (Neuropharmacology. 2015 Feb;89:245-54 y **J Biol Chem**. 2015 Jan 23;290(4):2150-65), y el trabajo del grupo del Dr. Sanz (U742) sobre los mecanismos estructurales de la función de la laforina implicados en la enfermedad de Lafora (Mol Cell. 2015 Jan 22;57(2):261-72).Otro hito del grupo del Dr. Sanz ha sido la solicitud de patente con ref: P201531786 para el tratamiento y prevención de enfermedades o trastornos regulados por AMPK, como es la enfermedad de Lafora.

El programa por otra parte, potencia el estudio fisiopatológico para su aplicación terapéutica y diagnóstica en patologías raras vasculares y mediadas por el complemento. En esta línea de trabajo se pueden destacar los estudios sobre enfermedades mediadas por el complemento de los grupos del Dr. Rodríguez de Córdoba (U738) describiendo una nueva relación del gen hibrido CFHR1/CFH con el síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) (*J Am Soc Nephrol*. 2015 Jan; 26(1):209-19), y los trabajos en colaboración con la Dra. López Trascasa (U754) para haplotipos de riesgo (*Mol Immunol*. 2015 Oct;67(2 Pt B):276-86).

Otro hallazgos en esta línea son los trabajos sobre Telangiectasia hereditaria hemorrágica (HHT) del grupo del Dr. Bernabeu (U707), donde se ha postulado la implicación de endoglina en la adhesión celular mediada por integrinas, como mecanismo patogénico en HHT (*Cell Mol Life Sci.* 2015 Dec 8) y se ha obtenido la designación de medicamento huérfano por parte de la Agencia Europea del Medicamento del acetato de bazedoxifeno.

La Dra. González Manchón (U734) por su parte ha completado la caracterización fenotípica de un modelo de ratón con ablación de podocalicina (Podxl) en el endotelio vascular que representa una excelente herramienta para el estudio de en fermedades que cursan con aumento de la permeabilidad vascular, entre ellas las vasculitis sistémicas.

### Medicina Metabólica Hereditaria

Durante 2015 los 12 grupos que componen el Programa han obtenido resultados científicos relevantes y han puesto numerosas acciones estratégicas en marcha para abordar ER cuyo aspecto fundamental es la alteración de la homeostasis causada por mutaciones en genes relacionados con el metabolismo intermediario.

En primer lugar, tenemos los resultados sobre nuevos genes y aplicaciones para la mejora diagnóstica de este grupo de enfermedades- Podemos destacar el descubrimiento de mutaciones en el gen ALDH18A1 que causan enfermedades hereditarias dominantes o recesivas según cuál sea la lesión del gen, trabajo llevado a cabo por el grupo del Dr. Rubio (U739).

La identificación por parte del grupo de la Dra. Ribes (U737) de un nuevo biomarcador (Cholestane-3ß,5a, 6ß-triol) para la enfermedad de Niemann-Pick tipo C, xantomatosis cerebrotendinosa y deficiencia de lipasa ácida lisosomal, y la implementación por el grupo de la Dra. Giraldo (U752) de la determinación enzimática en gota de sangre seca para el screening del déficit de Lipasa ácida lisosomal (LAL) y el biomarcador Quitotriosidasa.

Por otra parte, se ha realizado un trabajo cooperativo entre varias unidades del Programa para la elaboración de guías y recomendaciones para mejorar el cribado neonatal de homocistinurias y aciduria metilmalónica, dentro del grupo "Newborn screening working group" en el marco del proyecto europeo E-HOD (European Network and Registry for Homocystinurias and Methylation Disorders),

El programa ha desarrollado nuevos modelos de enfermedad para conocer las bases fisiopatológicas de estas enfermedades. Por ejemplo, el grupo del Dr. Grinberg (U720) ha finalizado un modelo neuronal mediante células iPS para la enfermedad de Sanfilippo C y llevó a cabo con éxito el tratamiento de fibroblastos usando RNA de interferencia. El grupo del Dr. Palacín (U731) en colaboración con el Dr. Artuch (U703·) ha progresado en el fenotipado del primer modelo animal de lisinuria con intolerancia a proteínas (LPI).

En cuanto a los avances sobre aspectos moleculares de estas enfermedades, destacamos la determinación de la estructura de la CPS1 humana, cuyos fallos producen hiperamoniemia congénita y la caracterización de los efectos de las mutaciones clínicas del dominio regulador de la CPS1 por parte del grupo del Dr. Rubio (U739). En el contexto de la enfermedad MLC el grupo del Dr. Estévez (U750) en colaboración con el de la Dra. Nunes (U730) han avanzado en la comprensión de la relación estructura-función de GlialCAM y la modulación de las propiedades funcionales del canal de cloruro CIC-2.

Por último, nos gustaría destacar los hitos en los aspectos terapéuticos y clínicos de estas enfermedades como la identificación de nuevas dianas terapéuticas como los controladores de la biogénesis mitocondrial (eje Sirt1/PGC-1/PPAR) y el flujo autofágico (vía mTOR) en adrenoleucodistrofia (Dra. Pujol U759). O el estudio del grupo del Dr. Salido (U740) sobre la seguridad y eficacia de una estrategia de reducción de substrato en las hiperoxalurias primarias mediante inhibición de la glicolato oxidasa con dos aproximaciones: siRNA y pequeñas moléculas.



# Medicina Mitocondrial y Neuromuscular

2015 fue un año que implicó varios cambios estructurales fundamentalmente derivados del traslado de dos nuevos grupos desde el CIBER de Enfermedades Neurodegenerativas en 2014, grupos liderados por la Dra. Isabel Illa y el Dr. Vilchez respectivamente, que se incorporaron a al que pasó a denominarse Programa de Medicina Mitocondrial y Neuromuscular. Así como por la salida del CIBERER de un grupo de este programa, y de la inclusión de otro a través la convocatoria correspondiente de la Acción Estratégica de Salud (AES) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), liderado por el Dr. Josep Dalmau, cuya incorporación real será efectiva en 2016.

Los 12 grupos que componen el Programa han obtenido importantes resultados científicos, de difusión y de colaboración con asociaciones de pacientes, tanto de manera independiente, como en colaboración con otros grupos del CIBERER, ya sea del propio programa o de otros programas

A nivel científico cabe destacar los avances en relación al abordaje de enfermedades que tienen como diana fisiopatológica la mitocondria y afectan al balance bioenergético del individuo, a través del estudio de la comunicación genoma-mitocondria y de la fisiopatología y mecanismos de enfermedad en modelos celulares e iPSC, de la promoción de la investigación traslacional en las enfermedades neuromusculares y de la investigación terapéutica desde el desarrollo de modelos de animales a la preclínica, biomarcadores, especialmente en patologías neuromusculares. Las publicaciones y proyectos de investigación más importantes de los grupos quedan recogidos en la ficha específica de cada uno de los grupos incluida en esta memoria.

Respecto a la colaboración cabe destacar que el PdI durante el 2015 participó en 4 proyectos de la Convocatoria ACCI: Acciones Complementarias y Cooperativas Intramurales, 4 de ellos que finalizaron en 2015 y los 4 restantes fueron concedidos en la Convocatoria de 2015, destacando que tres de ellos estaban coordinados por grupos del Programa. En 2015 9 de los 12 grupos participaron en un ACCI.

Se celebró el 15 de diciembre en el Hospital 12 de Octubre de Madrid su 3ª Reunión Científica Anual, donde se pusieron en común los trabajos realizados, enfocados en estudios de la disfunción y fisiopatogenia mitocondrial en modelos de enfermedad, así como en aspectos de identificación genético-molecular (NGS), biomarcadores y aproximaciones terapéuticas en patología mitocondrial y neuromuscular. Además los grupos ya se habían reunido previamente en el marco de la Reunión Anual del CIBERER.

En 2015 concluyó el proyecto financiado por el IS-CIII en el marco del IRDiRC "Translational Research Experimental Medicine and Therapeutics on Charcot-Marie-Tooth Disease" que comenzó en 2012 y en el cual participan 12 grupos de investigación de referencia, 6 de ellos pertenecientes al CIBERER y en concreto 4 a este programa.

En cuanto a la aportación trasversal al CIBERER en su conjunto, destaca la coordinación por parte de la U713 liderada por el Dr. José Manuel Cuezva, de la Plataforma de fenotipado del metabolismo energético PROTEOMAB.

Los grupos del programa también han colaborado con asociaciones de pacientes, tales como AEPMI (Asociación de Enfermos de Patologías Mitocondriales) o ASEM (Federación Española de Enfermedades Neuromusculares).

# Medicina Pediátrica y del Desarrollo

A continuación se resumen las principales actividades y resultados ligados a los objetivos definidos en el Plan de Acción 2015:

### Fomentar el desarrollo de herramientas de diagnóstico genómico para las enfermedades de interés del programa:

- La identificación de mutaciones en JMJD1C que contribuyen al desarrollo del síndrome de Rett, discapacidad intelectual y/o autismo. En esta investigación han colaborado las unidades de la Dra. Milà (U726) y el Dr. Pérez Jurado (U735).
- La caracterización en los autosomas humanos de grandes mosaicismos genéticos estructurales Am J Hum Genet. 2015 Mar 5; 96(3):487-97.y los estudios integrados de genoma completo y transcriptoma en enfermeades del espectro autista Mol Autism. 2015 Apr 15; 6:21 por parte de la U735, y el amplio estudio sobre las causas genéticas de la discapacidad intelectual del grupo vinculado de la Dra. Tejada Hum Mutat. 2015 Dec;36(12):1197-204.
- Las aproximaciones moculares para el diagnostico de los síndromes Beckwith-Wiedemann y Silver-Russell por parte del Dr. Lapunzina, U753, Eur J Hum Genet. 2015 Oct 28.
- El descubrimiento de mutaciones en el gen WDR35 que causan una forma diferenciada del síndrome de Ellis-van Creveld por parte de los grupos U760 y U753. Hum Mol Genet. 2015 Jul 15;24(14):4126-37.
- La identificación del gen TWIST2 como causante de los síndromes de Barber-Say y Abléfaron-Macrostomía, por parte de los grupos U724 de la Dra. Martínez Frías.

Liderar la investigación del CIBERER en terapias innovadoras, con especial énfasis en la terapia génica y fetal con el trabajo de la Dra. Fillat (U716) sobre el desarrollo de nuevos adenovirus controlados por miRNA para el desarrollo de nuevas terapias génicas. *Oncotarget*. 2015 Mar 20; 6(8).

# Potenciar la investigación clínica gracias a la colaboración estrecha con los hospitales de referencia nacionales:

Para fomentar la colaboración con expertos de todo el país e internacionales se han organizado numerosos workshops y jornadas especializadas, como la primera Jornada Científica de la Asociación 11q en España el pasado 11 de julio y las primeras Jornadas del Síndrome de Beckwith-Wiedemann que reúnen a familiares, afectados y profesionales sanitarios y que han tenido lugar en el Hospital La Paz. También se celebraron la jornada sobre afectados de 22q11 y profesionales, el encuentro con los familiares de afectados por el síndrome 5p-, la 2nd *International Conference of FMR1 premutation*, y las jornadas sobre dismorfología de primavera y otoño.

# Desarrollar herramientas para la investigación epidemiológica en enfermedades raras:

Destacamos el Registro Nacional de Enfermedades Raras del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), que está coordinado y dirigido por el grupo del Dr. Posada (U758) y la actividad del ECEMC (Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas) como la de los Servicios de Información Telefónica SITTE y SITE (ambos en relación con riesgos para el desarrollo prenatal), liderado por la Dra. Martínez Frías (U724).



## Patología Neurosensorial

Durante 2015 los 7 grupos que componen el Programa han obtenido importantes resultados científicos, de difusión y de colaboración con asociaciones de pacientes, tanto de manera independiente, como en colaboración con otros grupos del CIBERER, ya sea del propio programa o de otros programas

A nivel científico cabe destacar el desarrollo de modelos celulares y animales de ER, orientados sobre todo hacia el liderazgo en la investigación preclínica de las ER neurosensoriales, así como al desarrollo de herramientas diagnósticas genómicas y el descubrimiento de nuevos genes. Las publicaciones y proyectos de investigación más importantes de los grupos quedan recogidos en la ficha específica de cada uno de los grupos incluida en esta memoria.

A nivel de colaboración cabe destacar que el programa participó en 7 proyectos de la Convocatoria ACCI, 3 de ellos que finalizaron en 2015 y los 4 restantes fueron concedidos en la Convocatoria de 2015. En 2015 todos los grupos participan en al menos un ACCI y varios de ellos están participando incluso en 3.

Merece una mención especial, el hecho que los 7 grupos del Programa están participando en un proyecto intramural: MODCELANI\_CRISPR Nuevos modelos animales de enfermedades raras neurosensoriales generados mediante la tecnología CRISPR-Cas9. Este proyecto se gestó en la reunión del programa celebrada en el marco de la Reunión Anual del CIBERER en El Escorial este mismo año, en la que se acordó presentar un proyecto conjunto en el que participaran las 7 unidades del programa, de forma que se afianzara el posicionamiento estratégico y las colaboraciones existentes entre todos los grupos que forman parte de él.

El programa celebró su 5ª Reunión Científica Anual, durante los días 26 y 27 en el Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC), además de la que tuvo lugar en el marco de la Reunión Anual del CIBERER, anteriormente mencionada.

Por su parte los grupos del programa organizaron 5 eventos científicos con financiación CIBERER, entre los que destacan dos Simposios Internacionales; Hereditary Hearing Impairment: from diagnosis to therapy (Fundación Ramón Areces, 5 y 6 de marzo, Madrid) y Understanding human disease: New tools for new challenges (Universitat de Barcelona, 23 de noviembre, Barcelona). Así como otros tantos eventos científicos con financiación propia en los que había una clara visibilidad de su pertenencia al CIBERER.

En relación al ámbito de formación, dos grupos del programa han organizado sendos cursos CI-BERER, uno sobre fenotipado de animales (organizado desde la Plataforma SEFALER, cuya coordinación corre de una de la unidad U761 y de la que también forma parte la U756) y otro sobre modelos alternativos al ratón.

Los grupos del programa también han colaborado con asociaciones de pacientes, tales como ASANOL (Asociación sobre la Atrofia del Nervio Óptico de Leber), ALBA (Asociación de personas con Albinismo) o FIAPAS (Confederación Española de Familias de Personas Sordas).

También se ha firmado un convenio de colaboración, impulsado desde el programa, entre el CIBERER y la Red Temática de Investigación Cooperativa de Enfermedades Oculares "Oftared".



### Medicina Endocrina

Durante 2015 el programa de Medicina Endocrina se vio claramente reforzado por la entrada de tres Grupos Clínicos Vinculados:

- · Irene Halperin Ravinovich del Servicio de Endocrinología y Nutrición en el Hospital Clínic de Barcelona
- · Antonio Picó Alfonso del Servicio de Endocrinología y Nutrición en el Hospital General Universitario de Alicante
- · Manuel Puig Domingo del Servicio de Endocrinología y Nutrición en el Hospital Universitario Germans Trías i Pujol de Badalona

Este Programa de Investigación conformado por tan solo tres grupos de investigación de pleno derecho y un cuarto grupo asociado, adolecía de falta de masa crítica para emprender algunas acciones. Con esta entrada se ha podido poner en marcha por ejemplo el proyecto financiado por CIBERER dentro de su convocatoria de Proyectos de Investigación Traslacional: "Adenomas corticotropos silentes: ¿Constituyen un subtipo de adenoma hipofisiario no funcionantes de comportamiento clínico más agresivo?" Este proyecto constituye un esfuerzo transversal de todos los grupos implicados en la investigación de este tipo de patologías, reuniendo a los mejores grupos nacionales quienes pondrán en común sus colecciones de casos clínicos para revisar la clasificación de este tipo de adenomas.

Desde el Programa de Endocrina se organizó el "Simposio Internacional sobre Enfermedades Raras Endocrinas, de la Investigación al Manejo Clínico" patrocinado por la Fundación Ramón Areces y el propio CIBERER. Este Simposio fue liderado por las doctoras Webb y Resmini (U747). Sirviendo de encuentro para la actualización y discusión sobre enfermedades raras hipofisarias, las tiroideas, las diabetes monogénicas y las enfermedades raras del desarrollo sexual desde las causas hasta el manejo clínico. Participaron los Dres. Bernal (U708), Castaño (U725A) y Audí (U712). Por otra parte, coordinado por la U712 a través de la Dra. Audí, se celebró el XV encuentro de GrApSIA en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, asociación que da apoyo a jóvenes y adultos con síndrome de insensibilidad a los andrógenos (SIA) y otros síndromes relacionados.





# Cáncer Hereditario, Enfermedades Hematológicas y Dermatológicas \_

2015 ha sido un año en el que diversos grupos de este programa han seguido liderando el desarrollo de nuevas terapias a través de ensayos clínicos de terapia génica. Destaca la labor coordinada por la U710 de Dr. Bueren en colaboración con otras unidades CIBERER, y con Grupos Clínicos Vinculados (Hospitales Niño Jesús y Vall d' Hebrón) así como con la Fundación Jiménez Díaz, con quien se constituyó la Unidad Mixta de Terapias Avanzadas. Además de la primera Sala GMP Nacional aprobada por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios para el desarrollo de protocolos de terapia génica con células madre hematopoyéticas. Esta labor ha situado al grupo entre los líderes mundiales de los proyectos de terapia génica en enfermedades raras que afectan a células sanguíneas.

Como proyecto colaborativo, financiado desde CI-BERER en su convocatoria de Proyectos de Investigación Traslacional destaca el emprendido bajo la coordinación del Dr. Sevilla (GCV19) "Nuevos abordajes diagnósticos de los síndromes hereditarios con fallo de médula ósea para su tratamiento con terapias innovadoras", proyecto en el que participan diversos grupos como la U710 del Dr. Bueren; la U745 del Dr. Surrallés, la U753 del Dr. Lapunzina, la U757 de la Dra. Perona; el GCV16 de la Dra. Badell, el GCV17 de la Dra. Beléndez y el GCV18 del Dr. Catalá. Este proyecto permitirá la integración de la información clínica de los casos dentro del mismo registro clínico ya desarrollado para la anemia de Fanconi. Se ha liderado por otra parte una propuesta de proyecto intramural que se pondrá en marcha en 2016: "Drug repurposing in Fanconi anemia" que implica a los grupos U710 y U745.

Además de los trabajos emprendidos en forma de ensayo clínico para el tratamiento por terapia génica de la anemia de Fanconi, destacan los avances en la terapia del déficit de piruvato quinasa mediante edición génica en progenitores hematopoyéticos. Consiguiendo para ambas patologías establecer avances ciertos para la transferencia al sector productivo.

Dentro de la misma línea de terapias avanzadas podemos destacar los avances desde la U757 en la terapia de rescate de actividad telomerasa y la mejora genética de los productos como nanoparticulas y vectores de terapia génica para el tratamiento de enfermedades con acortamiento de telómeros.

Por último se han hecho nuevos descubrimientos de genes asociados a patologías raras como es el del gen el gen MDH2 como causante de Paraganglioma familiar (U706) y se ha seguido avanzando en la descripción de la imbricación de los síndromes de inestabilidad genética como ala anemia de Fanconi y diversos tipos de cáncer, como el de mama y el de colon hereditario.





# Programa de Formación

El Programa de Formación CIBERER ha desarrollado sus actuaciones fundamentales en 2015 en tres líneas generales:

- Cursos: Organización y convocatorias de ayudas para la asistencia.
- · Ayudas a la movilidad.
- Ayudas predoctorales 2014-15.

# Cursos: Organización y convocatorias de ayudas para la asistencia

Curso de Genética y Genómica Médica Aplicada, 9 al 13 de marzo de 2015. EUROFORUM, San Lorenzo de El Escorial, Madrid. Coordinado por los Dres. Lapunzina (U753) y Pérez-Jurado (U735). Este curso internacional organizado por CIBERER permitió el encuentro de expertos en genética clínica de 7 países de Hispanoamérica, entre docentes y alumnos y la discusión de cómo aplicar a la genética clínica las nuevas metodologías diagnósticas.

MDA course on Next Generation Sequencing Data Analysis, 28 al 30 de septiembre de 2015, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia. Curso CIBERER organizado desde la plataforma de BER (U715). Permitió la formación en métodos de filtrado de variantes genéticas y de interpretación de su significación en cuanto a potenciales causantes de patología para 20 investigadores.

Curso de Formación CIBERER en Fenotipado de Modelos Animales, 16-20 de noviembre de 2015, Facultad de Veterinaria UCM-Hospital Clínico Veterinario UCM, Madrid. Organizado desde la plataforma SEFALER de CIBERER y coordinado por las Dras. Varela y Murillo (U761). Facilitó la formación práctica con diversos modelos, principalmente murinos, conocimiento fundamental para la caracterización de fisiopatología de las ER y la evaluación de terapias en modelos de enfermedad.

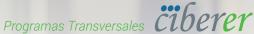
Curso sobre ensayos funcionales en modelos alternativos al ratón en Investigación Biomédica, 28 al 30 de octubre de 2015, Hospital Ramón y Cajal-IRY-CIS, Madrid. Primera edición de este curso organizado por CIBERER desde la U728 de los Dres. Moreno y Morín. La disponibilidad de una ingente información genética contrasta con la dificultad de validar la significación clínica de nuevas variantes, por ello es cada vez más necesario conocer el manejo de modelos alternativos para este proceso.

### Ayudas a la movilidad

CIBERER en 2015 siguió con su programa de movilidad para fomentar la formación de los investigadores y la colaboración entre los grupos de la red. En concreto en 2015 se pudieron establecer 14 concesiones de ayuda a la movilidad, 11 de ellas intramurales, una a un Grupo Clínico Vinculado y 2 de carácter internacional.

### Ayudas predoctorales 2014-15

Las ayudas predoctorales CIBERER son una herramienta específica para atraer a recién licenciados a los grupos CIBERER. En 2015 no se pudo lanzar una convocatoria. Por otra parte se finalizó la convocatoria 2014 de la cual hubo 13 beneficiarios, 9 de ellos permanecieron en los grupos de investigación tras finalizar esta financiación.



# Programa de Aplicación del Conocimiento

Las acciones cooperativas y complementarias intramurales (ACCI) son proyectos de investigación intramurales competitivos colaborativos financiados con fondos propios del CIBERER. El objeto es fomentar la investigación cooperativa sobre las ER, y así poder aumentar el conocimiento, la capacidad técnica, el desarrollo diagnóstico o los avances terapéuticos. Los proyectos concedidos en 2015 que empezaran en 2016 son los siguientes:

Título	IP	Unidad Coord.	Unidades Participantes	Programa
Nuevos modelos animales de enfermedades raras neurosensoriales generados mediante la tecnología CRISPR-Cas9	Montoliu José, Lluis	756	704, 709, 718, 728, 755, 761	Patología Neurosensorial
Diagnóstico genético y posible tratamiento del albinismo	Carracedo Álvarez, Ángel	711	704, 756	Medicina Genética
Biomarcadores Diagnósticos de Enfermedades Mitocondriales que afectan al Sistema OXPHOS	Martín Casanueva, Miguel Ángel	723	701, 713	Medicina Mitocondrial y Neuromuscular
Mecanismos patogénicos en enfermedades raras y comunes asociadas con desregulación del complemento	Rodríguez de Córdoba, Santiago	738	709, 754	Medicina Genética
Desarrollo de una plataforma para el diagnóstico por secuenciación de nueva generación	Dopazo Blázquez, Joaquín	715	702, 704, 728, 735, 746, 753, 755	Medicina Genética
El paisaje entre el Fenotipo y el Genotipo en Enfermedades Neurológicas del Desarrollo: Validación de un Modelo de Biología Funcional Clínica [NeuroPaisaje]	Palau Francesc, Martínez	732	703, G19CIBERSAM	Medicina Mitocondrial y Neuromuscular
Análisis de una nueva función de endoglina en adhesión celular y su relevancia en la fisiopatología de la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria	Bernabéu Quirante, Carmelo	707	734, +externo	Medicina Genética
Treatment of mitochondrial diseases with NAD+ precursors	Navas Llobet, Plácido	729	717, 727, +externo	Medicina Mitocondrial y Neuromuscular
Drug repurposing in Fanconi anemia	Surrallés Calonge, Jordi	745	710, +externo	Cáncer Hereditario, Enfermedades Hematológicas y Dermatológicas
Desarrollo y caracterización inicial de modelos animales del síndrome de Bartter	Estévez Povedano, Raúl	750	730	Medicina Metabólica Hereditaria
Implementación de la secuenciación masiva en el estudio de Miopatías Congénitas y Síndromes Miasténicos congénitos: un modelo de investigación traslacional en enfermedades raras.	Gallano Petit, Pia	705	711, 732, GCV01, GCV02, GCV03, GCV04	Medicina Mitocondrial y Neuromuscular



### Traslación

Se afianzaron las colaboraciones con los 20 Grupos Clínicos Vinculados (GCV), distribuidos en 9 Comunidades Autónomas y 16 hospitales del Sistema Nacional de Salud (SNS). Con objeto de fomentar la traslación en el CIBERER se lanzó una Convocatoria de Proyectos de Investigación Traslacional en la cual participaron conjuntamente GCV y unidades CIBERER. Se presentaron 10 expresiones de interés y se financiaron 2 proyectos.

CIBERER apoyó la elaboración de guías de práctica clínica a través de diversas acciones, tales como; Grupo Español de Trabajo sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos (GT-CSGP), coordinado por el Dr. Martínez-González-U753, que además de presentar su nueva web (http://www.csgpgrupo.org/), publicó una nueva guía sobre el Complejo Esclerosis Tuberosa (CET). Otro ejemplo ha sido la colaboración del CIBERER en las Guías de buena práctica clínica en las Enfermedades de Impronta, que incluyen capítulos dedicados a diversas patologías de este grupo de ER. Estas guías han sido editadas por los Dres. Pérez de Nanclares y Lapunzina-U753.

CIBERER ha continuado su actividad de asesoría y dinamización en la designación de fármacos huérfanos que parte de sus grupos de investigación como por ejemplo. Como ejemplo en 2015 se ha trabajado en una nueva solicitud de designación a la EMA, para la adrenoleucodistrofia con los Dres. Pujol-U759 y Knecht-U721.

Por otra parte, CIBERER continúa participando en la "Estrategia de Enfermedades Raras del SNS", cuyo coordinador científico es el Dr. Palau. El Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, presentó oficialmente en 2015 las 8 Buenas Prácticas del SNS en ER, 4 de las cuales pertenecían a grupos CIBERER.

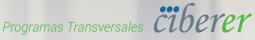
Destaca la puesta en marcha de la nueva Acción Conjunta sobre Enfermedades Raras (RD Action) cofinanciada por el Programa de Salud de la Unión Europea (UE), en la que están involucrados todos los estados miembros de la UE, de la que CIBERER es miembro. Esta Joint Action tiene por objetivo dar continuidad a Orphanet y EUCERD Joint Action.

Por último, se continua apoyando diversos registros de pacientes para la investigación clínica, tales como: Registro Estatal de ER, Base de Datos de Anemia de Fanconi, E-IMD European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases, E-HOD European network and registry for homocystinurias and methylation defects, NMD-ES Registro Español de Enfermedades Neuromusculares, Registro aHUS/C3G, Registro de glucogenosis tipo V, entre otros.

### Transferencia

Durante 2015 se han solicitado 4 patentes, 3 de ellas europeas:

- Kit y método para el diagnóstico y pronóstico de escoliosis desarrollado por la U733 en colaboración con la SPIN-OFF CIBER Epidisease S.R.L. (EP15382319).
- Una serie de compuestos espiranicos derivados de oxindol-pirazolo [3,4-b] piridinona y sus usos terapéuticos desarrollado por el grupo del Dr. Sanz - U742 (P201531786).
- Utilización de nucleosidos en el tratamiento de enfermedades mitocondriales desarrollado por el grupo del Dr. Martí - U701 (EP15170825).
- Uso de células pluripotentes inducidas (iPSCs) derivadas de PBMCs desarrollado por el equipo del Dr. Segovia - U710 (EP15382545 5).



# Programa de Internacionalización

El pasado 11 de mayo de 2015 nace el programa de apoyo a la internacionalización de CIBER. Este surge como una iniciativa conjunta de las áreas de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Enfermedades Raras (CIBERER) y Enfermedades Respiratorias (CIBERES), del Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER), con el fin de reforzar y coordinar los esfuerzos destinados a promover la participación de sus investigadores en los programas europeos y de crear una estructura común para impulsar la internacionalización y liderazgo de la investigación y la innovación en estas tres áreas temáticas.

Durante estos 6 primeros meses de andadura la plataforma ha centrado sus actividades en establecer una relación de confianza con los grupos de investigación empezando por la realización de entrevistas bilaterales con los grupos y los responsables de área para conocer de primera mano la investigación realizada y el potencial para la internacionalización de los grupos CIBER. La plataforma también ha realizado perfiles de capacidades específicas de área para disponer de un documento sencillo y completo que sirva como carta de presentación actividades de investigación realizadas en CIBER con el fin de utilizarlo en los distintos eventos de búsqueda de socios. En esta misma línea se ha completado el registro de CIBER en las distintas herramientas para la búsqueda de socios que existen (Cordis, IMI...).

En el campo de mejora de la visibilidad de CIBER a nivel internacional, CIBER ha realizado una intensa labor mediante la asistencia a más de 16 eventos (incluyendo jornadas, infodays y eventos de búsqueda de socios). Uno de los mayores logros dentro de este campo lo constituye la invitación a CIBER por parte del CDTI a formar parte de Curso de especialización de gestores CDTI-SOST (CDTI, Bruselas, BE), un curso destinado a reforzar la presencia internacional de las entidades invitadas mejorando sustancialmente su red de contactos a nivel internacional y el conocimiento sobre los programas H2020. La plataforma, también ha puesto un especial énfasis en el establecimiento de una relación fluida con los distintos representantes nacionales, puntos nacionales de contacto mediante reuniones específicas, sirviendo como punto de contacto a nivel institucional.

Adicionalmente la plataforma ha realizado charlas de concienciación de la relevancia de la internacionalización con motivo de las jornadas de área. El éxito de estas jornadas se ve reflejado en un aumento considerable del número de consultas de los investigadores (20 consultas específicas, 6 peticiones de soporte a la presentación y, 6 peticiones para la búsqueda de socios, y 6 peticiones de valoración de propuestas de investigación) que ya ven a la plataforma como una herramienta eficaz de ayuda y un lugar de referencia para la resolución de dudas relacionadas con programas internacionales.

En el campo de soporte a la presentación de propuestas, la plataforma ha elaborado material específico de soporte a la escritura y gestión de propuestas. Así durante este año se ha elaborado una guía práctica de escritura "Cómo Escribir una Propuesta Europea" y una guía práctica de gestión "y la "Guía rápida de terceras partes" con el fin de poner a disposición de los investigadores de material de consulta comprensible y fiable. Adicionalmente, y dentro del material de soporte la plataforma ha elaborado modelos y plantillas específicas para la gestión y solitud de propuestas H2020, como la calculadora de presupuestos, los modelos de hojas de horas, cartas modelo de aceptación de participación en propuestas, cartas de apoyo, perfil CIBER para propuestas Europeas como socio y como tercera parte y diversos formularios para la recolección de todos los datos necesarios para la presentación de una propuesta. Este material pretende facilitar a todos nuestros investigadores el proceso de presentación de las propuestas. Gracias a ello, durante estos 6 meses del año 2015 CIBER ha presentado 4 nuevas propuestas (3 de ellas coordinadas) mientras que se han recibido expresiones de interés para la presentación de 10 nuevas propuestas. Dentro de este campo también cabe destacar que CIBER ha recibido 5 nuevos contactos por parte de grupos de investigación o empresas con el fin de establecer acuerdos para la presentación conjunta de propuestas en el entorno H2020, en la actualidad 2 de esos contactos se han materializado en la presentación real de 2 propuestas H2020.

# Programa de Divulgación Científica Social

Con su programa de divulgación científica social, 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.

CIBERER ha trabajado intensamente para convertir su página web (www.ciberer.es) en un instrumento eficaz. Prueba de ello, es una de las páginas web científica más importante en el área de biomedicina según los ranking del scopus.

También cabe resaltar la elaboración del Boletín Electrónico del CIBERER, una publicación de gran efectividad para, por un lado, divulgar la investigación en Enfermedades Raras (ER) realizada en CIBERER y por otro, hacer llegar, a los investigadores contratados y adscritos a nuestra Institución, afectados, agentes implicados en el ámbito, toda la información de interés sobre ER. Así, durante el 2015, se ha contribuido a mejorar el conocimiento entre los diferentes implicados y a estrechar sus lazos de colaboración a través de la edición de 8 boletines científicos y 6 boletines sociales.

Por último, CIBERER organizo varios encuentros de acercamiento a los afectados a lo largo del año. A continuación algunos ejemplos de dichos encuentros:

 En febrero, investigadores y afectados exponen su colaboración en diversas enfermedades raras en la Jornada Investigar es Avanzar en Valencia.

- En marzo, en colaboración con la Fundación Ramón Areces de Madrid el congreso Internacional sobre Hipoacusias hereditarias en Madrid.
- La VIII Reunión Anual del CIBERER donde más de 200 integrantes del área temática presentaron los avances en investigación traslacional en ER en San Lorenzo de El Escorial en marzo.
- En mayo, CIBERER organizó un encuentro para abordar la situación actual de los Centros de Expertos y Redes de Referencia en ER en Madrid.
- El CIBERER apoyo el Simposio Internacional sobre Enfermedades Raras Endocrinas en Madrid en octubre.

Por otra parte, CIBERER coorganizó una exposición sobre la investigación en enfermedades raras "Menos raras" que se expuso en los Hospitales Universitari Vall d'Hebron, La Fe de Valencia y Reina Sofía de Córdoba a lo largo del año.

Por último, CIBERER tuvo 1.141 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.







### CIBERER BIOBANK

A continuación se resumen las principales actividades y resultados ligados a los objetivos definidos en el Plan de Acción 2015:

# OBJETIVO 1: PROVEER AL BIOBANCO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS

El número total de muestras de ER recogidas a finales de 2015 es de más de 400 de más de 30 patologías diferentes.

(http://www.ciberer-biobank.es).

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

#### Colaboraciones:

- Miembro de la Red Valenciana de Biobancos (RVB).
- Convenio de Colaboración con el biobanco de Investigación Biomédica y Salud Pública de FISABIO.
- · Convenio marco con el Banco Nacional de ADN.
- Miembro de varios grupos de trabajo de la Red Nacional de Biobancos.
- Convenio con la Fundación FEDER para la contratación de personal técnico de apoyo al desarrollo de la técnica de generación de iPS humanas.
- Contrato con ABF Pharmaceutical Services GmbH.

# Acciones de difusión de la actividad del Biobanco:

'Investigar es Avanzar', VIII Reunión Anual CIBE-RER, IV Reunión Científica del TREAT-CMT, VI Congreso Nacional de Biobancos, Máster de Biobancos de la UCV y la RNB.

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

#### Prestación de Servicios

El Biobanco ha puesto a punto en 2015 nuevos servicios de análisis de la integridad del ADN y trazabilidad (huella genética), que oferta sin coste a investigadores CIBERER junto a los servicios que ya venía prestando (procesamiento y custodia de muestras, asesoramiento ético-legal, gestión de colecciones, implantación de sistemas de gestión de calidad, etc).

Además se ha continuado trabajando en el desarrollo de otros servicios (cultivo de mioblastos, generación de células iPS...).

En 2015 se contabiliza la cesión de 22 muestras y la prestación de numerosos servicios de procesamiento y custodia de muestras, inmortalización celular y asesoría a grupos CIBERER.

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

### Partcipación en proyectos:

- FP7 HEALTH 2012-INNOVATION: RD-Connect: An integrated platform connecting registries, biobanks and clinical bioinformatics for RD.
- Traslational Research, Experimental Medicine and Therapeutics on Charcot Marie Tooth,
  TREAT-CMT. En colaboración con las unidades
  U732, U755, U733, U713, U743 del CIBERER,
  procesando gran parte de las muestras asociadas.
- Participación, junto con la U730 de CIBERER en un proyecto internacional para el estudio del Síndrome de Wolfram, encargándose de la gestión de muestras.
- Influencia de factores epigenéticos en el desarrollo de la Escoliosis Idiopática del Adolescente. Dr. García (U733). Convocatoria de Becas 2012 de la Fundación Mapfre.
- AMER Acción Multidisciplinar en Enfermedades Raras y Medicina Personalizada. Programa FEDER-INNTERCONECTA. 2012-014. El Biobanco participa en el PT2: Registros de pacientes, biobancos y gestión del conocimiento.
- Spanish Exomes Project, SPANEX. Proyecto financiado con fondos del CIBERER en el que participa junto a 9 grupos CIBERER prestando apoyo logístico para la recogida y almacenamiento de muestras, además de asesoramiento de los aspectos ético/legales.
- Desarrollo y validación de posibles biomarcadores y dianas terapéuticas para la ataxia de Friedreich. IP: Dr. Díaz-Nido (U748). Grupos participantes: U732 y U733. El Biobanco colabora mediante la cesión de muestras y asesoramiento en aspectos ético/legales.

### **SEFALer**

El "Servicio de fenotipado de animales de laboratorio en red" (SEFALer) tiene como objetivos: I) El fenotipado funcional e histológico de modelos animales de enfermedades humanas; II) El archivo de ratones modificados genéticamente; III) La formación continuada; IV) La asesoría especializada y experta en fenotipado; y V) La difusión y divulgación científicas.

En concreto y durante la anualidad 2015 SEFALer ha ofertado:

- Fenotipado auditivo, vestibular, respiratorio, renal, anatomía patológica general, neuro-conductual (motor, cognitivo y emocional), hematológico y del sistema de la coagulación, de enfermedades desmielinizantes y de coordinación motora. Fruto de este trabajo se han realizado publicaciones y participado en proyectos de investigación, destacando la acción COST-BM1402 MouseAGE (http://www.cost.eu/COST\_Actions/bmbs/BM1402).
- Archivo y revitalización de mutantes en el nodo español de EMMA/Infrafrontier (www.infrafrontier.eu).

SEFALer organizó el curso anual de **formación** con el llustre Colegio de Veterinarios de Madrid y la Facultad-Hospital Clínico Veterinario (UCM), con reconocimiento académico y acreditación por la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la CM. Los **recursos educativos** generados están disponibles *online*. Las unidades SEFALer han participado además en jornadas, congresos, seminarios, reuniones científicas y en docencia universitaria (UAM, UCM, UAB, ULL).

SEFALer ofreció también información y asesoría mediante sefaler@ciberer.es y http://www. ciberer.es/plataformas/sefaler, actualización de enlaces, información y noticias. Se cuenta con una amplia red de grupos nacionales expertos en fenotipado.

SEFALer participó en actividades de **divulgación científica** (Noche de los Investigadores, Semana de la Ciencia, *Brain Awareness Week...*) y en jorna-

das con asociaciones de pacientes.

Se pueden destacar los siguientes hitos de las Unidades SEFALer:

- I) Organización de las VI Jornadas de Formación en Fenotipado de Modelos Animales;
   II) Participación en proyectos (FP7-AFHELO, FP7-TARGEAR y CDTI) para evaluación preclínica de nuevos fármacos y el desarrollo de implantes cocleares para el tratamiento de la hipoacusia.
- I) Prestación de servicios de anatomía patológica y fenotipado de función renal, aunque sin un aumento significativo de la demanda; II) Ponente en las VI Jornadas de Formación en Fenotipado de Modelos Animales.
- I) Desarrollo de técnicas de fenotipado comportamental con valor predictivo para estudios traslacionales y de técnicas de videoanálisis de última generación; II) Desarrollo de un sistema de análisis y visualización de datos comportamentales longitudinales (Behavioral Big Data).
- I) Implementación de nuevos protocolos para el estudio de la función plaquetaria en condiciones de flujo; II) Ponente en las VI Jornadas de Formación en Fenotipado de Modelos Animales.
- Evaluación del fenotipo locomotor (Treadmi-II, Bar-cross, Clasping) y de la degeneración axonal (inmunohistoquímica) en el modelo de adrenoleucodistrofia ligada al X (ratones doble knockout Abcd1 y Abcd2 Abcd1-/Abcd2-/-) para la empresa Medday, para testar el fármaco MD1003, con resultados muy positivos. Seguimos con el análisis funcional y molecular de este tratamiento esperanzador para la X-ALD.
- I) Implementación de tecnología de ultra-superovulación (Universidad de Kumamoto, Japón), que quintuplica la producción de oocitos, disminuyendo el número de animales necesarios para fertilización in vitro/criopreservación de embriones; II) Incorporación de tinciones Van Gieson y Sirius Red para detección de fibras de elastina y colágeno en preparaciones histológicas.



### **ORPHANET**

Las actividades realizadas este año por la Plataforma Orphanet son:

#### RECOGIDA Y ACTUALIZACIÓN DE DATOS:

A finales de 2015, el total de actividades españolas recogidas en la base de datos de Orphanet es el siguiente:

Total de actividades españolas en 2015

Consultas clínicas especializadas	360	
Asociaciones de pacientes	277	
Test diagnósticos	7.860	
Ensayos clínicos	921	
Proyectos de investigación	380	
Registros / Biobancos	68	

#### TRADUCCIONES:

Se han traducido al español e incorporado a la página web un total de 100 resúmenes de enfermedades y 179 nombres de nuevas Enfermedades Raras (ER), junto con la modificación de 613 nombres de ER.

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 ER con un lenguaje accesible para todos los públicos, se han traducido y publicado 6 artículos en 2015.

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

Durante 2015 se ha involucrado a los miembros del CC en distintas tareas, tales como la revisión de resúmenes de enfermedades, de guías clínicas y de los directorios de centros expertos, así como en la respuesta a consultas de pacientes.

# FOMENTO DEL PLAN DE COMUNICACIÓN Y DIFUSIÓN:

- Participación en el evento "Día de las Enfermedades Raras 2015" en la Universidad de Valencia.
- Traducción y producción de material divulgativo sobre Orphanet.
- Auspicio de las III Jornadas Científicas de Técnicos Superiores Sanitarios, Barcelona on 5-7 junio.

- · 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 publicó aproximadamente 70 noticias a lo largo
  de 2015. En colaboración con asociaciones de
  pacientes, publicitó los eventos sobre ER en
  España, y dio acceso a documentos en español sobre estas enfermedades, tales como las
  diversas guías recogidas en "La Enciclopedia
  de Orphanet-España" o recursos documentales específicos.

En colaboración con el departamento de comunicación del CIBERER, las noticias publicadas en la web de Orphanet-España potencian su visiblidad 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 INSTI-TUCIONES CONSTITUYA UN VALOR AÑADIDO PARA SUS RESPECTIVOS PROYECTOS.

- 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 CIBE-RER en la elaboración de propuestas de proyectos en los que la plataforma Orphanet está implicada.
- Se ha revisado el listado de enfermedades asignadas a los proyectos recogidos en el MAPER.
- Colaboración con las distintas areas (Programas de Investigación, PdI) del CIBERER en la actualización de actividades en la base de datos del CIBERER que han sido volcadas en Orphanet.

### **BIER**

En el pasado año 2015, la plataforma BiER ha mantenido su intensa labor colaborativa con grupos del CIBERER, inicialmente dentro del contexto de los proyectos intramurales de secuenciación y posteriormente en proyectos propios de secuenciación de los grupos.

BiER ha proporcionado servicio de asesoramiento y soporte tecnológico-bioinformático en 22 proyectos procedentes de 15 grupos CIBERER, en los programas de Medicina Genética, Medicina Metabólica Hereditaria, Medicina Endocrina, Patología Neurosensorial, Medicina Mitocondrial y Neuromuscular, y Cáncer Hereditario, Inestabilidad Genéticas, Enfermedades Hematológicas y Dermatológicas. Las estrategias de análisis desarrolladas se aplicaron sobre datos procedentes de tecnologías de alto rendimiento, abordando estudios transcriptómicos y genómicos (exomas y paneles de genes). Ha trabajado en el desarrollo de nuevas métodos de análisis transcriptómicos en el contexto de las rutas de señalización y análisis de enriquecimiento funcional de microRNAs. Participó activamente en la colaboración intra-grupos con la recepción de 11 investigadores y se celebró la actividad formativa "NGS course: from reads to candidate genes" a la que asistieron 25 participantes de diferentes grupos CIBERER. Los resultados de estos análisis y desarrollos

Por otra parte apoyar los proyectos de secuenciación del CIBERER se han desarrollado desde el BiER sistemas para ayuda al descubrimiento de nuevas variantes de enfermedad.

bioinformáticos han generado 25 publicaciones

científicas colaborativas.

- El BiERapp (http://bierapp.babelomics.org) es una herramienta para el análisis de secuencias genómicas o exómicas tanto individuales como de familias o casos/controles. BiERapp permite la aplicación interactiva de filtrado heurístico para descartar variantes incompatibles con la enfermedad.
- La herramienta CIBERER Spanish Variant Server. (CSVS) que es una base de datos de frecuencias de variantes españolas (http://csvs.babelomics.org). Actualmente el CSVS consta de en la actualidad con 578 individuos, de los cuales forman parte 267 controles sanos del proyecto Medical Genome Project y un creciente número de datos de los proyectos de secuenciación del CIBERER, así como datos de individuos del proyecto de los 1000G de origen español.
- Finalmente, se describe TEAM (http://team. babelomics.org), un software específico para el diseño de paneles de genes para diagnóstico por NGS que reporta los hallazgos diagnósticos y opcionalmente también hallazgos inesperados y variantes de efecto incierto.
- Otras herramientas desarrolladas en el grupo son: CellMaps (http://cellmaps.babelomics.org), Babelomics (http://babelomics.org), Genome-Maps (http://genomemaps.org).



### **PROTEOmAb**

El objetivo de la plataforma es trasladar el metabolismo al campo de las ER para la identificación de nuevos biomarcadores de patología y eventuales dianas terapéuticas. Se aplican métodos cuantitativos de evaluación de la expresión de las enzimas que controlan las actividades metabólicas empleando la tecnología de microarrays de proteínas de fase reversa. Se utilizan anticuerpos validados contra enzimas de la glucolisis, ciclo de las pentosas fosfato, descarboxilación del piruvato, ciclo de Krebs, β-oxidación, lanzaderas, cadena de transporte de electrones, fosforilación oxidativa, estructura y dinámica mitocondrial, sistema antioxidante, etc.

Los hitos conseguidos en este año se centran en tres actividades:

### IDENTIFICACIÓN DE NUEVOS BIOMARCADORES DIAGNÓSTICO Y DE PROGRESIÓN DE LA PATO-LOGÍA EN BIOPSIAS DE PACIENTES AFECTADOS POR ER.

Miopatías: En colaboración con la U723 se han identificado nuevos biomarcadores diagnóstico en distrofias musculares de Duchenne (DMD), Becker (BMD), portadoras de DMD y BMD (Xp21 carriers), distrofia de cadera tipo 2C (LGMD2C), lipofuscinosis ceroide neuronal (NCL), glucogenosis tipo V (Mc Ardle), miopatías por deficiencias de complejo I o por ingreso en unidad de cuidados intensivos (*Journal of Translational Medicine* 2015 Feb 18; 13:65). La patente correspondiente (2432653) con titularidad: CIBERER/UAM tiene fecha de concesión: 10/09/2015.

Neuropatías periféricas: En el marco del proyecto TREAT-CMT y en colaboración con la U732 y U763 se ha identificado en biopsias de piel de pacientes con Charcot-Marie-Tooth (CMT) 1A que proteínas del sistema OXPHOS, del sistema antioxidante y de la β-oxidación aportan nuevos biomarcadores de progresión de la enfermedad (Plasma-metabolite and skin-protein signatures of Charcot-Marie-Tooth 1 A provide novel biomarkers of disease. Soldevilla B, Cuevas-Martín C, Ibáñez C, Alberti MA, Simó C, Santacatterina F, Casasnovas C., Márquez C, Sevilla T, Pascual S, Sánchez-Aragó M, Espinós C, Palau F and Cuezva JM. (submitted) (2016).

### FENOTIPADO DE MODELOS ANIMALES DE ER.

En colaboración con la U732 se ha realizado el análisis del fenotipo metabólico de los distintos tejidos del ratón knockout para el gen Gdap1, que es un modelo murino de la enfermedad de CMT. Se ha verificado que la expresión de proteínas de la glucolisis, OXPHOS y de la dinámica mitocondrial está disminuida específicamente en nervios periféricos (*PLoS Genetics*, 2015 Apr 10;11(4):e1005115).

### IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES DE RES-PUESTA A TERAPIA EN MODELOS DE ER.

En colaboración con la U755 se ha realizado el análisis del fenotipo del modelo de ratón de retinitis pigmentosa humana (rd10) y de la respuesta a tratamiento por el anticuerpo Adalimumab, habiendose identificado marcadores metabólicos de respuesta terapéutica que previenen la muerte de fotoreceptores (*Scientific Reports*, 2015 Jul 14; 5:11764).

#### **MAPER**

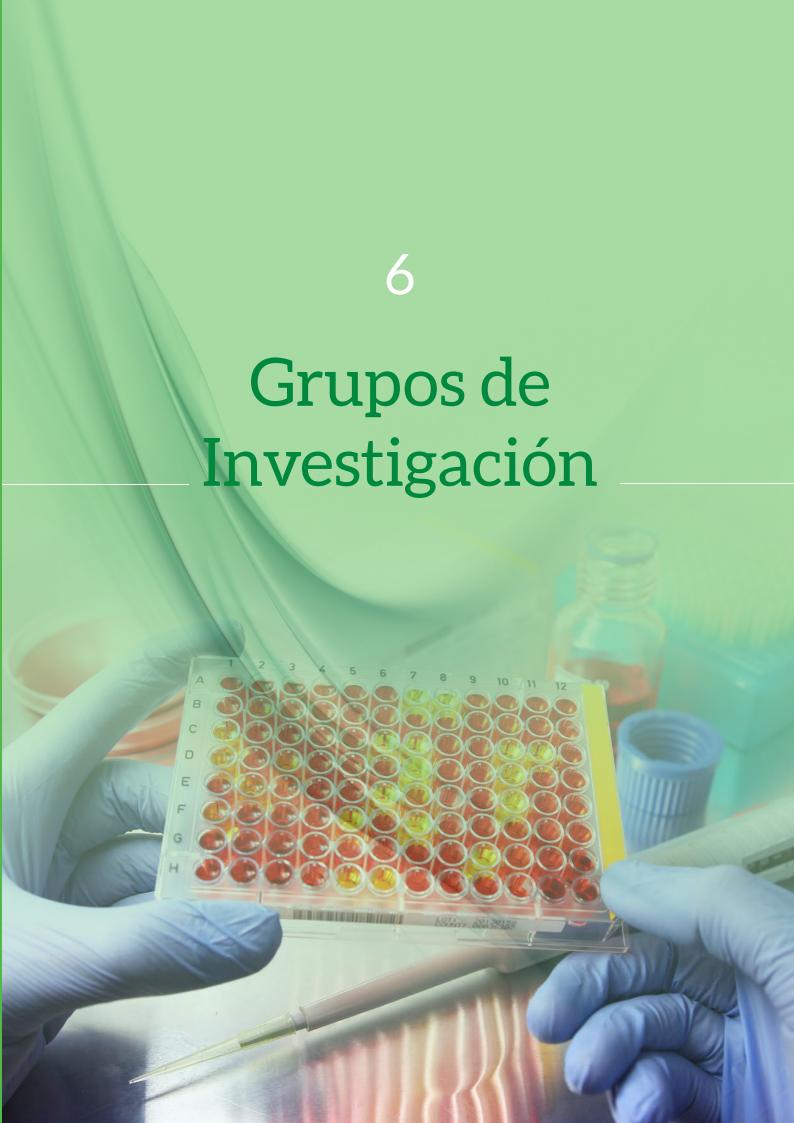
En 2015 se puso en marcha MAPER, que es un mapa interactivo desarrollado por el CIBERER con información sobre los proyectos de investigación biomédica que hay en marcha en España sobre enfermedades raras.

Para la elaboración de este mapa, se recopiló información de proyectos de investigación biomédica y del ámbito sociosanitario sobre ER competitivos y financiados por las principales agencias de financiación pública y privada. Además de la información accesible y pública, se ha contado con la información proporcionada por el Comité de la Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud. Además, numerosos investigadores han colaborado con MAPER han proporcionado voluntariamente esta información. Los datos sobre los proyectos de investigación validados y accesibles por la web MAPER durante 2015 son los siguientes:

- 396 proyectos de investigación biomédica activos en ER.
- 57 agencias financiadoras participan en la financiación de la investigación en ER.
- Una financiación cercana a 90.000.000 €.
- 364 Investigadores Principales incluidos en la base de datos.
- 260 ER incluidas dentro del registro.
- 13 comunidades autónomas (25 provincias) con actividad en dichos proyectos.







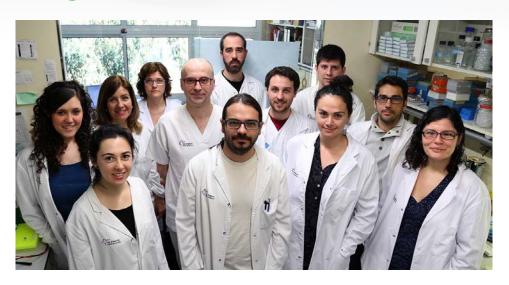


Programa: Medicina Mitocondrial y Neuromuscular

Investigador Principal: Martí Seves, Ramón



### **Integrantes**



CONTRATADOS: Cámara Navarro, Yolanda | Pinós Figueras, Tomás.

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

- Estudio de los mecanismos de patogenicidad de mutaciones de genes estructurales del DNA mitocondrial (mtDNA).
- Estudio genético y bioquímico de los síndromes de depleción del DNA mitocondrial: MNGIE, depleción por déficit de TK2 y por déficit de dGK y otros. Implicaciones en el control del pool de nucleótidos.
- Estudio de posibles aproximaciones terapéuticas para la enfermedad 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).



CAMARA Y, CARREÑO-GAGO L, MARTÍN MA, MELIÀ MJ, BLÁZ-QUEZ A, DELMIRO A, ET AL. Severe TK2 enzyme activity deficiency in patients with mild forms of myopathy. Neurology. 2015;In press.

HALTER J, SCHUPBACH WM, CASALI C, ELHASID R, FAY K, HAMMANS S, ET AL. Allogeneic hematopoietic SCT as treatment option for patients with mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): a consensus conference proposal for a standardized approach. Bone Marrow Transplant. 2011 Mar;46(3):330-7.

BRULL A, DE LUNA N, BLANCO-GRAU A, LUCIA A, MARTIN MA, ARENAS J, ET AL. Phenotype consequences of myophosphorylase dysfunction: insights from the McArdle mouse model. J Physiol. 2015 Jun 15;593(12):2693-706.

DE LUNA N, BRULL A, GUIU JM, LUCIA A, MARTIN MA, ARENAS J, ET AL. Sodium valproate increases the brain isoform of glycogen phosphorylase: looking for a compensation mechanism in McArdle disease using a mouse primary skeletal-muscle culture in vitro. Dis Model Mech. 2015 May;8(5):467-72.

NOGALES-GADEA G, BRULL A, SANTALLA A, ANDREU AL, ARE-NAS J, MARTIN MA, ET AL. McArdle Disease: Update of Reported Mutations and Polymorphisms in the PYGM Gene. Hum Mutat. 2015 Jul;36(7):669-78.

#### A destacar

Durante el 2015 nuestro grupo ha obtenido importantes logros científicos tanto en el campo de la genética mitocondrial, como en el estudio de los defectos de replicación del mtDNA, y la enfermedad de McArdle.

En los estudios de genética mitocondrial, hemos establecido una estrategia coordinada destinada a identificar las causas genético-moleculares causantes de las enfermedades del sistema OXPHOS integrando métodos genéticos y genómicos.

En el estudio de los defectos en la replicación del mtDNA, hemos continuado los ensayos pre-clínicos de administración de desoxirribonucleósidos usando tanto un modelo celular como murino (ratón knock-out para TK2, cedido por la Dra. Karlsson, Karolinsa Institutet, Estocolmo, Suecia). Igualmente se ha reforzado nuestra interacción con el colectivo médico y las asociaciones de pacientes, permitiendo así ampliar el espectro clínico de mutaciones de TK2. Igualmente, hemos obtenido resultados que sugieren que el suplemento con desoxirribonucleósidos podría resultar beneficioso en muchas enfermedades causadas por defectos en la replicación del mtDNA, y se ha generado una patente registrada en las agencias Europea y Americana. El ISCIII nos

ha otorgado un proyecto colaborativo (convocatoria de Medicina Personalizada) que incluye tanto estudios pre-clínicos como el seguimiento de pacientes bajo tratamiento compasivo con desoxirribonucleósidos.

Se han continuado también los estudios de terapia génica en MNGIE desarrollando nuevos vectores de expresión de la timidina fosforilasa que presenten las máximas garantías de seguridad y eficiencia. También, hemos consolidado un consorcio internacional destinado a realizar un ensayo clínico de terapia génica para el MNGIE utilizando nuestro medicamento huérfano basado en un AAV, y coordinado una propuesta para una convocatoria H2020.

Respecto a la enfermedad de McArdle, continuando con la caracterización del modelo de ratón, hemos descubierto que diferentes enzimas del metabolismo del glucógeno están diferentemente afectados en músculos metabólicamente distintos (glicolíticos vs. oxidativos). Además, hemos evaluado la eficacia del ácido valproico para el tratamiento de la enfermedad y consolidado nuestra colaboración con la Neuromuscular Research Unit del Rigshospitalet (Copenague, Dinamarca).

Institución: Fundación Hospital Universitario Vall d'Hebron - Institut de Recerca (VHIR) Contacto: Hospital Vall d'Hebron. Passeig Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona

Teléfono: 93 489 40 54 · E.mail: ramon.marti@vhir.org

Website: http://www.vhir.org/portal1/grup-presentacio.asp?s=recerca&contentid=9223&idrefer=9071





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 | Fernández García, Raquel María | González del Pozo, María | Lozano Arana, María Dolores | Marcos Luque, Irene | Moya Jiménez, María José | Navarro González, Elena | Peciña López, Ana María | Sánchez García, Francisco Javier | Santoyo López, Javier | Torroglosa González, Ana.

- · Distrofias hereditarias de retina.
- Enfermedad de Hirschsprung (HSCR).
- · Cáncer de tiroides.
- · Cáncer de mama y ovario.

- · Terapia fetal.
- · Diagnóstico Genético Preimplantatorio (DGP).
- Secuenciación de Nueva Generación y Bioinformática.



JIANG Q, ARNOLD S, HEANUE T, KILAMBI KP, DOAN B, KAPOOR A, ET AL. Functional loss of semaphorin 3C and/ or semaphorin 3D and their epistatic interaction with ret are critical to Hirschsprung disease liability. American journal of human genetics. 2015 Apr 2:96(4):581-96. PubMed PMID: 25839327. Pubmed Central PMCID: 4385176.

LUZON-TORO B, BLEDA M, NAVARRO E, GARCÍA-ALONSO L, RUIZ-FERRER M, MEDINA I, ET AL. Identification of epistatic interactions through genome-wide association studies in sporadic medullary and juvenile papillary thyroid carcinomas. BMC medical genomics. 2015;8:83. PubMed PMID: 26690675. Pubmed Central PMCID: 4685628.

LUZON-TORO B, ESPINO-PAISAN L, FERNÁNDEZ RM, MAR-TIN-SÁNCHEZ M, ANTINOLO G, BORREGO S. Next-generation-based targeted sequencing as an efficient tool for the study of the genetic background in Hirschsprung patients. BMC medical genetics. 2015;16:89. PubMed PMID: 26437850. Pubmed Central PMCID: 4595130.

LUZON-TORO B, GUI H, RUIZ-FERRER M, SZE-MAN TANG C, FERNÁNDEZ RM, SHAM PC, ET AL. Exome sequencing reveals a high genetic heterogeneity on familial Hirschsprung disease. Scientific reports. 2015;5:16473. PubMed PMID: 26559152. Pubmed Central PMCID: 4642299.

POZO MG, BRAVO-GIL N, MENDEZ-VIDAL C, MONTERO-DE-ESPI-NOSA I, MILLAN JM, DOPAZO J, ET AL. Re-evaluation casts doubt on the pathogenicity of homozygous USH2A p.C759F. American journal of medical genetics Part A. 2015 Jul;167(7):1597-600. PubMed PMID: 25823529.

#### A destacar

El grupo ha recibido financiación de agencias externas en proyectos nacionales (ISCIII: PI13/01560 y el proyecto Intrasalud PI11/02923) y autonómicos de la Consejería de Salud (PI-0105-2011) y de la Consejería de Economía, Innovación, Ciencia y Empresa (Proyectos de Excelencia: CTS-7447 y CTS-1664) de la Junta de Andalucía, y un proyecto de la Fundación Ramón Areces (CIVP16A1856). Dentro del convenio de colaboración en la "Acción Multidisciplinar en Enfermedades Raras y Medicina Personalizada" financiado por CDTI-FEDER Innterconecta (EXP000528 87/ITC-20111037), se ha desarrollado un módulo de medicina personalizada, usando las Distrofias Hereditarias de Retina como modelo. Este módulo comprende el análisis bioinformático completo y la generación de un informe de diagnóstico que enlaza con la historia clínica digital. También es destacable un estudio que muestra que el alelo común del gen USH2A, p.C759F, no es patogénico en homocigosis, de forma que todas las familias diagnosticadas con esta variante en homocigosis deberían ser revaluadas.

En cuanto a la actividad cooperativa, el grupo ha publicado seis artículos, dos de ellos fruto de la colaboración internacional, uno dentro del Consorcio Internacional de la Enfermedad de Hirschsprung. Los cuatro restantes, son colaboraciones con Unidades CIBERER (U706, U715 y U735).

Asimismo, se ha realizado por primera vez la secuenciación de exoma completo en familias con la enfermedad de Hirschsprung (HSCR), obteniendo un notable grado de heterogeneidad génica, explicando la dificultad del consejo genético en HSCR. Además, se ha diseñado y validado un panel de genes asociados a HSCR, como herramienta eficiente para el cribado genético preliminar en pacientes.

En la línea de cáncer de tiroides, se han detectado interacciones génicas epistáticas (formadas por un ncRNA y un gen), dos en cáncer medular y tres en papilar juvenil, que son tumores poco caracterizados molecularmente.

Por último, se ha aplicado el diagnóstico genético preimplantatorio en familias con hemofilia y en parejas con Síndrome X-Frágil, lo que supone una opción reproductiva para familias afectas y un logro para el Sistema Público de Salud en estas patologías.

Institución: Fund. Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla Contacto: Hospital Virgen del Rocío · Avda. Manuel Siurot, s/n. 41013 sevilla · Tel.: 955 012 776

E.mail: guillermo.antinolo.sspa@juntadeandalucia.es



Programa: Medicina Metabólica Hereditaria Investigador Principal: Artuch Iriberri, Rafael



## **Integrantes**



CONTRATADOS: Molero Luis, Marta | Montero Sánchez, Raquel.

ADSCRITOS: Armstrong Moron, Judith | Campistol Plana, Jaume | Fons Estupiña, María del Carmen | García Cazorla, María Ángeles | Jiménez Mallebrera, Cecilia | Jou Muñoz, Cristina | Martorell Sampol, Loreto | Nascimento Osorio, Andres | Ormazabal Herrero, Aida | Pérez Dueñas, Belén | Serrano Gimaré, Mercedes.

- · 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 enfer-
- medades 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.



REDDY P, OCAMPO A, SUZUKI K, LUO J, BACMAN SR, WILLIAMS SL, SUGAWARA A, OKAMURA D, TSUNEKAWA Y, WU J, LAM D, XIONG X, MONTSERRAT N, ESTEBAN CR, LIU GH, SAN-CHO-MARTÍNEZ I, MANAU D, CIVICO S, CARDELLACH F, DEL MAR O'CALLAGHAN M, CAMPISTOL J, ZHAO H, CAMPISTOL JM, MORAES CT, IZPISUA BELMONTE JC. Selective elimination of mitochondrial mutations in the germline by genome editing. Cell. 2015 Apr 23;161(3):459-69.

ORMAZABAL A, CASADO M, MOLERO-LUIS M, MONTOYA J, RAHMAN S, AYLETT SB, HARGREAVES I, HEALES S, ARTUCH R. Can folic acid have a role in mitochondrial disorders?. Drug Discov Today. 2015 Nov;20(11):1349-54.

SERRANO M, DE DIEGO V, MUCHART J, CUADRAS D, FELIPE A, MACAYA A, VELÁZQUEZ R, POO MP, FONS C, O'CALLAGHAN MM, GARCÍA-CAZORLA A, BOIX C, ROBLES B, CARRATALÁ F, GI-RÓS M, BRIONES P, GORT L, ARTUCH R, PÉREZ-CERDÁ C, JAE-KEN J, PÉREZ B, PÉREZ-DUEÑAS B. Phosphomannomutase deficiency (PMM2-CDG): ataxia and cerebellar assessment. Orphanet J Rare Dis. 2015 Oct 26;10:138.

KÖLKER S, VALAYANNOPOULOS V, BURLINA AB, SYKUT-CE-GIELSKA J, WIJBURG FA, TELES EL, ZEMAN J, DIONISI-VICI C, BARIĆ I, KARALL D, ARNOUX JB, AVRAM P, BAUMGARTNER

MR, BLASCO-ALONSO J, BOY SP, RASMUSSEN MB, BURGARD P, CHABROL B, CHAKRAPANI A, CHAPMAN K, CORTÈS I SALA-DELAFONT E, COUCE ML, DE MEIRLEIR L, DOBBELAERE D, FUR-LAN F, GLEICH F, GONZÁLEZ MJ, GRADOWSKA W, GRÜNEWALD S, HONZIK T, HÖRSTER F, IOANNOU H, JALAN A, HÄBERLE J, HAEGE G, LANGEREIS E, DE LONLAY P, MARTINELLI D, MATSU-MOTO S, MÜHLHAUSEN C, MURPHY E, DE BAULNY HO, ORTEZ C, PEDRÓN CC, PINTOS-MORELL G, PENA-QUINTANA L, RAMA-DŽA DP, RODRIGUES E, SCHOLL-BÜRGI S, SOKAL E, SUMMAR ML, THOMPSON N, VARA R, PINERA IV, WALTER JH, WILLIAMS M, LUND AM, GARCÍA CAZORLA A. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype. J Inherit Metab Dis. 2015 Nov;38(6):1059-74.

ASENCIO C, RODRÍGUEZ-HERNÁNDEZ MA, BRIONES P, MON-TOYA J, CORTÉS A, EMPERADOR S, GAVILÁN A, RUIZ-PESINI E, YUBERO D, MONTERO R, PINEDA M, O'CALLAGHAN MM, AL-CÁZAR-FABRA M, SALVIATI L, ARTUCH R, NAVAS P. Severe encephalopathy associated to pyruvate dehydrogenase mutations and unbalanced coenzyme Q10 content. Eur J Hum Genet. 2016 Mar;24(3):367-72.

#### A destacar

El grupo se ha consolidado en el año 2015, ya que todos sus IPs mantienen proyectos activos financiados por fondos públicos, principalmente el ISCIII.. A destacar que dos IPs emergentes han conseguido por primera vez financiación del FIS (Drs. Serrano y Ormazabal) en relación con proyectos de investigación en enfermedades raras. Uno de ellos e el área de los defectos congénitos de la glicosilación y el otro con la búsqueda de nuevos biomarcadorez en trastornos neurometabólicos.

En relación con los resultados de investigación se ha mantenido el nivel de publicación de años anteriores, con un fuerte componente traslacional y de colaboración con grupos nacionales e internacionales. Por ejemplo, la Dra. García-Cazorla ha liderado la publicación de artículos como resultado de un registro europeo de enfermedades genéticas minoritarias por intoxicación, de los que se han derivado recomendaciones y guías clínicas.

Como hecho relevante respecto a nuestras relaciones con asociaciones de pacientes, hemos ayudado a crear la asociación Española de pacientes con defecto de la neurotransmisión, que organizó su primera reunión en Valencia durante el año 2015. Dicha reunión fue registrada en la web del CIBERER. Por último, nuestro Hospital ha experimentado un cambio importante en el año 2015 en relación con las enfermedades raras. Se ha hecho una apuesta fuerte por crear el Instituto pediátrico de enfermedades raras (IPER) con la incorporación del Dr. Francesc Palau, que será el encargado de liderarlo.

Institución: Fund. para la Investigación y Docencia Sant Joan de Deu

Contacto: Hospital Sant Joan de Deu · C/ Santa Rosa, 39-57.08950 Espluques de Llobregat · Tel.: 93 280 61 69

E.mail: rartuch@hsjdbcn.org · Web: http://www.hsjdbcn.org

Programa: Patología Neurosensorial Investigadora Principal: Ayuso, Carmen



## **Integrantes**



CONTRATADOS: Gomez Sánchez, Clara Isabel | Sánchez Alcudia, Rocío | Zurita Muñoz, Olga.

ADSCRITOS: Blanco Kelly, Fiona | Bustamante Aragones, 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, Ascension | Infantes Barbero, Fernando | Lorda Sánchez, Isabel | Martín Mérida, Inmaculada | Pérez Carro, Raquel | Perlado Marina, Sara | Plaza Arranz, Francisco Javier | Ramos Corrales, Carmen | Riveiro Álvarez, Rosa | Rodríguez de Alba Freiria, Marta | Sánchez Navarro, Iker | Trujillo Tiebas, María José | Villaverde Montero, Cristina.

- 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.



AVILA-FERNÁNDEZ A, PÉREZ-CARRO R, CORTÓN M, LÓPEZ-MO-LINA MI, CAMPELLO L, GARANTO A ET AL. Whole-exome sequencing reveals ZNF408 as a new gene associated with autosomal recessive retinitis pigmentosa with vitreal alterations. Hum Mol Gen 2015 Jul 15;24(14):4037-48 doi: 10.1093/hmg/ddv140. PMID: 25882705

NIKOPOULOS K, AVILA-FERNÁNDEZ A, CORTON M, LÓPEZ-MOLI-NA MI, PEREZ-CARRO R, BONTADELLI L, ET AL. Identification of two novel mutations in CDHR1 in consanguineous Spanish families with autosomal recessive retinal dystrophy. Sci Rep. 2015 Sep 9;5:13902. PMID: 26350383

AYUSO C, MILLAN JM, DAL-RE R. Management and return of incidental genomic findings in clinical trials. Pharmacogenomics J. 2015 Feb;15(1):1-5. doi: 10.1038/tpj.2014.62. PMID: 25348616

LUKOVIC D, ARTERO-CASTRO A, DELGADO AB, BERNAL M DE L, LUNA PELÁEZ N, DÍEZ LLORET A ET AL,. Human iPSC derived disease model of MERTK-associated retinitis pigmentosa. Sci Rep. 2015 Aug 11;5:12910. PMID: 26263531

CASTRO-SÁNCHEZ S, ÁLVAREZ-SATTA M, CORTÓN M, GUILLÉN E, AYUSO C, VALVERDE D. Exploring genotype-phenotype relationships in Bardet-Biedl syndrome families. J Med Genet. 2015 Aug;52(8):503-13. PMID: 26082521

#### A destacar

#### **PROYECTOS**

#### IP. C. AYUSO

- 1. "Identificación de nuevos mecanismos moleculares en Distrofias de Retina, traslación al diagnóstico y al desarrollo de nuevas terapias génicas y celulares". (IS-CIII-PI13/00226).
- 2. "Caracterización molecular y funcional de Distrofias Retinianas Esporádicas o Autosómicas Dominantes. Estrategia molecular combinada de mapeo y secuenciación exómica". ACCI(ER15PR05ACCI14-704).
- 3. CONSYN: "Challenging the molecular diagnosis of Complex and Rare Diseases: WES analysis for Congenital Syndromes". CNAG-Call: 300 Exomes to elucidate rare diseases.
- 4. "Caracterización clínica y molecular en familias españolas con adDR mediante técnicas de secuenciación masiva(NGS). Búsqueda de nuevos genes y diseño de algoritmos de diagnóstico molecular". ONCE 2014.
- 5. "Secuenciación del exoma clínico como aproximación para la caracterización clínica y genética de familias españolas afectadas de DRS" ONCE2015.

#### IP-WP. C. AYUSO

- 6. "SPANEX (Spanish Exomes Project). A web-based database of variants of the normal, control population of 1000 Spanish healthy people". CIBERER-ISCIII.
- 7. "Beyond the Genome; training the next generation of ophthalmic researchers. EyeTN" (Marie Curie International Training Network).

#### IP. M. CORTÓN

- 9." Towards a better understanding of the genetic basis of congenital ocular malformations using high-throughput genomic technologies". Miguel Servet 2013.
- 10. Estudio Molecular de la Aniridia y Otras Malformaciones Oculares Congénitas: Búsqueda de Nuevos Mecanismos Genéticos Mediante Secuenciación Masiva" (SAF2013-46943-R).
- 11. "Aplicación de las nuevas técnicas de secuenciación masiva al estudio genético de la Aniridia y otras disgenesias del segmento anterior". Fundación Mutua Madrileña.

LIBRO "Gestión de datos genómicos con finalidad clínica y de investigación. Grupo de trabajo en gestión de datos genómicos". Revisora externa: Carmen Ayuso. Instituto Roche y Idemm Farma S.L. ISBN: 978-84-944589-1-0 DL: B 28474-2015.

GRUPO DE TRABAJO "Guía de Práctica Clínica sobre Distrofias de Retina". Ministerio de Sanidad.

#### ORGANIZACIÓN DE 8 CURSOS/JORNADAS:

"Farmacogenética", "Medicina Genética"; DNA-day; "Investigación en enfermedades raras y comunes"; CNAG Symposium; Albino Day; Genómica de la C. Madrid; XLVIII L. Conmemorativa Jiménez Díaz.

Institución: Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz. Contacto: Avda. Reyes Católicos, 2. 28040 MADRID · Teléfono: 91 550 48 72 / 73

Programa: Medicina Genética Investigadora Principal: Baiget Bastús, Montserrat



## **Integrantes**



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

ADSCRITOS: Gallano Petit, María Pía | Lassa Laborde, Adriana | Páez López-Bravo, David | Tizzano Ferrari, Eduardo.

- 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 BRCAs: 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.



JUAN-MATEU J , GONZÁLEZ-QUEREDA L , RODRÍGUEZ MJ, BAENA M, VERDURA E, NASCIMENTO A, ET AL. DMD Mutations in 576 Dystrophinopathy Families: A Step Forward in Genotype-Phenotype Correlations. PlosOne. 2015;10(8): e0135189.

PARÉ-BRUNET L, SEBIO A, SALAZAR J, BERENGUER-LLERGO A, RÍO E, BARNADAS A ET AL. Genetic variations in the VEGF pathway as prognostic factors in metastatic colorectal cancer patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy.Pharmacogenomics J. 2015;15(5):397-404.

MARTÍN-BLANCO A, FERRER M, SOLER J, ARRANZ MJ, VEGA D, CALVO N, ET AL. Therole of hypothalamus-pituitary-adrenal genes and childhood trauma in border line personality disorder. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2015.

BOZA-MORÁN MG, MARTÍNEZ-HERNÁNDEZ R, BERNAL S, WA-NISCH K, ALSO-RALLO E, LE HERON A, ET AL. Decay in survival motor neuron and plastin 3 levels during differentiation of iPSC-derived human motor neurons. Sci Rep. 2015;5:11696.

SEBIO A, SALAZAR J, PÁEZ D, BERENGUER-LLERGO A, DEL RÍO E, TOBEÑA M, ET AL. EGFR ligands and DNA repair genes: genomic predictors of complete response after capecitabine-based chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. Pharmacogenomics J. 2015;15(1):77-83.

#### A destacar

La U705 ha mantenido, durante el año 2015, su alto nivel de producción y calidad en la investigación y el diagnóstico de enfermedades raras.

En el periodo de tiempo evaluado, la Unidad ha publicado un elevado número de trabajos en revistas científicas internacionales con buen factor de impacto y ha participado en la redacción de la guía clínica "Manual de Práctica Clínica en Senología". Esta producción científica ha permitido captar nueva financiación a través de las convocatorias FIS/ISCIII, ACCI y Fundación Mutua Madrileña, así como de donaciones de empresas privadas (Ecogen y Gebro Pharma). Destacar que buena parte de los proyectos financiados se realizarán en colaboración con otras unidades y grupos clínicos CIBERER (U732, U703, GCV01, GCV02, GCV03 y GCV04).

Los ensayos clínicos en AME y en Farmacogenética, los registros internacionales -DMD Registry (TREAT-NMD) y Registro nacional de pacientes con AME- así como las colaboraciones con sociedades científicas y asociaciones de pacientes -ASEM y SEN- iniciados

en años anteriores siguen activos. Al igual que los Comités Clínicos de Genodermatosis y Pediatría del Hospital Sant Pau y las reuniones interhospitalarias de enfermedades neuromusculares junto con las unidades U703 y U732.

Referente a la formación, la Unidad ha organizado la "Jornada CIBERER: actualización en Hemofilia", el "VII Curso Teórico-práctico: Aplicación de las nuevas tecnologías al diagnóstico genotípico" y ha iniciado un ciclo seminarios en el que participan investigadores de unidades CIBERER (U703, U732, U745, U726 y U747). La movilidad de una de nuestras contratadas CIBER a la U715 ha permitido analizar e interpretar resultados de NGS generados por la plataforma CIBERER (U702) dentro del Programa de Medicina Genética. En este año 2015 una investigadora Río Hortega, bajo la dirección de la IP de la Unidad, ha leído su Tesis Doctoral obteniendo la máxima calificación.

Institución: Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau **Contacto:** S Antoni Ma Claret 167, 08025 Barcelona · Tel.: 93 291 90 50 ext7369



Programa: Cáncer Hereditario, Enfermedades Hematológicas y Dermatológicas Investigador Principal: Benítez, Javier



## **Integrantes**



CONTRATADOS: Gayarre Navarro, Javier | Inglada Pérez, Lucía.

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

- · Cáncer de mama hereditario.
- · Síndrome de Inestabilidad Cromosómica.
- · Epidemiología Genética.
- · Alteraciones cromosómicas.

- · Cáncer colorrectal hereditario.
- · Cáncer endocrino familiar.
- · Farmacogenética y cáncer.
- · Cáncer de ovario hereditario.



CASCÓN A, COMINO-MÉNDEZ I, CURRÁS-FREIXES M, DE CUBAS AA, CONTRERAS L, RICHTER S, PEITZSCH M, MANCIKOVA V, INGLA-DA-PÉREZ L, PÉREZ-BARRIOS A, CALATAYUD M, AZRIEL S, VILLAR-VI-CENTE R, ALLER J, SETIÉN F, MORAN S, GARCÍA JF, RÍO-MACHÍN A, LETÓN R, GÓMEZ-GRAÑA Á, APELLÁNIZ-RUIZ M, RONCADOR G, ES-TELLER M, RODRÍGUEZ-ANTONA C, SATRÚSTEGUI J, EISENHOFER G, URIOSTE M, ROBLEDO M. Whole-Exome Sequencing Identifies MDH2 as a New Familial Paraganglioma Gene. J Natl Cancer I 2015; 107, djv053.

DE CUBAS AA, KORPERSHOEK E, INGLADA-PÉREZ L, LETOUZÉ E, CU-RRÁS-FREIXES M, FERNÁNDEZ AF, COMINO-MÉNDEZ I, SCHIAVI F, MANCIKOVA V, EISENHOFER G, MANNELLI M, OPOCHER G, TIMMERS H, BEUSCHLEIN F, DE KRIJGER R, CASCON A, RODRÍGUEZ-ANTO-NA C, FRAGA MF, FAVIER J, GIMÉNEZ-ROQUEPLO AP, ROBLEDO M. DNA Methylation Profiling in Pheochromocytoma and Paraganglioma Reveals Diagnostic and Prognostic Markers. Clin Cancer Res 2015;21, 3020-3030.

CALVETE O, MARTÍNEZ P, GARCÍA-PAVIA P, BENITEZ-BUELGA C, PAUMARD-HERNÁNDEZ B, FERNÁNDEZ V, DOMINGUEZ F, SALAS C, ROMERO-LAORDEN N, GARCÍA-DONAS J, CARRILLO J, PERONA R, TRI-VIÑO JC, ANDRÉS R, CANO JM, RIVERA B, ALONSO-PULPON L, SETIEN F, ESTELLER M, RODRÍGUEZ-PERALES S, BOUGEARD G, FREBOURG T, URIOSTE M, BLASCO MA, BENÍTEZ J. A mutation in the POT1 gene is responsible for cardiac angiosarcoma in TP53-negative Li-Fraumeni-like families. Nat Commun 2015;6, 8383.

MATAMALA N, VARGAS MT, GONZÁLEZ-CÁMPORA R, MIÑAMBRES R. ARIAS JI. MENÉNDEZ P. ANDRÉS-LEÓN E. GÓMEZ-LÓPEZ G. YA-NOWSKY K, CALVETE-CANDENAS J, INGLADA-PÉREZ L, MARTÍ-NEZ-DELGADO B, BENÍTEZ J. Tumor MicroRNA Expression Profiling Identifies Circulating MicroRNAs for Early Breast Cancer Detection. Clin Chem 2015;61, 1098-1106.

PEREA J, CANO JM, RUEDA D, GARCÍA JL, INGLADA L, OSORIO I, ARRIBA M, PÉREZ J, GASPAR M, FERNÁNDEZ-MIGUEL T, RODRÍGUEZ Y, BENÍTEZ J, GONZÁLEZ-SARMIENTO R, URIOSTE M. Classifying early-onset colorectal cancer according to tumor location: new potential subcategories to explore. Am J Cancer Res 2015: 5. 2308-2313.

#### A destacar

La U706 busca identificar alteraciones genéticas de susceptibilidad al cáncer, y trasladar nuestros hallazgos a la práctica clínica. La Unidad atiende en nuestra consulta del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario de Fuenlabrada (HUF) a pacientes con sospecha de cáncer hereditario. Discusiones sobre protocolos y guías clínicas se llevan a cabo mensualmente por el Comité clínico de cancer Hereditario del hospital, creado en marzo de 2015.

Durante 2015 hemos duplicado el número de pacientes vistos en consulta (318 frente a 163 en 2014). Se realizaron 328 diagnósticos genéticos (314 en 2014). El análisis del gen SMARCE1, asociado a meningioma familiar, ha sido incorporado a nuestro catálogo de servicios.

La Unidad ha contribuido activamente a identificar nuevos genes implicados en susceptibilidad al cáncer. Mutaciones en MDH2, responsable de paraganglioma familiar, en FAN1, causante cáncer colorrectal familiar tipo X, en POT1 como causa de angiosarcoma cardiaco hereditario, o en ATP4a como causa de carcinoides gástricos, son algunos de los hallazgos del grupo.

Estamos interesados en identificar genes modificadores que modulen edad de diagnóstico, evolución de la enfermedad y riesgo de cáncer, y polimorfismos que mejoren la calidad de vida de los pacientes (farmacogenética). En este sentido, la neuropatía limita la dosis y la eficacia de fármacos, y disminuye la calidad de vida. Por último, destacan los hallazgos sobre el papel de microRNAs como biomarcadores tempranos de cáncer de mama.

Establecer relaciones con asociaciones de pacientes es uno de los objetivos. Durante 2015 la Unidad estrechó su relación con ASACO (Asociación de Afectados por Cáncer de Ovario) y AEAS (Asociación de Afectados por Sarcomas).

#### **PATENTE**

Perea-García J., González-Sarmiento R., Urioste-Azcorra M., Rueda-Fernández, D., Arriba-Domènech, M., García-Hernández J.L., Pérez-García. J (2015). Biomarcador para el diagnóstico, pronóstico y sequimiento de cáncer colorectal de aparición precoz. ES201531891.

Institución: Fund. Centro Nacional de Invest. Oncológicas · Contacto: C/ Melchor Fernández Almagro, 3. 28029 Madrid · Tel.: 91 224 69 65 /91 732 80 00 · E.mail: jbenitez@cnio.es · Website: www.cnio.es



Programa: Medicina Genética

**Investigador Principal: Bernabéu, Carmelo** 



## **Integrantes**





CONTRATADOS: Ruiz Llorente, Lidia.

ADSCRITOS: Botella Cubells, Luisa María | Gallardo Vara, Eunate | Langa Poza, Carmen | Morales Angulo, Carmelo | Zarrabeitia Puente, Roberto.

- Estudios de expresión, función y estructura de endoglina y su relevancia en la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria y otras patologías como la preeclampsia.
- Estudios genéticos y celulares sobre la población española con Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria.
- Diagnóstico molecular y caracterización de mecanismos patogénicos de la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria en la vía de señalización del TGF-beta.
- Modelos celulares y animales para estudiar la función de endoglina y ALK1 en la fisiopatología.
- Nuevas terapias para hemangioblastomas y carcinomas de la enfermedad de von Hippel Lindau (VHL), producida por una expresión constitutiva del factor inducible por hipoxia (HIF).



BLANCO FJ, OJEDA-FERNÁNDEZ L, ARISTORENA M, GALLAR-DO-VARA E, BENGURIA A, DOPAZO A, LANGA C, BOTELLA LM, BERNABEU C. Genome-wide transcriptional and functional analysis of endoglin isoforms in the human promonocytic cell line U937. J. Cell Physiol. (2015) Apr; 230(4): 947-958. doi: 10.1002/jcp.24827.

DEL CASTILLO G, SÁNCHEZ-BLANCO E, MARTÍN-VILLAR E, VAL-BUENA-DIEZ AC, LANGA C, PÉREZ-GÓMEZ E, RENART J, BER-NABÉU C, QUINTANILLA M. Soluble endoglin antagonizes Met signaling in spindle carcinoma cells. Carcinogenesis. (2015) Feb; 36(2): 212-222. doi: 10.1093/carcin/bgu240.

ROSSI E, LÓPEZ-NOVOA JM, BERNABEU C. Endoglin involvement in integrin-mediated cell adhesion as a putative pathogenic mechanism in Hereditary Hemorrhagic Telangectasia type 1 (HHT1). Front. Genet. (2015) January 2015, volume 5, article 457, pages 1-5. doi: 10.3389/fgene.2014.00457.

BOTELLA LM, ALBIÑANA V, OJEDA-FERNÁNDEZ L, RECIO-PO-VEDA L, BERNABÉU C. Research on potential biomarkers in hereditary hemorrhagic telangiectasia. Front. Genet. (2015) March 31; volume 6: article 115, pages 1-9. doi: 10.3389/fgene.2015.00115.

ALBIÑANA V, VILLAR GÓMEZ DE LAS HERAS K, SERRANO-HE-RAS G, SEGURA T, PERONA-MORATALLA AB, MOTA-PÉREZ M, DE CAMPOS JM, BOTELLA LM. Propranolol reduces viability and induces apoptosis in hemangioblastoma cells from von Hippel-Lindau patients. Orphanet J. Rare Dis. 2015 Sep 22; 10(1): 118. doi: 10.1186/s13023-015-0343-5.

#### A destacar

RED DE HHT. Se ha avanzado en la consolidación de la red española de unidades clínicas de Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT), consensuando protocolos de evaluación de HHT. Se tramitado la solicitud de vinculación al CIBERER de dos grupos clínicos HHT: 1) Dr. Antoni Riera Mestre (Hospital de Bellvitge, Barcelona); y II) Dr. José Luis Patier (Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid).

MEDICAMENTO HUERFANO. Después de obtener la designación por parte de la EMA (European Medicines Agency) del acetato de Bazedoxifeno (Conbriza) como medicamento huérfano para HHT, se ha emitido el informe de mantenimiento correspondiente a 2015, solicitado por la EMA.

MECANISMO PATOGENICO. Se ha postulado la implicación de endoglina en la adhesión celular mediada por integrinas, como mecanismo patogénico en HHT y se han analizado los biomarcadores descritos para esta enfermedad. Se ha avanzado en el conocimiento de la función de endoglina de membrana (proteína mutada en HHT1). Se ha demostrado que el propranolol reduce la viabilidad e induce apoptosis en células de hemangioblastoma de pacientes von Hippel-Lindau.

COLABORACIONES Y OTROS. Hemos mantenido una activa colaboración con la Asociación Española de pacientes HHT, FEDER, asociaciones europeas HHT a través de EURORDIS y la asociación HHT internacional americana. Hemos participado activamente en diversos congresos científicos, especialmente en la "11th International Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Scientific Conference", Captiva, Florida, USA (11-14 Junio, 2015) y en la VIII Asamblea de la Asociación de HHT España, Fundación ONCE, Madrid (9 y 10 Octubre, 2015). Se han leído dos tesis doctorales de miembros contratados/adscritos CIBERER: ı) María Luisa Ojeda Fernández; Biomarcadores plasmaticos y alteraciones de la respuesta inmunitaria en la Telangiectasia Hemorragica Hereditaria (HHT). 18 diciembre, 2015. II) Roberto Zarrabeitia Puente; Epidemiología de la Telangiectasia Hemorragica Hereditaria en España: Experiencia de la unidad especializada del Hospital Sierrallana (2003-2013). 15 diciembre, 2015.

Institución: Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas

Contacto: Centro de Invest. Biológicas · Ramiro de Maeztu, 9. 28040 Madrid · Tel.: 91 837 31 12 ext 4246



Programa: Medicina Endocrina Investigador Principal: Bernal, Juan



### **Integrantes**



CONTRATADOS: Morte Molina, Beatriz.

ADSCRITOS: Bárez López, Soledad | Gil Ibáñez, Pilar | Guadaño Ferraz, Ana Cristina | Martín Belinchón, Mónica.

- 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 Mct8.
   Desarrollo de alternativas terapéuticas basadas en el uso de análogos de hormonas tiroideas con
- transporte alternativo. Estudio histopatológico de muestras de cerebro de pacientes con deficiencia del transportador MCT8. Diagnóstico de pacientes con cuadro clínico similar pero sin mutaciones en SLC16A2.
- Resistencia a hormonas tiroideas: Mecanismos de las alteraciones de retraso mental, síndrome de hiperactividad y falta de atencion como consecuencia de las mutaciones del receptor de T3 tipo beta (THRB). Mecanismos moleculares de las resistencias a hormona tiroidea en ausencia de mutaciones de THRB.

GIL-IBAÑEZ P, GARCÍA-GARCÍA F, DOPAZO J, BERNAL J, MORTE B. Global Transcriptome Analysis of Primary Cerebrocortical Cells: Identification of Genes Regulated by Triiodothyronine in Specific Cell Types. Cereb Cortex. 2015 Nov 2. pii: bhv273. [Epub ahead of print]

BERNAL J, GUADAÑO-FERRAZ A, MORTE B. Thyroid hormone transporters--functions and clinical implications. Nat Rev Endocrinol. 2015; 11(7):406-17.

BRABANT G, PEETERS RP, CHAN SY, BERNAL J, BOUCHARD P, SALVATORE D, BOELAERT K, LAURBERG P. Management of subclinical hypothyroidism in pregnancy: are we too simplistic? Eur J Endocrinol. 2015; 173(1):1-11.

AGUILERA Ó, GONZÁLEZ-SANCHO JM, ZAZO S, RINCÓN R, FERNÁNDEZ AF, TAPIA O, CANALS F, MORTE B, CALVANESE V, ORGAZ JL, NIELL N, AGUILAR S, FREIJE JM, GRAÑA O, PISANO DG, BORRERO A, MARTÍNEZ-USEROS J, JIMÉNEZ B, FRAGA MF, GARCÍA-FONCILLAS J, LÓPEZ-OTÍN C, LAFARGA M, ROJO F, MUÑOZ A. Nuclear DICKKOPF-1 as a biomarker of chemoresistance and poor clinical outcome in colorectal cancer. Oncotarget. 2015; 6(8):5903-5917.

#### A destacar

Durante 2015 continuamos el estudio sobre el síndrome de Allan-Herndon-Dudley, por mutaciones en el transportador de T3 MCT8. En enero, los Dres. Morte, Guadaño-Ferraz y Bernal asistieron al encuentro propiciado y financiado por la familia Sherman, de Australia, con otros investigadores y padres de pacientes, en Marina del Rey, California, donde se discutieron los avances recientes sobre esta enfermedad.

El Dr. Bernal fue invitado al Congreso de la European Endocrine Society, en mayo en Dublin, y al International Thyroid Meeting, en octubre en Orlando, Florida. El Dr. Bernal fue nominado por la Sociedad Española de Endocrinología para la Medalla de la Federación de Sociedades Europeas de Endocrinología. La Dra. Morte co-organizó con la Dra. Resmini (U747) un Simposio Internacional de la Fundación Areces (Enfermedades raras endocrinas: de la investigación al manejo clínico), en octubre, participando como ponente el Dr. J. Bernal. La Dra. Guadaño fue invitada a la jornada Prometeo-Generalitat Valenciana de receptores nucleares, Universidad Miguel Hernández de Elche. La Dra. B. Morte realizó una estancia sabá-

tica en el Maine Medical Center Research Institute, Maine, USA (Junio a Diciembre 2015). En el congreso de la Sociedad Madrileña de Endocrinología se presentaron resultados de CGH arrays, financiados por esta Sociedad mediante un premio otorgado a la Dra. Morte en colaboración con el Dr. Moreno (INGEMM, La Paz). Daniela López-Espíndola leyó la tesis sobre Histopatología cerebral en pacientes con MCT8. Se han presentado resultados en "Eight Cajal-Winter-Conference","16th Congress Spanish Society for Neuroscience" y VII Congreso Internacional de Enfermedades Raras y Medicamentos Huérfanos.

El grupo ha continuado con los diagnósticos genéticos de RTH y MCT8, y la colaboración con los Dres. H. Heuer (Alemania) y L. Appelbamum (Israel) en el marco del proyecto E-Rare-2 de ERA-Net for Research on Rare Diseases, de la convocatoria de 2013, y ha obtenido el proyecto SAF2014-54919-R (Mecanismos de enfermedad en el síndrome de Allan-Herndon-Dudley), cuyos investigadores principales son los Dres. Guadaño-Ferraz y Bernal.

**Institución:** Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas **Contacto:** Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols · C/ Arturo Duperier 4. 28029 Madrid Teléfono: 91 585 44 47 / 600 76 32 76 / Fax 91 585 44 01 · E.mail: jbernal@iib.uam.es

Programa: Patología Neurosensorial Investigadora Principal: Bovolenta, Paola



## **Integrantes**



CONTRATADOS: Sandonís Consuegra, África.

ADSCRITOS: Cardozo Ruiz, Marcos Julián | Cavodeassi Madarro, Florencia | Esteve Pastor, Pilar.

- 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.



MARCOS S., NIETO-LÓPEZ F., SANDONIS A., DI MARCO, F., CAR-DOZO M., ESTEVE, P. AND BOVOLENTA P. Secreted Frizzled Related Proteins modulate pathfinding and fasciculation of mouse retina ganglion cell axons by direct and indirect mechanisms. J. Neurosci. 2015; 35, 4729-4740 (cover caption article)

GÓMEZ-MARÍN C, TENA JJ, ACEMEL RD, LÓPEZ-MAYORGA E NARANJO S, DE LA CALLE-MUSTIENES E, MAESO I, BECCARI L, ANEAS, I, VIELMAS E, BOVOLENTA P., NOBREGA, M.A, CARVAJAL JJ, GÓMEZ-SKARMETA JL Evolutionary comparison reveals that diverging CTCF sites are signatures of ancestral topológical associating domains borders. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2015. 112, 7542-7547.

MARCOS, S. GONZÁLEZ, M., BECCARI, L., CARRAMOLINO, L., MAR-TIN-BERMEJO MJ, AMARIE O, MATEOS-SAN MARTÍN D., TORROJA

C, BOGDANOVIC O, DOOHAN R., PUK O, HRABĚ DE ANGELIS M, GRAW J, GOMEZ-SKARMETA JL, CASARES F, TORRES M.\*, AND BOVOLENTA P.\* Meis1 coordinates a network of genes implicated in eye development and microphthalmia. Development. 2015. 142, 3009-3020.

BECCARI L., MARCO-FERRERES R., TABANERA N., SOUREN M., WITTBRODT B., CONTE I, WITTBRODT J. AND BOVOLENTA P. A trans-regulatory code for the forebrain expression of Six3.2 in the medaka fish. J. Biol. Chem. 2015. 290, 26927-26942

HERNÁNDEZ-BEJARANO, M\*, GESTRI G\*, SPAWLS, L., NIE-TO-LÓPEZ F, PICKER A, TADA M, BRAND M, BOVOLENTA P., WIL-SON SW, AND CAVODEASSI F. Opposing Shh and Fgf signals initiate nasotemporal patterning of the retina. Development. 2015. 142, 3933-3942.

#### 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. Además de las publicaciones que se destacan en esta memoria, durante este año hemos progresado en el estudio de la proteína Cdon, una componente de la vía de señalización de Shh, y sus posible implicaciones en defectos congénitos del desarrollo estableciendo colaboraciones con distintos grupos clínicos, incluya la U704. Hemos también ampliado nuestros estudios sobre el campo morfogenético del ojo con un particular enfoque a la especificación del epitelio pigmentado de la retina. Asimismo hemos mantenidos colaboraciones con distintos grupos de neurólogos para progresar en el estudio de la implicación de la proteína Secreted Frizzled Related

Protein 1 (Sfrp1) en la Enfermedad de Alzheimer. Para este estudio hemos conseguido, entre otros, el apoyo de un proyecto de la Fundación Tatiana Pérez de Guzmán el Bueno. Asimismo, hemos obtenido resultados relevante sobre el papel de Sfrp1 en procesos inflamatorios asociados a la neurodegeneración. Por otro lado, en colaboración con la U738 hemos avanzado en el análisis del fenotipo neural de modelos murino de la Enfermedad de Lafora, el que ha originado la lectura de una tesis doctoral. Nuestro grupo lidera una red nacional compuesta de diez laboratorios sobre desarrollo del sistema nervioso (ReDevNeural), por la cual tenemos financiación del MINECO (BFU2014-55738-REDT). A nivel internacional dentro de la convocatoria ERA-Net Neuron II, lideramos el proyecto ImprovVision, encaminado al estudio y terapia de defectos congénitos del sistema visual.

Institución: CSIC · Centro de Biología Molecular Severo Ochoa · Contacto: Campus Cantoblanco. c/ Nicolás Cabrera. 28049 Madrid · Tel.: 91 196 47 18 office / 91 196 47 18 lab · E.mail: pbovolenta@cbm.csic.es Web: http://web4.cbm.uam.es/joomla-rl/index.php/es/index.php?option=com\_content&view=article&id=408

Programa: Cáncer Hereditario, Enfermedades Hematológicas y Dermatológicas Investigador Principal: Bueren, Juan Antonio



## **Integrantes**



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

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

## Principales líneas de investigación

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

Nuestro trabajo está centrado en el desarrollo de terapias innovadoras de enfermedades raras que afectan principalmente a células de la sangre. Entre ellas destacan fallos congénitos de médula ósea, anemias e inmunodeficiencias congénitas. En particular se ha trabajado en las siguientes líneas de investigación:

- Terapia, edición génica y reprogramación celular en síndromes con fallo de médula ósea, principalmente anemia de Fanconi.
- · Terapia, edición génica y reprogramación celular en

- anemia congénita por deficiencia en piruvato quinasa eritrocitaria (PKD).
- Terapia génica lentiviral en la inmunodeficiencia congénita por deficiencia de adhesión leucocitaria del tipo 1 (LAD-1).
- Aplicaciones de las células mesenquimales estromales en el tratamiento de enfermedades raras.

Durante el año 2015, nuestra actividad se ha realizado principalmente en el desarrollo de Proyectos de Investigación del Plan Nacional de Investigación, así como del Programa Marco de la UE FP7 (Proyecto EURO-FANCOLEN). Con la misma finalidad, participamos en el Transatlantic Gene Therapy Consortium, así como en colaboraciones con empresas del sector biotecnológico, con las que se confía alcanzar importantes acuerdos de cooperación. El interés por realizar investigación biomédica traslacional se plasma en la puesta



en marcha de la primera Sala GMP Nacional aprobada por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios para el desarrollo de protocolos de terapia génica con células madre hematopoyéticas.

El trabajo realizado por nuestro equipo de investigación en colaboración con otros Grupos CIBER, con Grupos Clínicos Vinculados (H. Niño Jesús y H. Vall d' Hebrón) y

con la Fundación Jiménez Díaz, con quien hemos constituido una Unidad Mixta de Terapias Avanzadas, nos está permitiendo liderar a nivel mundial los programas de terapia génica en 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

CUESTA-DOMINGUEZ A, LEON-RICO D, ALVAREZ L, DIEZ B, BO-DEGA-MAYOR I, BANOS R, ET AL. BCR-JAK2 drives a myeloproliferative neoplasm in transplanted mice. J Pathol. 2015 Jun;236(2):219-28. PubMed PMID: 25664618.

FERNÁNDEZ-GARCÍA M, YANEZ RM, SÁNCHEZ-DOMINGUEZ R, HERNANDO-RODRÍGUEZ M, PECES-BARBA M, HERRERA G, ET AL. Mesenchymal stromal cells enhance the engraftment of hematopoietic stem cells in an autologous mouse transplantation model. Stem Cell Res Ther. 2015;6:165. PubMed PMID: 26345192. Pubmed Central PMCID: PMC4562358.

GARATE Z, QUINTANA-BUSTAMANTE O, CRANE AM, OLIVIER E, POIROT L, GALETTO R, ET AL. Generation of a High Number of Healthy Erythroid Cells from Gene-Edited Pyruvate Kinase Deficiency Patient-Specific Induced Pluripotent Stem Cells.

Stem Cell Reports. 2015 Dec 8;5(6):1053-66. PubMed PMID: 26549847. Pubmed Central PMCID: PMC4682065.

LÓPEZ-SANTALLA M, MANCHENO-CORVO P, MENTA R, LÓPEZ-BELMONTE J, DELAROSA O, BUEREN JA, ET AL. Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Modulate Experimental Autoimmune Arthritis by Modifying Early Adaptive T Cell Responses. Stem Cells. 2015 Dec;33(12):3493-503. PubMed PMID: 26205964.

MOLINA-ESTEVEZ FJ, NOWROUZI A, LOZANO ML, GALY A, CHA-RRIER S, VON KALLE C, ET AL. Lentiviral-Mediated Gene Therapy in Fanconi Anemia-A Mice Reveals Long-Term Engraftment and Continuous Turnover of Corrected HSCs. Curr Gene Ther. 2015;15(6):550-62. PubMed PMID: 26415575.

#### A destacar

En marzo de 2015, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha certificado que el laboratorio "CliniStem", del CIEMAT, cumple con los requisitos establecidos en la Normas de Correcta Fabricación para la producción de Medicamentos de Terapias Avanzadas en Investigación.

En el campo de la anemia de Fanconi se ha demostrado la seguridad del vector lentiviral LV-FANCA y se han llevado a cabo las validaciones del protocolo de terapia génica, lo que ha permitido la aprobación por parte de la AEMPS del protocolo clínico FANCOLEN en Marzo de 2015. También se presentó la tesis doctoral de Begoña Díez sobre la edición génica en células madre hematopoyéticas como una posible aproximación terapéutica en anemia de Fanconi.

Respecto al proyecto de la anemia por deficiencia en piruvato quinasa eritrocitaria (PKLR), se han desarrollado herramientas de edición génica para la corrección del defecto génico en progenitores hematopoyéticos humanos. Asimismo, se ha elaborado un acuerdo de colaboración con una empresa americana para la financiación de un ensayo clínico de terapia génica para la deficiencia de PKLR, que previsiblemente se firmará durante el primer trimestre de 2016.

Se ha desarrollado un vector lentiviral para la terapia génica de la deficiencia de adhesión leucocitaria tipo I (LAD-I), que formó parte de la tesis doctoral de Diego León Rico, y que obtuvo la calificación de Sobresaliente Cum laude con mención internacional.

Estudios preclínicos con células estromales mesenquimales (MSCs) han demostrado que la administración intravenosa de las MSCs mejoran significativamente el injerto de células madre hematopoyéticas en modelos de trasplante autólogo en ratón, lo que será aplicado en protocolos de terapia génica.

En colaboración con la empresa biotecnológica Tigenix, se han descrito las respuestas celulares responsables del efecto terapéutico de las MSCs en un modelo preclínico de artritis reumatoide inducido por colágeno. Asimismo, se ha demostrado que las MSCs infundidas por vía intralinfática son capaces de modular la artritis experimental inducida por colágeno.

Institución: C. de I. Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT) · Contacto: Avda. Complutense, 40. Edif. 70A. 28040 Madrid · Tel.: 91 346 65 18 · E.mail: juan.bueren@ciemat.es · Web: http://www.ciemat.es/



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 | Fachal Vilar, Laura | Fernández Prieto, Montserrat | García Murias, María | Quintans Castro, Beatriz | Ruiz Ponte, Clara | Sobrido Gómez, María Jesús | Vega Gliemmo, Ana Paula.

- 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.



LEGATI A, GIOVANNINI D, NICOLAS G, LÓPEZ-SÁNCHEZ U, QUINTÁNS B, OLIVEIRA JR, SEARS RL, RAMOS EM, SPITERI E, SOBRIDO MJ, CARRACEDO Á, CASTRO-FERNÁNDEZ C, CUBIZO-LLE S, FOGEL BL, GOIZET C, JEN JC, KIRDLARP S, LANG AE, MIEDZYBRODZKA Z, MITARNUN W, PAUCAR M, PAULSON H, PARIENTE J, RICHARD AC, SALINS NS, SIMPSON SA, STRIANO P, SVENNINGSSON P, TISON F, UNNI VK, VANAKKER O, WES-SELS MW, WETCHAPHANPHESAT S, YANG M, BOLLER F, CAM-PION D, HANNEQUIN D, SITBON M, GESCHWIND DH, BATTINI JL, COPPOLA G. Mutations in XPR1 cause primary familial brain calcification associated with altered phosphate export. Nat Genet. 2015 Jun;47(6):579-81. doi: 10.1038/ng.3289. Epub 2015 May 4.PMID: 25938945.

MANCIKOVA V, CRUZ R, INGLADA-PÉREZ L, FERNÁNDEZ-RO-ZADILLA C, LANDA I, CAMESELLE-TEIJEIRO J, CELEIRO C, PASTOR S, VELÁZQUEZ A, MARCOS R, ANDÍA V, ÁLVAREZ-ES-COLÁ C, MEORO A, SCHIAVI F, OPOCHER G, QUINTELA I, ANSE-DE-BERMEJO J, RUIZ-PONTE C, SANTISTEBAN P, ROBLEDO M, CARRACEDO A. Thyroid cancer GWAS identifies 10q26.12 and 6q14.1 as novel susceptibility loci and reveals genetic

heterogeneity among populations. Int J Cancer. 2015 Oct 15;137(8):1870-8. doi: 10.1002/ijc.29557. Epub 2015.

BALBOA-BELTRÁN E, CRUZ R, CARRACEDO A, BARROS F. Delimiting Allelic Imbalance of TYMS by Allele-Specific Analysis. Medicine (Baltimore). 2015 Jul;94(27):e1091. doi: 10.1097/MD.0000000000001091. PMID:26166093.

BALBOA-BELTRÁN E, DURAN G, LAMAS MJ, CARRACEDO A, BARROS F. Long Survival and Severe Toxicity Under 5-Fluorouracil-Based Therapy in a Patient With Colorectal Cancer Who Harbors a Germline Codon-Stop Mutation in TYMS. Mayo Clin Proc. 2015 Sep;90(9):1298-303. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.05.005. Epub 2015 Jul 22. PMID: 26210704.

BRION M, SOBRINO B, MARTÍNEZ M, BLANCO-VEREA A, CARRA-CEDO A. Massive parallel sequencing applied to the molecular autopsy in sudden cardiac death in the young. Forensic Sci Int Genet. 2015 Sep;18:160-70. doi: 10.1016/j. fsigen.2015.07.010. Epub 2015 Jul 23. PMID: 26243589.

#### A destacar

Nuestra producción científica alcanzó casi los 50 artículos, estando un 75% de ellos en revistas del primer cuartil. Hemos aumentado la publicación de casos clínicos, la mayoría relacionados con alteraciones microestructurales que produjeron casos de autismo o discapacidad intelectual.

Las actividades relacionadas con la genética de reacciones adversas graves a fármacos también han aumentado, mientras que las líneas de investigación relacionadas con genética de enfermedades complejas y particularmente cáncer (de mama, colorrectal y tiroides) están dando también excelentes resultados con el descubrimiento de nuevos genes involucrados en cáncer colorrectal y de tiroides.

La secuenciación de nueva generación está permitiendo el descubrimiento de nuevos genes involucrados en enfermedades raras y un ejemplo son las mutaciones en XPR1 que causan calcificaciones cerebrales familiares asociadas con alteraciones de la exportación de fosfatos, publicada en Nature Genetics y que es un buen ejemplo de la aplicación de NGS en el descubrimiento de nuevos loci.

Las líneas de investigación relacionadas con genética de la muerte súbita progresan también adecuadamente, así como la relacionada con enfermedades psiguiátricas, especialmente aquellas en edad infanto-juvenil que tienen un importante componente genético.

Las actividades del grupo en consorcios nacionales e internacionales ha aumentado también en 2015, con dos proyectos europeos H2020 concedidos: PANCAN-RISK, liderado por el grupo con el objetivo de conseguir una estratificación y predicción del cáncer y B-CAST, también para predicción de cáncer de mama, donde lideramos el grupo de trabajo de descubrimiento de biomarcadores genéticos a través de la secuenciación masiva de tejido tumoral y sano en miles de muestras. Finalmente la traslación de la investigación a la práctica clínica ha sido importante para nosotros como es habitual, con un especial esfuerzo durante este año en farmacogenómica y medicina personalizada, incluyendo acciones de descubrimiento temprano de fármacos, a través de la plataforma INNOPHARMA, también liderada por el grupo y gracias a la contribución de otros grupos del CIBERER.

Institución: Universidad de Santiago de Compostela · Contacto: Facultad de Medicina · C/ San Francisco, S/N 15782 Santiago de Compostela · Teléfono: 981 951 491 · Website: http://www.xenomica.org/

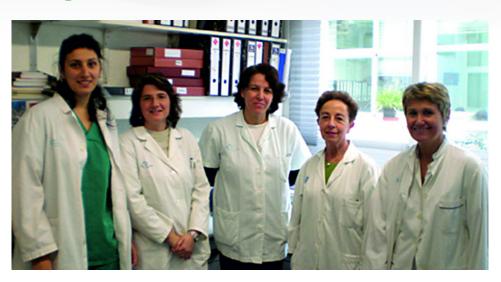


**Programa: Medicina Endocrina** 

**Investigador Principal: Carrascosa, Antonio** 



## **Integrantes**



CONTRATADOS: Fernández Cancio, Mónica.

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

- 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.



CAMATS N, FERNÁNDEZ-CANCIO M, AUDÍ L, MULLIS PE, MO-RENO F, GONZÁLEZ CASADO I, LÓPEZ-SIGUERO JP, CORRI-PIO R, BERMÚDEZ DE LA VEGA JA, BLANCO JA, FLÜCK CE. Human MAMLD1 Gene Variations Seem Not Sufficient to Explain a 46,XY DSD Phenotype. PLoS One. 2015 Nov 16;10(11):e0142831. doi: 10.1371/journal.pone.0142831. eCollection 2015. PubMed PMID: 26580071; PubMed Central PMCID: PMC4646284.

CAMATS N, AUDÍ L, FERNÁNDEZ-CANCIO M, ANDALUZ P, MU-LLIS PE, CARRASCOSA A, Flück CE. LRH-1 May Rescue SF-1 Deficiency for Steroidogenesis: An in vitro and in vivo Study. Sex Dev. 2015;9(3):144-54. doi: 10.1159/000381575. Epub 2015 Apr 17. PubMed PMID: 25896302.

RODRÍGUEZ-SUREDA V, VILCHES Á, SÁNCHEZ O, AUDÍ L, DO-MÍNGUEZ C. Intracellular oxidant activity, antioxidant enzyme defense system, and cell senescence in fibroblasts with trisomy 21. Oxid Med Cell Longev. 2015;2015:509241. doi: 10.1155/2015/509241. Epub 2015 Mar 17. PubMed PMID: 25852816; PubMed Central PMCID: PMC4380103.

BERMÚDEZ DE LA VEGA JA, FERNÁNDEZ-CANCIO M, BERNAL S, AUDÍ L. Complete androgen insensitivity syndrome associated with male gender identity or female precocious puberty in the same family. Sex Dev. 2015;9(2):75-9. doi: 10.1159/000371617. Epub 2015 Jan 29. PubMed PMID: 25633053.

CANDEL PAU J, CASTILLO SALINAS F, PERAPOCH LÓPEZ J, CA-RRASCOSA LEZCANO A, SÁNCHEZ GARCÍA O, LLURBA OLIVÉ E. [Perinatal outcome and cardiac dysfunction in preterm growth-restricted neonates in relation to placental impairment severity]. An Pediatr (Barc). 2015 May 13. pii: S1695-4033(15)00119-8. doi: 10.1016/j.anpedi.2015.03.014. [Epub ahead of print] Spanish. PubMed PMID: 25982472.

#### A destacar

A lo largo del 2015, la actividad del Grupo se ha orientado a la traslación asistencial, al diagnóstico y a las consultas especializadas relacionadas con las ER del área de la endocrinología pediátrica, destacando las líneas relacionadas con el crecimiento esquelético, las anomalías de la diferenciación sexual, la deficiencia familiar de glucocorticoides y los factores de predisposición al desarrollo de raquitismo. Se han realizado acciones de colaboración con las Sociedades SEEP, SEEN, SEQC y ESPE para la elaboración de Recomendaciones y Guías para protocolos de diagnóstico bioquímico, clínico y genético. Sigue la actividad como Centro de Referencia del Programa de Detección Precoz del Hipotiroidismo Congénito en Catalunya. El Grupo participa en los Grupos de Trabajo de la SEEP, la SEEN y la ESPE para el estudio y creación de Bases de Datos de Diagnósticos de Anomalías de Diferenciación Sexual (ADS). Asimismo, el Grupo participa en la base de datos internacional (I-DSD) y colabora en el Proyecto COST BM1303 para el estudio internacional de las ADS.

L. Audí participa como miembro del comité científico de Orphanet. Se ha continuado la colección de muestras de Endocrinología Pediátrica que se había iniciado el 2011 en el Biobanco del VHIR (Vall d'Hebron Institut de Recerca) (BBHUVH).

A lo largo del 2015, se han puesto en marcha nuevas tecnologías de secuenciación masiva de exoma que ha permitido realizar el diagnóstico molecular de pacientes con patología endocrinológica pediátrica que hasta ahora permanecían sin etiología molecular.

En el curso del último año, se han mantenido colaboraciones clínicas y de investigación con otros grupos pediátricos de nuestro hospital que también trabajan sobre enfermedades raras (neumología pediátrica, neurología y enfermedades metabólicas, genéticas e inmunodeficiencias).

Institución: Fundación Hospital Universitario Vall d'Hebron - Institut de Recerca (VHIR) Contacto: Hospital Vall d'Hebron · Passeig Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona

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



Programa: Medicina Mitocondrial y Neuromuscular

Investigador Principal: Cuezva, José Manuel



### **Integrantes**



CONTRATADOS: Núñez de Arenas Flores, Cristina.

ADSCRITOS: Formentini, Laura | García Bermúdez, Javier | Martínez Jover, Estefanía | Nuevo Tapioles, Cristina | Santacatterina, Fulvio | Soldevilla Navarro, Beatriz.

- 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.



GARCÍA-BERMÚDEZ J, SÁNCHEZ-ARAGÓ M, SOLDEVILLA B, DEL ARCO A, NUEVO-TAPIOLES C, CUEZVA JM. PKA Phosphorylates the ATPase Inhibitory Factor 1 and Inactivates Its Capacity to Bind and Inhibit the Mitochondrial H(+)-ATP Synthase. Cell Rep. 2015 Sep 29;12(12):2143-55.

SANTACATTERINA F, CHAMORRO M, DE ARENAS CN, NAVA-RRO 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 Feb 18:13:65.

CASCAJO MV, ABDELMOHSEN K, NOH JH, FERNÁNDEZ-AYALA DJ, WILLERS IM, BREA G, LÓPEZ-LLUCH G, VALENZUELA-VILLA-TORO M, CUEZVA JM, GOROSPE M, SIENDONES E, NAVAS P. RNA-binding proteins regulate cell respiration and coenzyme Q biosynthesis by post-transcriptional regulation of COQ7. RNA Biol. 2015 Dec 21:0. [Epub ahead of print]

MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ DE LA CÁMARA C, HERNÁNDEZ-PIN-TO AM, OLIVARES-GONZÁLEZ L, CUEVAS-MARTÍN C, SÁN-CHEZ-ARAGÓ M, HERVÁS D, SALOM D, CUEZVA JM, DE LA ROSA EJ, MILLÁN JM, RODRIGO R. Adalimumab Reduces Photoreceptor Cell Death in A Mouse Model of Retinal Degeneration. Sci Rep. 2015 Jul 14;5:11764.

BARNEO-MUÑOZ M, JUÁREZ P, CIVERA-TREGÓN A, YNDRIAGO L, PLA-MARTIN D, ZENKER J, CUEVAS-MARTÍN C, ESTELA A, SÁNCHEZ-ARAGÓ M, FORTEZA-VILA J, CUEZVA JM, CHRAST R, PALAU F. Lack of GDAP1 induces neuronal calcium and mitochondrial defects in a knockout mouse model of charcot-marie-tooth neuropathy. PLoS Genet. 2015 Apr 10;11(4):e1005115.

#### A destacar

Se ha descubierto que IF1 regula la actividad sintética de la ATP sintasa de la mitocondria y que su actividad está regulada por fosforilación mediante una proteína quinasa mitocondrial sensible a AMP cíclico. La fosforilación de IF1 en S39 impide su unión e inhibición de la sintasa (Cell Rep). Hemos demostrado la utilidad de la plataforma PROTEOmAb para la identificación de nuevos biomarcadores en biopsias de pacientes con distintas miopatías (J Transl Med y Patente concedida; colaboración CIBERER). Además, se ha contribuido a la traslación de PROTEOmAb como plataforma para el fenotipado del modelo murino de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (PLoS Genet; colaboración CIBERER) y como herramienta para evidenciar la respuesta terapéutica en un modelo de retinitis pigmentosa (Sci Rep; colaboración CIBERER).

Por otro lado, se ha contribuido en la caracterización de la RNABPs que regulan la biosíntesis de CoQ (RNA Biol; colaboración CIBERER). En cuatro de estas contribuciones ha participado activamente la Dra. Sánchez-Aragó contratada CIBERER de la U-713 hasta junio 2015.

Proyecto concedido: "Función oncogénica de IF1, el inhibidor de la H+ATP sintasa de la mitocondria". Entidad Financiadora: Fundación Ramón Areces. Duración desde: Junio 2015 HASTA: Mayo 2018. Cuantía de la subvención: 125.760 € Investigador responsable: José Manuel Cuezva Marcos.

Proyecto concedido: Acciones Cooperativa y Complementaria Intramural. CIBERER 2015. Biomarcadores Diagnóstico de Enfermedades Mitocondriales que afectan al sistema OXPHOS. Cuantía: 60.000 €. Investigadores: E. García Arumi (701), JM Cuezva (713) y MA Martin (723)

Concesión Patente Títulada: "Procedimiento y kit de diagnóstico diferencial de una enfermedad que cursa con afectación muscular". Autores: Fulvio Santacatterina, María Sánchez Aragó y José M. Cuezva. Número de Publicación: ES2432653 Fecha de publicación: 14/12/2013 Fecha de concesión: 10/09/2015. Propietario: Universidad Autónoma de Madrid y CIBERER.

Institución: Universidad Autónoma de Madrid

Contacto: Centro de Biología Molecular Severo Ochoa · Nicolás Cabrera, 1 · Campus de Cantoblanco UAM. 28049 Madrid · Tels: 91 196 46 18 / 91 196 46 48 · E.mail: jmcuezva@cbm.csic.es

Web: http://www.cbm.uam.es/mkfactory.esdomain/webs/cbmso/plt\_Lineasinvestigacion.Aspx?Idobjeto=7

Programa: Cáncer Hereditario, Enfermedades Hematológicas y Dermatológicas Investigadora Principal: Del Río Nechaevsky, Marcela



### **Integrantes**





CONTRATADOS: Escamez 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, Alvaro | Murillas Angoiti, Rodolfo | Retamosa Cervantes, María Luisa | Zapatero Solana, Elisabet.

- 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 ampollosas 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.



MENCÍA A, GARCÍA M, GARCÍA E, ET AL. Identification of two rare and novel large deletions in ITGB4 gene causing epidermolysis bullosa with pyloric atresia. Exp Dermatol 2016 [Epub ahead of print].

PEREZ CJ, MECKLENBURG L, JAUBERT J, ET AL. Increased Susceptibility to Skin Carcinogenesis Associated with a Spontaneous Mouse Mutation in the Palmitoyl Transferase Zdhhc13 gene. J Invest Dermatol. 2015;135:3133-43.

LLAMES S, GARCÍA-PÉREZ E, MEANA Á, ET AL. Feeder Layer Cell Actions and Applications. Tissue Eng Part B Rev 2015; 21:345-53.

LARCHER F, DEL RÍO M. Innovative therapeutic strategies for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Actas Dermosifiliogr 2015; 106:376-82.

GUERRERO-ASPIZUA S, LARCHER F, DEL RÍO M, ET AL. TUMOR initiation by skin Ha-ras-ment. Exp Dermatol 2015; 24:252-3.

#### A destacar

Durante el año 2015 destacamos 2 nuevos ENSA-YOS CLÍNICOS en los que la U714 participa: "Study of immune tolerance and capacity for wound healing of patients with Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa" (EBGene- NCT01874769) y "Estudio de seguridad y eficacia preliminar de la infusión de células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo para el tratamiento de la Epidermolisis Bullosa Distrófica Recesiva" (EudraCT 2015-001272-21). Resaltamos también durante el año 2015, 3 USOS COMPASIVOS empleando nuestra patente (http:// patentscope.wipo.int/search/en/W02002072800) que fueron aprobados por la AEMPS y realizados en los Hospitales Plató y Vall d'Hebron como tratamiento de úlceras crónicas en pacientes con epidermólisis bullosa.

Siguiendo en el ámbito traslacional es necesario resaltar también nuestra continuidad en el DIAG-NÓSTICO MOLECULAR de genodermatosis (http:// www.orpha.net). Así como en el mantenimiento de REGISTROS de pacientes integrados en SpainRDR. Además, la U714 pasa a formar parte en 2015 de "EB-CLINET - Clinical Network of EB Centres and Experts" (http://www.eb-clinet.org) y consolida otra colaboración con ASOCIACIONES DE PACIENTES, en este caso, con Berritxuak (http://www.berritxuak. org). Asimismo, hemos participado junto con otros investigadores y dermatólogos en la creación de la "European Xeroderma Pigmentosum (XP) Society" que fue presentada en Octubre de 2015 y está reconocida por Academia Europea de Dermatología.

En cuanto a FINANCIACIÓN competitiva nacional durante 2015 la U714 tuvo vigentes 2 AES (PI014/00931 y ICI14/00363 este último liderado por MJ.Escámez contratada CIBERER), 1 proyecto del Plan Estatal (SAF2013-43475-R), 1 INNPACTO y 2 proyectos Autonómicos. En cuanto a financiación privada resaltar la obtenida por parte de la Asociación de pacientes Berritxuak. Por último, destaca también en 2015 la concesión del proyecto NanoSmell H2020-FETOPEN-2014-2015-RIA.

Finalmente, señalar también las colaboraciones más relevantes con otras unidades CIBERER como por ejemplo, con las U716 y la U710 para la elaboración del capítulo: "Terapias Avanzadas en Enfermedades Raras" para la Revista Arbor, con la U704 para la elaboración de una guía clínica, con la U758 para el registro de pacientes y con la U726 en el marco ACCI.

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

Contacto: Avda. Complutense, 40. Edificio 70A. 28040 Madrid · Teléfono: 91 624 82 10



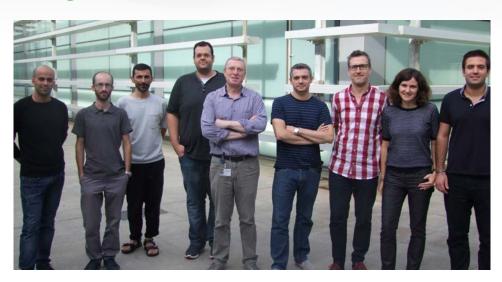


Programa: Medicina Genética

Investigador Principal: Dopazo Blázquez, Joaquín



## **Integrantes**



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

ADSCRITOS: García García, Francisco | Montaner González, David | Tarraga Giménez, Joaquín.

- 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 modulos 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 B a b e l o m i c s (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, tambien se analiza Chip-seq, variaciones en el número de copia y otras alteraciones cromosómicas (translocaciones, inversiones, etc.).

PORTA-PARDO E, GARCÍA-ALONSO L, HRABE T, DOPAZO\* J, GODZIK\* A. (\*co-corresponding). A Pan-Cancer Catalogue of Cancer Driver Protein Interaction Interfaces. PLoS Comput. Biol. 2015;11(10):e1004518.

HERNANSAIZ-BALLESTEROS RD, SALAVERT F, SEBASTIÁN-LEÓN P, ALEMÁN A, MEDINA I, DOPAZO J. Assessing the impact of mutations found in next generation sequencing data over human signaling pathways. Nucleic Acids Res.. 2015;43:W270-W275.

AVILA-FERNÁNDEZ A, PEREZ-CARRO R, CORTON M, LÓPEZ-MOLINA MI, CAMPELLO L, GARANTO A, FERNADEZ-SÁNCHEZ L, DUIJKERS L, LÓPEZ-MARTÍNEZ MA, RIVEIRO-ALVAREZ R, DA SILVA LRJ, SÁNCHEZ-ALCUDIA R, MARTIN-GARRIDO E, REYES N, GARCÍA-GARCÍA F, DOPAZO J, GARCÍA-SANDOVAL B, COLLIN RW, CUENCA N, AYUSO C. Whole Exome Sequencing Re-

veals ZNF408 as a New Gene Associated With Autosomal Recessive Retinitis Pigmentosa with Vitreal Alterations. Hum. Mol. Genet. 2015;24:4037-4048.

LUZÓN-TORO B, GUI H, RUIZ-FERRER M, SZE-MAN TANG C, FERNÁNDEZ RM, SHAM P-C, TORROGLOSA A, KWONG-HANG TAM P, ESPINO-PAISÁN L, CHERNY SS, BLEDA M, ENGUIX-RIE-GO MDV, DOPAZO J, ANTIÑOLO G, GARCÍA-BARCELÓ M-M, BORREGO S. Exome sequencing reveals a high genetic heterogeneity on familial Hirschsprung disease. Sci Rep. 2015;5:16473.

AMADOZ A, SEBASTIAN-LEON P, VIDAL E, SALAVERT F, DO-PAZO J. Using activation status of signaling pathways as mechanism-based biomarkers to predict drug sensitivity. Sci Rep. 2015;5:18494.

#### A destacar \_\_\_\_

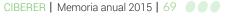
Lo más destacable de 2015 ha sido el estudio sobre población control española y la construcción de una base de datos de frecuencias alélicas de la población española (http://www.ciberer.es/plataformas/ciberer-spanish-variant-server). Se trata de un recurso único de gran ayuda a la hora de buscar genes de enfermedad.

Además hemos proporcionado asesoramiento y soporte bioinformático en 22 proyectos procedentes de 15 grupos CIBERER. Participamos activamente en la colaboración inter-grupos con la recepción de 11 investigadores de distintos grupos CIBERER. Finalmente se realizó la actividad formativa "NGS course: from reads to candidate genes" a la que asistieron 25 participantes de diferentes grupos CIBERER.

Institución: Institución: Fundación Centro de Investigación Príncipe Felipe

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

Teléfono: 96 328 96 80 · E.mail: jdopazo@cipf.es · Website: http://bioinfo.cipf.es/



Programa: Medicina Pediátrica y del Desarrollo Investigadora Principal: Fillat, Cristina



## **Integrantes**



CONTRATADOS: Luna Cornado, Jeronimo

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 Sobrevals, Luciano Matías

- · 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.

DI VONA C, BEZDAN D, ISLAM AB, SALICHS E, LÓPEZ-BIGAS N, OSSOWSKI S, DE LA LUNA S. Chromatin-wide profiling of DYRK1A reveals a role as a gene-specific RNA polymerase II CTD kinase. Mol Cell. 2015;57(3):506-20.

NAJAS S, ARRANZ J, LOCHHEAD PA, ASHFORD AL, OXLEY D, DELABAR JM, COOK SJ, BARALLOBRE MJ, ARBONÉS ML. DYR-K1A-mediated Cyclin D1 Degradation in Neural Stem Cells Contributes to the Neurogenic Cortical Defects in Down Syndrome. EBioMedicine. 2015;2(2):120-34.

BOFILL-DE ROS X, SANTOS M, VILA-CASADESÚS M, VILLA-NUEVA E, ANDREU N, DIERSSEN M, FILLAT C. Genome-wide miR-155 and miR-802 target gene identification in the hi-

ppocampus of Ts65Dn Down syndrome mouse model by miRNA sponges. BMC Genomics. 2015;16:907.

CATUARA-SOLARZ S, ESPINOSA-CARRASCO J, ERB I, LANGO-HR K, NOTREDAME C, GONZÁLEZ JR, DIERSSEN M. Principal Component Analysis of the Effects of Environmental Enrichment and (-)-epigallocatechin-3-gallate on Age-Associated Learning Deficits in a Mouse Model of Down Syndrome. Front Behav Neurosci. 2015 Dec 11;9:330.

BOFILL-DE ROS X, VILLANUEVA E, FILLAT C. Late-phase miR-NA-controlled oncolytic adenovirus for selective killing of cancer cells. Oncotarget. 2015;6(8):6179-90.

#### A destacar

El equipo centra su investigación en el estudio de enfermedades genéticas y trastornos del desarrollo que afectan al sistema nervioso central, especialmente, en enfermedades raras asociadas a trisomías y a monosomías del cromosoma 21, y desarrollan estrategias terapéuticas para tumores poco frecuentes. Recientemente, en el marco de las ayudas ACCI del CIBERER, se ha iniciado, en colaboración con la U737, un nuevo proyecto de terapia génica para la aciduria glutárica basado en la edición genómica.

En 2015, miembros del grupo han identificado una nueva actividad para la proteína quinasa DYRK1A como un regulador de programas específicos de transcripción génica, debido a su capacidad de fosforilar el extremo C-terminal de la subunidad catalítica de la RNA polimerasa II. Esta nueva actividad amplía los posibles efectores que pueden alterarse cuando los niveles de la quinasa están alterados en situaciones patológicas de trisomía o haploinsuficiencia. Por otro lado, se ha demostrado que DYR-K1A regula el tipo de división (proliferativa vs dife-

renciativa) de los progenitores corticales durante el desarrollo, a través de un proceso que implica la fosforilación por DYRK1A de Ciclina D1, contribuyendo al déficit de neuronas excitatorias en la corteza cerebral del modelo de síndrome de Down (SD), Ts65Dn. En este modelo se ha podido asociar el exceso de dosis de miRNA-155 y miRNA-802 con la desregulación de un grupo de genes con implicaciones en SD. Finalmente, se han demostrado los efectos beneficiosos que aporta un tratamiento combinado de epigalocatequina galato (EGCG) y la estimulación cognitiva sobre el deterioro cognitivo en SD y síndrome de X Frágil.

En relación al desarrollo de nuevas terapias para el tratamiento de tumores poco frecuentes se han obtenido nuevos adenovirus oncolíticos, generándose dos patentes.

Destacar también la contribución a la Unidad SEFA-LER con la realización de trabajos de fenotipación conductual en colaboración con diversos grupos CIBERER.

Institución: Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer

Contacto: C/ Roselló 149-153. 28036 Barcelona · Teléfono: 93 227 54 00 Ext. 4579





Programa: Medicina Mitocondrial y Neuromuscular

**Investigador Principal: Garesse, Rafael** 



## **Integrantes**



CONTRATADOS: Gallardo Pérez, María Esther.

ADSCRITOS: Bornstein Sánchez, Belén | Fernández Moreno, Miguel Ángel | Galera Monge, Teresa | Zurita Díaz, Francisco

- 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.



CRUZ-BERMÚDEZ A, VALLEJO CG, VICENTE-BLANCO RJ, GA-LLARDO ME, FERNÁNDEZ-MORENO MÁ, QUINTANILLA M ET AL. ENHANCED TUMORIGENICITY BY MITOCHONDRIAL DNA MILD MUTATIONS. ONCOTARGET. 2015; 6(15):13628-43.

MARTÍNEZ-MORENTIN L, MARTÍNEZ L, PILOTO S, YANG H, SCHON EA, GARESSE R ET AL. CARDIAC DEFICIENCY OF SINGLE CYTOCHROME OXIDASE ASSEMBLY FACTOR SCOX INDUCES P53-DEPENDENT APOPTOSIS IN A DROSOPHILA CARDIOMYO-PATHY MODEL. HUM. MOL. GENET. 2015; 24(13):3608-22.

GONZÁLEZ-LÓPEZ E, GALLEGO-DELGADO M, GUZZO-MERELLO G, DE HARO-DEL MORAL FJ, COBO-MARCOS M, ROBLES C ET AL. WILD-TYPE TRANSTHYRETIN AMYLOIDOSIS AS A CAUSE OF HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION. EUR. HEART J. 2015; 36(38):2585-94.

DELGADO-ALVARADO M, DE LA RIVA P, JIMÉNEZ-URBIETA H, GAGO B, GABILONDO A ET AL. PARKINSONISM, COGNITIVE DE-FICIT AND BEHAVIOURAL DISTURBANCE CAUSED BY A NOVEL MUTATION IN THE POLYMERASE GAMMA GENE. J NEUROL SCI. 2015; 350(1-2):93-7.

CÁMARA Y, CARREÑO-GAGO L, MARTÍN MA, MELIÀ MJ, BLÁZ-QUEZ A ET AL. SEVERE TK2 ENZYME ACTIVITY DEFICIENCY IN PATIENTS WITH MILD FORMS OF MYOPATHY. NEUROLOGY. 2015; 84(22):2286-8.

### A destacar

Durante 2015, la unidad U717 ha recibido financiación de cuatro proyectos: un proyecto del ISCIII (PI13/00556) un proyecto de la CAM (S2010/BMD-2402), un proyecto ACCI (CIBERER 14-03) y un proyecto del MINECO (BIO2013-50346-EXP). Nuestra investigación se ha centrado en diferentes aspectos de la fisiopatología mitocondrial. Entre ellos: 1) Caracterización bioquímica de cíbridos 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 traslación asistencial, se están implementando plataformas de diagnóstico molecular que incluyen genes como POLG (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. 4) Identificación y caracterización de nuevos genes implicados en la función OXPHOS. Hasta el momento hemos identificado y caracterizado varios genes nuevos, algunos de ellos utilizando el sistema de edición genómica CRISPR/CAS9. 5) Generación de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) como modelo de estudio de EM y como aproximación al desarrollo de estrategias terapeúticas para estas enfermedades. Hasta ahora, hemos generado iPSCs de controles, pacientes con Síndrome de Leigh causado por mutaciones en el mtDNA, de pacientes con atrofia óptica-plus causada por mutaciones en OPA1, de un paciente con una mutación en POLG y de un paciente con una encefalopatía mitocondrial severa producida por mutaciones en el gen GFM1. 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: Ctra. Colmenar Viejo, KM 15,500. 28049 Madrid Teléfono: Labo: 91 497 54 52 / Fax: 91 585 44 01 / Tf. 914975452 · E.mail: rafael.garesse@uam.es

Programa: Patología Neurosensorial Investigadora Principal: González Duarte, Roser



## Integrantes



CONTRATADOS: Andrés Ventura, Maria Rosa.

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

- Estudio de las bases genéticas y moleculares de las distrofias de retina.
- Diagnóstico genético mediante WES y targeted sequencing de los genes responsables de las distrofias hereditarias de la retina (IRD).
- Búsqueda de nuevos genes causantes de distrofias de retina y análisis funcionals.
- Análisis funcional de CERKL, and other relevant IRD genes mediante estudios en líneas celulares y de modelos animales, por morpholino-knockdown en pez cebra y ratones Knockout Cerkl-/mediante Cre/LoxP y por edición genómica CRIS-PR/Cas.

ABAD-MORALES V, DOMÈNECH EB, GARANTO A, MARFANY G. mRNA expression analysis of the SUMO pathway genes in the adult mouse retina. Biology Open 2015; 4(2):224-232.

Marfany G, Gonzàlez-Duarte R. Clinical applications of high-throughput genetic diagnosis in inherited retinal dystrophies: Present challenges and future directions. World J Med Genet. 2015; 5(2):14-22.

BOLOC D, CASTILLO-LARA S, MARFANY G, GONZÀLEZ-DUARTE R, ABRIL JF. Distilling a visual network of Retinitis Pigmentosa gene-protein interactions to uncover new disease candidates. PLoS One 2015; 10(8):e0135307.

MASOUMI KC, MARFANY G, WU Y, MASSOUMI R. Putative role of SUMOylation in controlling the activity of deubiquitinating enzymes in cancer. Fut Oncol 2016; 12(4):565-74.

### A destacar

La actividad del Grupo U718 está centrada en el estudio genético-funcional de las distrofias de retina hereditarias (IRDs). Una línea de trabajo se centra en 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. Además, gran parte de nuestros esfuerzos se dedican al análisis funcional de genes causativos de IRDs, tales como CERKL y NR2E3, tanto en la generación de modelos celulares como animales.

Durante el año 2015, además de numerosos esfuerzos en el análisis de exomas en el diagnóstico genético de familias con afectos de diversos tipos de IRD, hemos diseñado e implementado una web interactiva, RPGenet que integra todos los datos genético-moleculares y bioquímicos descritos para 110 genes IRD. Esta información permite revelar nuevos nodos y proteínas dentro de vías metabólicas o de señalización, pistas valiosísimas para identificar nuevos candidatos y diseñar terapias efectivas.

Por otra parte, hemos iniciado una línea de cultivos primarios de células retinales y organotípicos de retina murina, así como también hemos optimizado los métodos de transfección transitoria en tejido. Los ensayos sobre cultivos primarios complementan la generación de modelos animales, que hemos abordado mediante el knockdown de genes específicos por inyección de morfolinos en embriones de pez cebra, así como la generación de modelos murinos por knockout de genes vía Cre/LoxP y últimamente, por edición genómica CRISPR/Cas.

El grupo ha recibido dos proyectos competitivos SAF2013-49069-C2-1-R (2014-2016) y La Marató TV3 (2014-2017) y forma parte del Grupo Consolidado de Calidad de la Generalitat de Catalunya (SGR2014-0932). Actualmente, tiene seis Tesis doctorales en curso.

Institución: Universitat de Barcelona · Contacto: Facultad de Biología. Diagonal, 643. 08028 Barcelona

Tel.: 93 402 10 34 / 93 403 55 29 · E.mail: rgonzalez@ub.edu Website: http://www.ub.edu/genetica/humanaen/gonzalez.htm





Programa: Medicina Pediátrica y del Desarrollo Investigador Principal: Gratacós, Eduard



## **Integrantes**



CONTRATADOS: González Tendero, Ana | Rodríguez Sureda, Víctor Manuel.

ADSCRITOS: Borrel Vilaseca, Antoni | Cararach Ramoneda, Vicente | Casals Font, Elena | Cobo Cobo, Teresa | Crispi Brillas, Fatima | Domínguez Luengo , Mª del Carmen | Eixarch Roca, Elisenda | Figueras Retuerta, Francesc | Martínez Crespo, José Mª | Palacio Riera, Monserrat | Puerto Navarro, Bienvenido | Sanz Cortés, Magdalena.

- 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 anomalias 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.

TRIUNFO S, PARRA-SAAVEDRA M, RODRÍGUEZ-SUREDA V, CROVETTO F, DOMINGUEZ C, GRATACÓS E & FIGUERAS F. Angiogenic Factors and Doppler Evaluation in Normally Growing Fetuses at Routine Third-Trimester Scan: Prediction of Subsequent Low Birth Weight. Fetal Diagn. Ther. (2015). doi:10.1159/000440650.

EIXARCH E, MUÑOZ-MORENO E, BARGALLO N, BATALLE D & GRATACOS E. Motor and cortico-striatal-thalamic connectivity alterations in intrauterine growth restriction. Am. J. Obstet. Gynecol. (2015). doi: 10.1016/j.ajog.2015.12.028.

SIMÕES R V., CRUZ-LEMINI M, BARGALLÓ N, GRATACÓS E & SANZ-CORTES M. Brain Metabolite Differences in One-Year-Old Infants Born Small at Term and its Association with

Neurodevelopmental Outcome. Am. J. Obstet. Gynecol. 213, 210.e1-210.e11 (2015).

CRUZ-LEMINI M, CRISPI F, VALENZUELA-ALCARAZ B, FIGUERAS F, SITGES M, BIJNENS B & GRATACÓS E. Fetal cardiovascular remodelling persists at 6 months of life in infants with intrauterine growth restriction. Ultrasound Obstet. Gynecol. (2015). doi:10.1002/uog.15767.

RODRÍGUEZ-LÓPEZ M, OSORIO L, ACOSTA R, FIGUERAS J, CRUZ-LEMINI M, FIGUERAS F, BIJNENS B, GRATACOS E & CRISPI F. Influence of breastfeeding and postnatal nutrition on cardiovascular remodeling induced by fetal growth restriction. Pediatr. Res. (2015). doi:10.1038/pr.2015.182.

### A destacar

La Unidad 719 cuenta con un equipo interdisciplinar clínico, básico y tecnológico especializado en medicina fetal. Muchas patologías fetales y complicaciones del embarazo están clasificadas como enfermedades raras. La investigación pionera de esta unidad se centra en (1) mecanismos fisiopatólogicos y programación fetal, (2) biomarcadores bioquímicos y de imagen, (3) desarrollo de terapias. Los principales hitos destacados en el 2015 a nivel científico y traslacional son:

- Mejora de la predicción de complicaciones: coordinación de un estudio para mejorar la clasificación y diagnóstico de enfermedades fetales con consecuencias en el daño cerebral prenatal y en el sistema cardiovascular. Entre otros parámetros, evaluaremos no sólo el uso de la ecografía y marcadores estándares, sino también nuevos biomarcadores biológicos (estado nutricional, hipoxia, hormonas, función/envejecimiento placentario y tóxicos ambientales.
- Biomarcadores daño cerebral perinatal: uso de RM de difusión-tractografía y análisis computerizado del desarrollo cortical para caracterizar los efectos de la ventriculomegalia y cardiopatía congénita.

- Cardiología fetal: coordinación de varios estudios para caracterizar cómo evoluciona la programación cardiovascular fetal a lo largo del tiempo (vida fetal, infancia, adolescencia y edad adulta) en paralelo a estudios en modelos experimentales y computacionales para revertir estos cambios.
- 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.
- 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 Clínic de Barcelona · **Contacto:** Instituto de Investigaciones Biomédicas C/. August Pi i Sunyer. Sabino de Arana, 1. 08028 Barcelona Teléfono: 93 227 99 06 / 93 227 56 00 Ext 7254/ 93 489 40 69 · E.mail: gratacos@clinic.ub.es

Website: http://www.ciberer.es/index.php?option=com\_wrapper&Itemid=120&lang=spanish

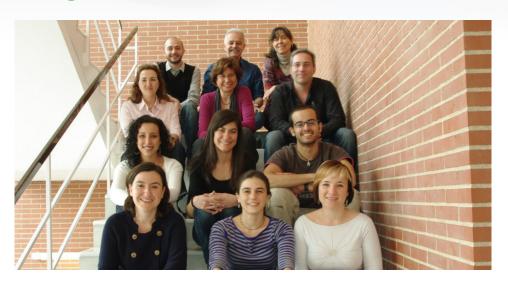




Programa: Medicina Metabólica Hereditaria Investigador Principal: Grinberg, Daniel



### **Integrantes**



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

ADSCRITOS: Balcells Comas, Susana | Canals Montferrer, Isaac | Cormand Rifa, Bru | Corominas Castiñeira, Roser | Gómez Grau, Marta | Rodríguez Pascau, Laura | Serra Vinardell, Jenny | Sintas Vives, Celia | Toma Toma, Claudio | Torrico Avilés, Bárbara | Vilageliu Arques, Lluïsa.

- 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.



CANALS I, SORIANO J, ORLANDI JG, TORRENT R, RICHAUD-PA-TIN Y, JIMÉNEZ-DELGADO S, ET AL. Activity and High-Order Effective Connectivity Alterations in Sanfilippo C Patient-Specific Neuronal Networks. Stem cell reports. 2015;5(4):546-57.

CANALS I, BENETÓ N, COZAR M, VILAGELIU L, GRINBERG D. EXTL2 and EXTL3 inhibition with siRNAs as a promising substrate reduction therapy for Sanfilippo C syndrome. Sci Rep. 2015;5:13654.

ZHENG H, FORGETTA V, HSU Y, ESTRADA K, ROSELLO-DIEZ A, LEO PJ, ET AL. Whole-genome sequencing identifies EN1

as a determinant of bone density and fracture. Nature. 2015;526(7571):112-7.

FERNÀNDEZ-CASTILLO N, CABANA-DOMÍNGUEZ J, SORIANO J, SÀNCHEZ-MORA C, RONCERO C, GRAU-LÓPEZ L, ET AL. Transcriptomic and genetic studies identify NFAT5 as a candidate gene for cocaine dependence. Transl Psychiatry. 2015;5:e667.

TOMA C, TORRICO B, HERVÁS A, SALGADO M, RUEDA I, VAL-DÉS-MAS R, ET AL. Common and rare variants of microRNA genes in autism spectrum disorders. World J Biol Psychiatry. 2015;1-11.

### A destacar

Dentro de la línea de enfermedades lisosomales, para la enfermedad de Sanfilippo C se ha finalizado un modelo neuronal mediante células iPS y se llevó a cabo con éxito el tratamiento de fibroblastos usando RNA de interferencia. También se está finalizando un modelo de osteoblastos derivados de iPS para la enfermedad de Gaucher. Asimismo, se han generado y caracterizado a nivel molecular y de comportamiento, modelos murinos portadores de una mutación de splicing generadora de un pseudoexon responsable de la enfermedad de Niemann-Pick C.

En la línea de enfermedades óseas se han resecuenciado genes previamente identificados como implicados en osteoporosis: FLJ42280, WNT16, DKK1 y SOST. Se han comenzado estudios funcionales de las variantes encontradas. Se ha colaborado en un proyecto mutlicéntrico que identificó EN1 como nuevo gen relacionado con osteoporosis. Por otro lado, se han identificado mutaciones implicadas en fracturas atípicas en pacientes tratados con bifosfonatos, mediante secuenciación de exoma. Se ha hecho un perfil de miRNAs en hueso normal y osteoporótico.

En el campo de las enfermedades neurológicas se han realizado estudios a gran escala para caracterizar el paisaje genético compartido y específico de distintos trastornos psiquiátricos, que incluyen el autismo, el TDAH y la dependencia de drogas, centrados en variantes comunes y raras, incluyendo cambios puntuales y CNVs. También se han llevado a cabo estudios transcriptómicos en modelos animales y celulares de uso de drogas.

Por otro lado, se ha realizado un estudio de exoma en pacientes diagnosticados con el síndrome de Opitz C y de Bohring-Opitz. Se ha identificado una mutación potencialmente patogénica en el gen MA-GEL2 en un paciente, y en el gen FOXP1 en otro, dos genes no relacionados previamente con la enfermedad. También se identificó una mutación en el gen ASXL1 (en un paciente de Bohring-Opitz) y dos en el gen RYR1 (en hermanos rediagnosticados como enfermos de miopatía congénita).

Institución: Universitat de Barcelona · Contacto: Facultad de Biología. Diagonal, 643. 08028 Barcelona Teléfono: 93 403 57 16 · E.mail: dgrinberg@ub.edu · Web: http://www.ub.edu/genetica/humanaen/grup.htm



Programa: Medicina Genética

**Investigador Principal: Knecht, Erwin** 



## Integrantes

CONTRATADOS: Aguado Muñoz, Carmen.

ADSCRITOS: Armengod González, María Eugenia.

- Características funcionales de CLN2 y CLN3, las dos variantes más prevalentes de lipofuscinosis ceroideas neuronales.
- Bases moleculares de la enfermedad de Lafora.
- Función de CERKL, una proteína causante de retinitis pigmentosa.
- 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.

LAUNAY N\*, AGUADO C\*, FOURCADE S, RUIZ M, GRAU L, RIERA J, GUILERA C, GIRÒS M, FERRER I, KNECHT E, PUJOL A (2015). Autophagy induction halts axonal degeneration in a mouse model of X-adrenoleukodystrophy. Acta Neuropathol, 29(3): 399-415. \*equal contribution.

MACÍAS-VIDAL J, GUERRERO M, ESTANYOL JM, AGUADO C, KNECHT E, COLL MJ, BACHS O (2015). Identification of lysosomal Npc1-Binding Proteins: Cathepsin D activity is regulated by NPC1. Proteomics, oct 28.

MARTÍNEZ-ZAMORA A, MESEGUER S, ESTEVE JM, VILLARRO-YA M, AGUADO C, ENRÍQUEZ JA, KNECHT E, ARMENGOD MA (2015). Defective expression of the mitochondrial-tRNA modifying enzyme GTPBP3 triggers AMPK-mediated adaptive responses involving complex I assembly factors, uncoupling protein 2, and the mitochondrial pyruvate carrier. PLoS One. 2015 Dec 7;10(12): e0144273.

ROMÁ-MATEO C\*, AGUADO C\*, GARCÍA-GIMÉNEZ JL\*, IBÁ-ÑEZ-CABELLOS JS, SECO-CERVERA M, PALLARDÓ FV, KNECHT E, SANZ P (2015). Increased Oxidative Stress and Impaired Antioxidant Response in Lafora Disease. Mol Neurobiol, 51(3):932-946. \*equal contribution.

ROMÁ-MATEO C\*, AGUADO C\*, GARCÍA-GIMÉNEZ JL\*, KNECHT E, SANZ P, PALLARDÓ FV (2015). Oxidative stress, a new hallmark in the pathophysiology of Lafora progressive myoclonus epilepsy. Free Rad Biol & Med, 88:30-41. \*equal contribution.

### A destacar

Nuestro grupo CIBERER está financiado por el MINECO (proyectos SAF2014-54604-C3-2-R y BFU2014-58673-P). Los resultados más destacados obtenidos este año han sido:

- Enfermedad de Lafora. Los fibroblastos de pacientes presentan una menor degradación mitocondrial, que explicaría la acumulación de mitocondrias dañadas y el consiguiente aumento en la producción de ROS previamente observados. En colaboración con: U733 y U742.
- X-adrenoleucodistrofia. En todos los modelos de esta patología analizados existe un déficit en la autofagia, que es restaurada con un inhibidor de mTOR. Este tratamiento mejora el fenotipo neurológico en los modelos animales de la enfermedad. Además, estamos analizando el efecto sobre la autofagia de otros tratamientos en médulas espinales procedentes de estos modelos murinos. En colaboración con: U759.
- Retinosis pigmentaria. La proteína CERKL, implicada en retinosis pigmentaria, pero no sus mutantes patológicos, interacciona con mRNAs de péptidos similares a la humanina y con el RNA no codificante RN7SL2. CERKL se uniría en el núcleo a esos mRNAs y, tras salir al citoplasma, se uni-

- rían a ellos proteínas de la maquinaria de traducción y el RNA no codificante RN7SL2 para formar partículas ribonucleoproteicas compactas. Estas viajan, vía microtúbulos, hasta la membrana plasmática, donde probablemente ocurre la síntesis y secreción co-traduccional de los péptidos similares a la humanina, que desempeñan un papel antiapoptótico. En colaboración con: U718.
- Enfermedades mitocondriales. Estudiamos GTPBP3, una proteína conservada evolutivamente e implicada en la modificación de los tRNA mitocondriales. En un modelo celular establemente silenciado en GTPBP3, hemos visto una disminución del tamaño y del volumen fraccional de las mitocondrias, que estaría relacionada con un aumento de la autofagia debido a la activación de AMPK.
- Finalmente, colaboramos con la Dra. Coll (Hospital Clinic, Barcelona), en el estudio de una enfermedad de almacenamiento lisosomal, Niemann Pick tipo C, causada por mutaciones en el gen NPC1. El trabajo ha permitido identificar varias proteínas que interaccionan con NPC1.

Institución: Fundación Centro de Investigación Príncipe Felipe. Contacto: C/ Eduardo Primo Yúfera, 3 46013 Valencia · Teléfono: 96 328 96 81- Ext: 2007 / 2008 (Carmen Aguado) · E.mail: eknecht@cipf.es

Programa: Medicina Mitocondrial y Neuromuscular Investigador Principal: Cardellach López, Francesc



## **Integrantes**



CONTRATADOS: Garrabou Tornos, Gloria.

CONTRATADOS A CARGO DE PROYECTO: González Casacuberta, Ingrid.

ADSCRITOS: Catalán García, Marc | Grau Junyent, José María | Guitart Mampel, Mariona | Moren Núñez, Constanza.

## Principales líneas de investigación

La U722 enmarca su actividad entre la práctica asistencial y la investigación biomédica traslacional orientada al paciente. Está integrada por un equipo pluridisciplinar de médicos especialistas e investigadores básicos. Su labor se centra en el diagnóstico y seguimiento clínico de pacientes con ER y en la investigación de bases moleculares, biomarcadores pronósticos/diagnósticos y potenciales tratamientos para éstas. Principales líneas de investigación:

- Desarrollo del Grupo de Trabajo de atención a pacientes adultos con enfermedades raras (básicamente de tipo metabólico, mitocondrial y muscular, entre otras): diagnóstico y manejo de pacientes, formación de personal especializado, recogida de información clínico-experimental y gestión de un biobanco de muestras.
- Establecimiento de las bases etiológicas, posibles biomarcadores diagnósticos/pronósticos y/o potenciales dianas terapéuticas en:

Patología Muscular: mitocondrial, inflamatoria, autoinmune y tóxica. Estudio especialmente focalizado

en la miositis por cuerpos de inclusión y la miopatía secundaria al tratamiento con estatinas. Toxicidad mitocondrial por fármacos (antirretrovirales, antibióticos, antipsicóticos) o agentes exógenos (VIH, CO, tabaco) que cursan con afectación y manifestaciones clínicas de tipo mitocondrial (lipodistrofia, hiperlactatemia, neuropatía periférica, infertilidad, problemas obstétricos, miopatía). Enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas: enfermedad de Parkinson (especialmente la asociada a mutaciones en los genes Parkin y LRRK2), síndrome del X-Frágil, enfermedad de Huntington y esquizofrenia. Trastornos obstétricos (especialmente crecimiento intrauterino restringido y la remodelación cardiovascular asociada o preeclampsia). Enfermedad cardíaca. La terapia génica en MNGIE.

Los investigadores de nuestro grupo participan en programas de movilidad, asistencia a cursos y reuniones CIBER, difusión de resultados en revistas y congresos internacionales y atención de consultas sobre pacientes con ER formuladas al CIBERER/Orphanet. El grupo



ha centrado mucho sus esfuerzos para difundir, tanto a la comunidad científica como al público en general, toda actividad relacionada con investigación y clínica en ER a través, por ejemplo, de la celebración de las 'Jornadas Anuales de Enfermedades Raras del Adulto'.

### Publicaciones científicas más relevantes

CATALÁN-GARCÍA M, GARRABOU G, MORÉN C, GUITART-MAM-PEL M, GONZÁLEZ-CASACUBERTA I, HERNANDO A, GALLEGO-ES-CUREDO J, YUBERO D, VILLAROYA F, MONTERO R, O-CALLAGHAN AS, CARDELLACH F, GRAU J. BACE-1, PS-1 and sAPPB levels are increased in plasma from sporadic inclusion body myositis patients: surrogate biomarkers among inflammatory myopathies. Mol Med. 2015 Nov 3. doi: 10.2119/molmed.2015.00168.

CÁMARA Y, CARREÑO-GAGO L, MARTÍN MA, MELIÀ MJ, BLÁZQUEZ A, DELMIRO A, GARRABOU G, MORÉN C, DÍAZ-MANERA J, GA-LLARDO E, BORNSTEIN B, LÓPEZ-GALLARDO E, HERNÁNDEZ-LAIN A, SAN MILLÁN B, CANCHO E, RODRÍGUEZ-VICO JS, MARTÍ R, GARCÍA-ARUMÍ E. Severe TK2 enzyme activity deficiency in patients with mild forms of myopathy. Neurology. 2015 Jun 2;84(22):2286-8. doi: 10.1212/WNL.000000000001644. Epub 2015 May 6.

BOSCH M, FAJARDO A, ALCALÁ-VIDA R, FERNÁNDEZ-VIDAL A, TEBAR F, ENRICH C, CARDELLACH F, PÉREZ-NAVARRO E, POL A. Hepatic Primary and Secondary Cholesterol Deposition and Damage in Niemann-Pick Disease. Am J Pathol. 2016 Jan 16. pii: S0002-9440(15)00693-8. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.12.002.

HERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ J, RUÍZ-ORTIZ E, TOMÉ A, ESPINOSA G, GONZÁLEZ-ROCA E, MENSA-VILARÓ A, PRIETO-GONZÁLEZ S, ESPÍGOL-FRIGOLÉ G, MENSA J, CARDELLACH F, GRAU JM, CID MC, YAGÜE J, ARÓSTEGUI JI, CERVERA R. Clinical and genetic characterization of the autoinflammatory diseases diagnosed in an adult reference center. Autoimmun Rev. 2016 Jan;15(1):9-15. doi: 10.1016/j.autrev.2015.08.008. Epub 2015 Aug 21. Review.

REDDY P, OCAMPO A, SUZUKI K, LUO J, BACMAN SR, WILLIAMS SL, SUGAWARA A, OKAMURA D, TSUNEKAWA Y, WU J, LAM D, XIONG X, MONTSERRAT N, ESTEBAN CR, LIU GH, SANCHO-MAR-TÍNEZ I, MANAU D, CIVICO S, CARDELLACH F, DEL MAR O'CALLA-GHAN M, CAMPISTOL J, ZHAO H, CAMPISTOL JM, MORAES CT, IZPISUA BELMONTE JC. Selective elimination of mitochondrial mutations in the germline by genome editing. Cell. 2015 Apr 23;161(3):459-69. doi: 10.1016/j.cell.2015.03.051.

### A destacar

En el 2015 destaca nuestra participación en: I) PIBER-1 sobre medicina genómica con el resto de grupos del PdI (artículo Neurology); II) PIBER-2 sobre fisiopatología de ER, concretamente síndromes de mantenimiento del ADN mitocondrial (con U701,U717,U723,U727: artículo Neurology); III) PIBERs 3 y 4 de investigación clínico-terapéutica en las categorías: A) patología muscular (artículos Mol Med, Rheumatol Int y colaboración con U713,U703); B) toxicidad mitocondrial (artículos Pedatr Infect Dis, J Antimicrob Chemother, AIDS); C) enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas: síndrome X-frágil (FIS con U726); enfermedad de Parkinson familiar (FIS con CIBERNED); etiopatogenia común entre enfermedad de Parkinson, diabetes y Alzheimer (InterCIBER) y base mitocondrial de la esquizofrenia; D) trastornos obstétricos: crecimiento intrauterino restringido (3 FISes con U719, 2 del 2015, artículos Pedatr Infect Dis, AIDS); E) miocardiopatías (Marató de TV3 2015, artículo Cardiovasc Res); F) enfermedades mitocondriales genéticas: terapia génica en MNGIE (ACCI con U701, U714) y TALENs para repro-

ducción asistida (artículo Cell). Muchos proyectos son gestionados por CIBER y han permitido la contratación de RRHH. La financiación CELLEX para estructura y personal también ha sido fundamental. Por último, se está trabajando en 2 medicamentos huérfanos para miopatías raras y Pompe.

Nuestra participación en el PITER-1 se centra en: A) diagnóstico de ER (con U701,U729,U717); B) traslación al SNS de métodos diagnósticos (con U717,U737,U701,U723,U727,U729); C) elaboración de guías clínicas y 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', formada por U703,U737,U722 y diversos servicios del Hospital Clinic de Barcelona (intramural/ CIBER-2010, rotación de 2 MIRs y artículos que incluyen Am J Pathol, Autoimmun Rev, Clin Exp Rheumatol, J Am Geriatr Soc). En el PITER-2 participamos donando muestras al biobanco-CIBER y en el PITER-3 en la formación y docencia de estudiantes.

Institución: Hospital Clínic de Barcelona · Villarroel, 170. 08036 Barcelona · Tel.: 93 227 54 00 - Ext 2907 E.mail: fcardell@clinic.ub.es · Web: http://www.idibaps.org/recerca/704/recerca-muscular-i-funcio-mitocondrial

Programa: Medicina Mitocondrial y Neuromuscular Investigador Principal: Martín Casanueva, Miguel Ángel



## **Integrantes**



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

ADSCRITOS: Atencia Cibreiro, María Gabriela | Delmiro Magdalena, Aitor | Dominguez González, Cristina | Esteban Pérez, Jesús | García Consuegra Galiana, Inés | García Redondo, Alberto | García Silva, María Teresa | Hoyo Gordillo, Pilar del | Juárez Rufián, Alexandra | Martínez Azorín, Francisco | Morán Bermejo, María Jesús | Rubio Muñoz, Juan Carlos | Rufián Vázquez, Laura | Ugalde Bilbao, Cristina.

- 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 diagnostico 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-fe-

- notipo 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.

HERNÁNDEZ-LAÍN A, GUERRERO AM, DOMÍNGUEZ-GONZÁLEZ C, FERNÁNDEZ-VÁZQUEZ I, MAYA DG, DELMIRO A, ET AL. A novel RRM2B gene variant associated with Telbivudine-induced mitochondrial myopathy. J Neurol Sci. 2015;358(1-2):481-3.

BAIXAULI F, ACÍN-PÉREZ R, VILLARROYA-BELTRÍ C, MAZZEO C, NUÑEZ-ANDRADE N, GABANDÉ-RODRÍGUEZ E, ET AL. Mitochondrial Respiration Controls Lysosomal Function during Inflammatory T Cell Responses. Cell Metab. 2015;22(3):485-98.

BRULL A, DE LUNA N, BLANCO-GRAU A, LUCIA A, MARTIN MA, ARENAS J, ET AL. Phenotype consequences of myophos-

phorylase dysfunction: insights from the McArdle mouse model. J Physiol. 2015;593(12):2693-706.

CÁMARA Y, CARREÑO-GAGO L, MARTÍN MA, MELIÀ MJ, BLÁZ-QUEZ A, DELMIRO A, ET AL. Severe TK2 enzyme activity deficiency in patients with mild forms of myopathy. Neurology. 2015;84(22):2286-8

MARÍN-BUERA L, GARCÍA-BARTOLOMÉ A, MORÁN M, LÓPEZ-BERNARDO E, CADENAS S, HIDALGO B, ET AL. Differential proteomic profiling unveils new molecular mechanisms associated with mitochondrial complex III deficiency. J Proteomics. 2015;113:38-56.

### A destacar

A nivel clínico-traslacional nos hemos constituido centro y unidad de referencia (CSUR) de enfermedades mitocondriales y metabólico hereditarias (coordinadora Dra. García-Silva). Tras la implantación de metodologías basadas en secuenciación masiva paralela (MPS\_NGS) en un proyecto ISCIII, se han identificado nuevas mutaciones en genes asociados a síndromes de depleción/deleción del ADN mitocondrial (MDDS). En este sentido y en colaboración estrecha con la U701 del CIBERER (Dr. Martí), hemos podido establecer nuevas correlaciones genotipo-fenotipo ampliando el espectro fenotípico en los trastornos causados por mutaciones en gen timidina quinasa 2 (TK2); estos resultados han contribuido a la concesión de un proyecto multicéntrico coordinado por nosotros de medicina personalizada del ISCIII-FIS. Adicionalmente, en este grupo de genes hemos identificado un posible gen-mutación (RRM2B) modificador de los efectos de ciertos antivirales. El Dr. Martínez-Azorín ha identificado por NGS-exoma nuevas mutaciones asociadas a nuevos fenotipos OXPHOS (genes SERAC1 y CHKB).

Hemos colaborado con U713\_CIBERER (Dr. Cuezva) en la detección de biomarcadores protéicos bionergéticos en patologías neuromusculares. En esta linea, se ha concedido un proyecto intramural en el contexto fenotipo PEO mitocondrial. En este ámbito, la Dra. Ugalde ha caracterizado a nivel proteómico los déficits aislados de complejo III del sistema OXPHOS. En colaboración, con el grupo de Dra. Mittelbrunn (CNIC), actualmente en nuestro Instituto, hemos participado en el trabajo que ha puesto de manifiesto el papel de la respiración mitocondrial en el control de la función del lisosoma en la respuesta inflamatoria de células T.

En la Enfermedad de McArdle hemos continuado con el proyecto EHAC-UE de Registro Europeo de pacientes (EUROMAC), y hemos publicado varios artículos relativos a la genética, fisiopatología y de intervención con ejercicio físico siguiendo nuestra dilatada colaboración con U701\_CIBERER y grupos del IGTIP (Dra. Nogales-Gadea) y de UEM (Prof. Lucía).

**Institución:** Servicio Madrileño de Salud · **Contacto:** Hospital Universitrio 12 de Octubre Av de Cordoba S/N 28041. Centro de Actividades Ambulatorias. I+12. 6ª Planta, Bloque D, Pasillo 1. 28041 Madrid. Teléfono: 91 779 27 85 · E.mail: labmito@h12o.es

Programa: Medicina Pediátrica y del Desarrollo Investigadora Principal: Martínez Frías, María Luisa



## **Integrantes**



CONTRATADOS: Martínez Fernández, Mª Luisa,

ADSCRITOS: Arroyo Carrera, Ignacio | Barcia 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 Álix Perez, Alfredo | García González, María del Mar | García Martínez, María José | García Vicent, Consuelo | García García, Ángel | Gómez Martin, Hilario | González de Dios, Javier | Lara Palma, Ana María | Martín Sanz, Feliciano | Martínez Guardia, Nieves | Marugan Isabel, Víctor Manuel | Mayoral González, Begoña | Ochoa Sangrador, Carlos | Pi Castan, Graciela | Rodríguez Pando, María del Carmen | Rosal Roig, Jaime | Rota Zapata, Lucia | Sánchez Estévez, Carlos | Sanchís Calvo, María Desamparados | Silveira Cancela, Manuel | Zuazo Zamalloa, Ester.

- 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.



MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ ML, FERNÁNDEZ-TORAL J, LLANO-RIVAS I, BERMEJO-SÁNCHEZ E, MARTÍNEZ-FRÍAS ML. Delineation of the clinically recognizable 17q22 contiguous gene deletion syndrome in a patient carrying the smallest microdeletion known to date. Am J Med Genet A. 2015 Apr; 167A(9):2034-41. doi: 10.1002/ajmg.a.37117. PMID: 25899082.

ARROYO-CARRERA I, DE ZALDÍVAR TRISTANCHO MS, BERME-JO-SÁNCHEZ E, MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ ML, LÓPEZ-LAFUENTE A, MACDONALD A, ZÚÑIGA Á, LUIS GÓMEZ-SKARMETA J, LUISA MARTÍNEZ-FRÍAS M. Deletion 1g43-44 in a patient with clinical diagnosis of Warburg-Micro syndrome. Am J Med Genet A. 2015 Jun;167(6): 1243-51. doi: 10.1002/ajmg.a.36878. PMID: 25899426.

MARCHEGIANI S, DAVIS T, TESSADORI F, VAN HAAFTEN G, BRANCATI F, HOISCHEN A, HUANG H, VALKANAS E, PUSEY B, SCHANZE D, VENSELAAR H, VULTO-VAN SILFHOUT AT, WOLFE LA, TIFFT CJ, ZERFAS PM, ZAMBRUNO G, KARIMINEJAD A, SA-BBAGH-KERMANI F, LEE J, TSOKOS MG, LEE CC, FERRAZ V, DA SILVA EM, STEVENS CA, ROCHE N, BARTSCH O, FARNDON P, BERMEJO-SÁNCHEZ E, BROOKS BP, MADURO V, DALLAPICCOLA B, RAMOS FJ, CHUNG HY, LE CAIGNEC C, MARTINS F, JACYK WK, MAZZANTI L, BRUNNER HG, BAKKERS J, LIN S, MALICDAN MC, BOERKOEL CF, GAHL WA, DE VRIES BB, VAN HAELST MM, ZENKER M, MARKELLO TC. Recurrent Mutations in the Basic Domain of TWIST2 Cause Ablepharon Macrostomia and Barber-Say Syndromes. Am J Hum Genet. 2015 Jul;97(1):99-110. doi: 10.1016/j.ajhq.2015.05.017. PMID: 26119818.

MARTÍNEZ F, MARÍN-REINA P, SANCHIS-CALVO A, PEREZ-AYTÉS A, OLTRA S, ROSELLÓ M, MAYO S, MONFORT S, PANTOJA J, ORELLANA C. Novel mutations of NFIX gene causing Marshall-Smith syndrome or Sotos-like syndrome: one gene, two phenotypes. Pediatr Res. 2015 Nov;78(5):533-9. doi: 10.1038/pr.2015.135. PMID: 26200704.

ARROYO CARRERA I, DE ZALDÍVAR MS, MARTÍN R, BEGEMANN M, SOELLNER L, EGGERMANN T. Microdeletions of the 7q32.2 imprinted region are associated with Silver-Russell syndrome features. Am J Med Genet A. 2015 Dec 10. doi: 10.1002/ ajmg.a.37492. [Epub ahead of print] PMID: 26663145.

### A destacar

· Mantenimiento de Red Clínica del ECEMC (Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas) (>400 médicos de toda España) · Valoración clínico-dismorfológica de 1.016 recién nacidos y fetos con defectos congénitos (DC) en España. • Estudios citogenéticos (alta resolución y molecular): 155 muestras del entorno ECEMC. • Atención a 501 consultas de médicos al SITTE (Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español) y 2.148 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). • Vigilancia epidemiológica mundial de DC en el entorno ICBDSR (www.icbdsr.org) · Presidencia del Executive Committee del ICBDSR · Participación en la Constitución de la EUROCAT Association of European Registries of Congenital Anomalies. • Participación en actividades del Joint Research Centre-EUROCAT. • Participación en la organización del Día Mundial de los DC. · Comienzo de un proyecto sobre aspectos descriptivos y de correlación genotipo-fenotipo en pacientes con síndrome 5p-, patrocinado por la Fundación 5p-. IP: M.L.

Martínez-Frías. • Desarrollo del Proyecto: "Investigación sobre los aspectos clínicos y etiológicos de las fisuras cráneo-faciales atípicas congénitas". IP: E. Bermejo-Sánchez. PI12/00759. • Docencia en Máster Oficial "Conocimiento actual de las ER". Universidad Internacional de Andalucía. • Actividades docentes y en congresos nacionales e internacionales dentro del área de DC. · Organización de: "XXXVIII Reunión Anual del ECEMC" y "Curso de Actualización sobre la Investigación de los DC". Avilés, 16/17-octubre-2015 [2,2 créditos CFCPS Comunidad de MadridSNS. Expte:07-AFOC-04710.2/2015] · Participación en la organización del "42nd Annual Meeting of the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research", Spoleto(Italia), 10/14-septiembre-2015. • Dos 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 DGSP de la Consejería de CyL y el CIAC. Celebradas en Valladolid y Palencia. • Publicación de 3 "Propositus: Hoja Informativa del ECEMC" en

http://www.fundacion1000.es/boletines-ecemc

Institución: Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas (ASEREMAC) Contacto: Centro de Investigación Sobre Anomalias Congenitas · Avda. Monforte de Lemos, 5. Pabellón 3, 1ª planta. 28029 Madrid · Teléfono: 91 822 24 24. FAX: 91 387 75 41. E.mail: mlmartinez.frias@isciii.es Website: http://www.fundacion1000.es



# Grupo Asociado U725

Programa: Medicina Endocrina

Investigador Principal: Castaño González, Luis



## **Integrantes**



ADSCRITOS: Bilbao Catalá, José Ramón | Cortazar Galarza, Alicia | Gaztembide Sáenz, Sonia | Rica Etxebarria, Itxaso | Vázquez San Miguel, Federico | Vela Desojo, Amaia.

- 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 genetica, Inmunohistoquimica diferencial y fenotípica en neoplasia endocrina multiple tipo 1.
- Predicción y prevención de trastornos autoinmunes (enfermedad celiaca y diabetes).
- Caracterización genética y fenotipica de la obesidad.
- Trastornos genéticos en enfermedades raras de origen endocrino.
- Trastornos genéticos en la enfermedad de Hirschprung.

PLAZA-IZURIETA L, FERNÁNDEZ-JIMÉNEZ N, IRASTORZA I, JAUREGI-MIGUEL A, ROMERO-GARMENDIA I, VITORIA JC, BIL-BAO JR. Expression analysis in intestinal mucosa reveals complex relations among genes under the association peaks in celiac disease (2015) Eur. J Hum Genet 23: 1100-1105. doi:10.1038/ejhg.2014.244. IF: 4.23.

PEREZ-NANCLARES G, VELAYOS T, VELA A, MUNOZ-TORRES M, CASTANO L. Pseudohypoparathyroidism Type Ib Associated with Novel Duplications in the GNAS Locus. Plos One. Feb 2015. (10) 2. IF: 3.23.

ONENGUT-GUMUSCU S, CHEN WM, BURREN O, COOPER NJ, QUINLAN AR, MYCHALECKYJ JC, FARBER E, BONNIE JK, SZPAK M, SCHOFIELD E. Tipo 1 Genetic Diabetes Consortium(...... Castano L.....) Fine mapping of type 1 diabetes susceptibi-

lity loci and evidence for colocalization of causal variants with lymphoid gene enhancers. Nature Genetics. Apr 2015(47)4 (381-U199). IF: 29.35.

FALORNI A, BINI V, BETTERLE, C, BROZZETTI A, CASTANO L, FICHNA M, KAMPE O, MELLGREN, G, PETERSON P, CHEN S. Determination of 21-hydroxylase autoantibodies: inter-laboratory concordance in the Euradrenal International Serum Exchange Program. Clinical Chemistry of Pediatrics. Oct 2015 (53) 11:1761-1770. IF: 2.71.

CABRERA SM, WANG X, CHEN YG, JIA S, KALDUNSKI ML, GREENBAUM CJ. Type 1 Diabetes TrialNet Canakinumab Study Group, Mandrup-Poulsen T, AIDA Study Group (....... Castano L......), Hessner MJ. Eur J Immunol Dec 2015. IF: 4.034.

### A destacar

Prevalencia de vitamina-D en población infantil sana, comarcas del Gohierri-Urola-Gipuzkoa. Gobierno Vasco (2011111107). 2012-2015. Luis Castaño.

Endocrinología, Diabetes, Nutrición y Alteraciones Renales. Gobierno Vasco (IT 795-13). 2013-2018. Luis Castaño.

Incidencia de diabetes y prevalencia de diabetes-monogénica en estudio di@bet.es. ISCIII – PI14/01104. Luis Castaño.

Determinants of Diet and Physical Activity. DEDIPAC KH. (JPI) "A Healthy Diet for a Healthy Life" 2012 y sique. Luis Castaño.

European Nutrition Phenotype Assessment and Data Sharing Initiative. ENPADASI (JPI) "A Healthy Diet for a Healthy Life" 2014 y sigue. Luis Castaño.

Caracterización clínica-molecular de tumores hipofisarios en niños y adolescentes. Fundación-Salud-2000-15- EP-004. Luis Castaño.

Estudio prospectivo sobre incidencia de diabetes y factores de riesgo cardiovascular en País Vasco. GV 2015111020. Sonia Gaztambide. 2016-2018.

Caracterización funcional de regiones genómicas asociadas con riesgo a enfermedad celíaca en po-

blaciones celulares de mucosa intestinal. ISCIII-MI-CINN (PI13/01201). JR Bilbao. 2014-2016.

Estudio funcional de genes candidato a enfermedad celíaca. Aplicación como herramienta diagnóstica. Gobierno Vasco (2011111034). JR Bilbao. 2013-2015.

Papel de reguladores del Ciclo Celular E2F1-E2F2 en la patogénesis y pronostico de Enfermedad-Hepática. Programa Estatal Investigación 2015 (SAF2015-64352-R). Sonia Gaztambide.

Genetic and environmental factors of insulin resistance síndrome. Long-term complications in immigrant Mediterranean populations. MEDIGENE (FP7-279171-1). Luis Castaño. 2011-sigue.

Centre Differences study in children aged under 11 years. Hvidore. Luis Castaño. 2009-2015.

TRIGR: Trial to reduce IDDM in children at genetic risk. National Istitute of Health. Luis Castaño. 2007-2016.

Papel de microbiota intestinal en síndrome metabólico e inflamación persistentes en síndrome de Cushing en remisión. PI2015139. Sonia Gaztambide. 2015.

**Institución:** Asociación Inst. de Investigación Sanitaria de Biocruces · **Contacto:** Hospital Universitario Cruces Pza. de Cruces, S/N. 48903 Barakaldo · Teléfono: 946 006 473 · E.mail: lcastano@osakidetza.net



Programa: Medicina Pediátrica y del Desarrollo Investigadora Principal: Milá, Montserrat



## Integrantes



CONTRATADOS: Álvarez Mora, Mª 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 Sardá, Susana | Rodríguez-Revenga Bodi, Laia | Sánchez Díaz, María Aurora | Soler Casas, Anna Maria.

- Discapacidad Intelectual de origen genético.
- · Melanoma cutáneo familiar.
- · Genodermatosis.
- Trastorno del Espectro Autista.

- · Síndrome X frágil.
- Patologías asociadas a la premutación del gen FMR1 (FXTAS, FXPOI y otras....).



TELL-MARTI G, PUIG-BUTILLE JA, POTRONY M, BADENAS C, MILÀ M, MALVEHY J, MARTÍ MJ, EZQUERRA M, FERNÁN-DEZ-SANTIAGO R, PUIG S. The MC1R melanoma risk variant p.R160W is associated with Parkinson disease. Ann Neurol. 2015 May;77(5):889-94

PUIG S, POTRONY M, CUELLAR F, PUIG-BUTILLE JA, CARRERA C, AGUILERA P, NAGORE E, GARCÍA-CASADO Z, REQUENA C, KUMAR R, LANDMAN G, COSTA SOARES DE SÁ B, GARGAN-TINI REZZE G, FACURE L, DE AVILA AL, ACHATZ MI, CARRARO DM, DUPRAT NETO JP, GRAZZIOTIN TC, BONAMIGO RR, REY MC, BALESTRINI C, MORALES E, MOLGO M, BAKOS RM, ASH-TON-PROLLA P, GIUGLIANI R, LARRE BORGES A, BARQUET V, PÉREZ J, MARTÍNEZ M, CABO H, COHEN SABBAN E, LATO-RRE C, CARLOS-ORTEGA B, SALAS-ALANIS JC, GONZÁLEZ R, OLAZARAN Z, MALVEHY J, BADENAS C. Characterization of individuals at high risk of developing melanoma in Latin America: bases for genetic counseling in melanoma. Genet Med. 2015 Dec 17.

SÁEZ MA, FERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ J, MOUTINHO C, SÁN-CHEZ-MUT JV, GOMEZ A, VIDAL E, PETAZZI P, SZCZESNA K, LÓPEZ-SERRA P, LUCARIELLO M, LORDEN P, DELGADO-MORA-LES R, DE LA CARIDAD OJ, HUERTAS D, GELPÍ JL, OROZCO M, LÓPEZ-DORIGA A, MILÀ M, PEREZ-JURADO LA, PINEDA M, AR-MSTRONG J, LÁZARO C, ESTELLER M. Mutations in JMJD1C are involved in Rett syndrome and intellectual disability. Genet Med. 2015 Jul 16

RIBERO S, DAVIES JR, REQUENA C, CARRERA C, GLASS D, RULL R, VIDAL-SICART S, VILALTA A, ALOS L, SORIANO V, QUAGLINO P, TRAVES V, NEWTON-BISHOP JA, NAGORE E, MALVEHY J, PUIG S, BATAILLE V. High nevus counts confer a favorable prognosis in melanoma patients. Int J Cancer. 2015 Oct 1;137(7):1691-8

TORRICO B, FERNÀNDEZ-CASTILLO N, HERVÁS A, MILÀ M, SAL-GADO M, RUEDA I, BUITELAAR JK, ROMMELSE N, OERLEMANS AM, BRALTEN J, FREITAG CM, REIF A, BATTAGLIA A, MAZZO-NE L, MAESTRINI E, CORMAND B, TOMA C. Contribution of common and rare variants of the PTCHD1 gene to autism spectrum disorders and intellectual disability. Eur J Hum Genet. 2015 Dec;23(12):1694-70

### A destacar

El grupo U726 durante el año 2015 ha trabajado en los aspectos genéticos de diversas enfermedades raras en el marco de los proyectos científicos de los que dispone. En el año 2015 se ha iniciado un nuevo proyecto FIS de tres años titulado: "Identificación de genes modificadores de penetrancia en enfermedades raras hereditarias mediante secuenciación masiva" (PI15/00483). Además, el grupo ha obtenido financiación para iniciar una línea de investigación sobre los factores moleculares asociados al desarrollo de Nevus Congenitos Gigantes.Con la colaboración del CIBERER se ha organizado el "2nd International Conference on FMR1 Premutation: Basic Mechanisms and Clinical Involvement, que tuvo lugar en setiembre 2015 en Barcelona. La IP del grupo ha formado parte de una comisión designada por la Generalitat de Catalunya con el fin de organizar los estudios genéticos y el consejo genético en esta comunidad. Colaboramos en dos CSURs en el de "Ataxias y Paraparesia Espástica" y en el de

"Trastornos de Movimiento" Se ha colaborado activamente con la Asociación catalana Síndrome X frágil en diversas jornadas y concretamente en 2º Congreso Nacional. El grupo ha formado parte activa en la creación de la Sociedad Europea de Xeroderma Pigmentosum la cual tiene como objetivo fomentar el avance en asuntos relacionados con el Síndrome de Xeroderma Pigmentosum. El grupo fue el responsable de presentar la Sociedad en el 73º Congreso de la Academia Americana de Dermatología y el 24º Congreso Anual de la Academia Europea de Dermatología y Venereología. La IP ha sido editora de un libro "Allelic forms of the FMR1 gene: Fragile X Syndrome, Primary Ovarian Insufficiency anid Tremor Ataxia Syndrome among others". ISBN 978-1-63321-914-4. En el libro han colaborado diversos miembros del grupo U726 y de otros grupos clínicos vinculados. Los resultados del trabajo de investigación realizado quedan patentes en las 25 publicaciones en revistas indexadas.

**Institución:** Hospital Clínic de Barcelona · **Contacto:** Hospital Clínic de Barcelona. c/ Villarroel, 170 08036 Barcelona · Teléfono: 932275400 ext 3406

Programa: Medicina Mitocondrial y Neuromuscular Investigador Principal: Montoya Villarroya, Julio



## **Integrantes**



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

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

- Diagnóstico genético-molecular de enfermedades mitocondriales y estudio del mecanismo fisiopatogénico de las mutaciones. Rescate del fenotipo normal por transfección de los fibroblastos del paciente con el gen wild-type.
- Estudio de las variantes genéticas poblacionales en el mtDNA que provocan susceptibilidad a las enfermedades multifactoriales.
- Caracterización de factores ambientales y/o genéticos que interaccionan con el fondo genético en el desarrollo de la susceptibilidad.

- Búsqueda de fármacos que actúen a nivel del sistema OXPHOS.
- 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.
- · Rescate de mutaciones en genes nucleares.



O'CALLAGHAN MM, EMPERADOR S, PINEDA M, LÓPEZ-GALLAR-DO E, MONTERO R, YUBERO D, JOU C, JIMÉNEZ-MALLEBRERA C, NASCIMENTO A, FERRER I, GARCÍA-CAZORLA A, RUIZ-PESINI E, MONTOYA J, ARTUCH R. "Mutation loads in different tissues from six pathogenic mtDNA point mutations". Mitochondrion 2015; 22(May): 17-22.

LLOBET L, MONTOYA J, LÓPEZ-GALLARDO E, RUIZ-PESINI E. "Side effects of culture media antibiotics on cell differentiation". Tissue Engineering Part C 2015; 21(11): 1143-47.

LORENTE L, MARTÍN MM, LÓPEZ-GALLARDO E, BLANQUER J, SOLÉ-VIOLÁN J, LABARTA L, DÍAZ C, JIMÉNEZ A, MONTOYA J, RUIZ-PESINI E. "Decrease of OXPHOS function in severe septic patients". Journal of Critical Care 2015; 30(5): 935-9.

ORMAZABAL A, CASADO M, MOLERO M, MONTOYA J, RAHMAN S, AYLETT SB, HARGREAVES I, HEALES S, ARTUCH R. "Can folic acid have a role in mitochondrial disorders?". Drug Discov Today 2015; 20(11): 1349-54.

LLOBET J, TOIVONEN, J M, MONTOYA J, RUIZ-PESINI E, LÓPEZ-GALLARDO E. "Xenobiotics that affect oxidative phosphorylation alter differentiation of human adipose-derived setem cells at concentrations that are found in human blood". Disease Models & Mechanisms. 2015; 8(11): 1441-55.

### A destacar

#### PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

- 1.- "Nuevas mutaciones en el DNA mitocondrial asociadas a enfermedades: caracterización en cíbridos transmitocondriales diferenciados a neuronas y miocitos". Investigador principal: Julio Montoya. Instituto de Salud Carlos III FIS PI14/00005. 2015-2017.
- 2- "Farmacogenómica mitocondrial en al enfermedad de Alzheimer". Investigador principal: Eduardo Ruiz Pesini. Instituto de Salud Carlos III FIS PI14/00070. 2015-2017.
- 3.- Grupo Consolidado de Investigación Aplicada sobre Biogénesis y Patología Mitocondrial B33. Investigador Principal: Julio Montoya. 2014-2016. Diputación General de Aragón.

#### RESULTADOS.

Estudio genético-molecular de enfermedades del DNA mitocondrial: Secuenciación del mtDNA completo de 19 pacientes y de otros 14 genes específicos. Encontradas 3 mutaciones nuevas (1 en un gen mitocondrial codificante de proteína y 2 en tRNAs mitocondriales).

Construcción de cíbridos transmitocondriales de 3 pacientes portadores de mutaciones candidatas a ser patológicas y estudio su implicación en la patología del paciente.

Aplicación de la técnica Blue Native-PAGE, 1D y 2D, y medida de la actividad de los complejos "in gel".

Análisis de mutaciones en pacientes nuevos: Analizado 77 pacientes y 43 familiares relacionados por vía materna. Encontradas 46 mutaciones que corresponden a: 12 de la mutación 3243, 13 de la 3460, 5 de la 1555, 1 de la 13513, 2 depleciones y 9 deleciones. El resto de muestras positivas pertenecían a mutaciones nuevas o descritas en muy pocos casos.

Estudio de mutaciones en genes nucleares que causan patología mitocondrial:Los pacientes sin presencia de mutaciones del se analizaron mediante paneles de genes nucleares mitocondriales (realizado en un centro colaborador). Se han encontrado mutaciones en varios genes nucleares que podrían explicar la patología de dichos pacientes. Se ha rescatado el fenotipo normal por transfección del gen wild type en fibroblastos del paciente. Estos estudios se han realizado con éxito en un paciente cuyos resultados están en vía de publicación.

Seminarios y conferencias: 5 nacionales e internacionales.

Institución: Universidad de Zaragoza · Contacto: Facultad de Veterinaria. Miguel Servet, 117. 50013 Zaragoza Teléfono: 976 761 640 · E.mail: jmontoya@unizar.es

Programa: Patología Neurosensorial Investigador Principal: Moreno Pelayo, Miguel Ángel



### **Integrantes**



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

ADSCRITOS: Borreguero Escribano, Lucía | Del Castillo Fernández del Pino, Francisco Javier | Del Castillo Fernández del Pino, Ignacio | Domínguez Ruiz, María | Gandia Ferri, Marta | Hernández Chico, Concepción | Hernández Imaz, Elisabete | Martín Santo Domingo, Yolanda | Mayo Merino, Fernando | Pardo Merino, Beatriz | Santos Serrao de Castro, Luciana | Villamar López, Manuela.

- 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, epidemiolgía genética y estudios funcionales.
- Síndrome SAPHO (osteomielietis 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.



ZAZO SECO C, SERRÃO DE CASTRO L, VAN NIEROP JW, MO-RÍN M, JHANGIANI S, VERVER EJ, ET AL. Allelic Mutations of KITLG, Encoding KIT Ligand, Cause Asymmetric and Unilateral Hearing Loss and Waardenburg Syndrome Type 2. Am J Hum Genet. 2015 Nov 5;97(5):647-60. Incluye contratado CIBERER. Q1 Genetics & Heredity (6/167). IF= 10.931.

ROJNUEANGNIT K, XIE J, GOMES A, SHARP A, CALLENS T, LIU Y, ET AL. High Incidence of Noonan Syndrome Features including short stature and Pulmonic Stenosis in patients carrying NF1 Missense Mutations affecting p.Arg1809: Genotype-Phenotype Correlation. Hum Mutat. 2015 Nov 36(11):1052-63. Q1 Genetics & Heredity (25/167). IF= 5.340.

SECO CZ, OONK AM, DOMÍNGUEZ-RUIZ M, DRAAISMA JM, GANDÍA M, OOSTRIK J, NEVELING K, KUNST HP, HOEFSLOOT LH, DEL CASTILLO I, PENNINGS RJ, KREMER H, ADMIRAAL RJ, SCHRADERS M. Progressive hearing loss and vestibular dysfunction caused by a homozygous nonsense mutation in CLIC5. Eur J Hum Genet. 2015; 23(2):189-94. Q1 Genetics & Heredity (36/167). IF= 4,349.

HERNÁNDEZ-IMAZ E, MARTÍN Y, DE CONTI L, MELEAN G, VALE-RO A, BARALLE E, HERNÁNDEZ-CHICO C. Functional analysis of splicing mutations in NF1 exon 9 reveals the presence of several splicing regulatory elements. PLoS One. 2015 Oct 28;10(10):e0141735. Q1 Multidisciplinary Sciences (9/57). IF=3.234.

SANTARELLI R, DEL CASTILLO I, CAMA E, SCIMEMI P, STARR A. Audibility, speech perception and processing of temporal cues in ribbon synaptic disorders due to OTOF mutations. Hear Res. 2015; 330(Pt B):200-12. Q1 (primer decil) Otorhinolaryngology (2/44). IF= 2,968.

GANDÍA M, FERNÁNDEZ-TORAL J, SOLANELLAS J, DOMÍN-GUEZ-RUIZ M, GÓMEZ-ROSAS E, DEL CASTILLO FJ, VILLA-MAR M, MORENO-PELAYO MA, DEL CASTILLO I. Mutations in PRPS1 causing syndromic or nonsyndromic hearing impairment: intrafamilial phenotypic variation complicates genetic counseling. Pediatr Res. 2015; 78(1):97-102. Q1 Pediatrics (29/120) Incluye contratado CIBERER IF= 2,314.

### A destacar

El grupo sigue activamente trabajando en la investigación traslacional de enfermedades raras en el campo de la patología neurosensorial estudiando las bases genetico-moleculares y los mecanismos de patogénesis implicados en el conjunto de las hipoacusias hereditarias y de los trastornos del segmento anterior del ojo. Otras líneas de investigación incluyen los estudios de neurofibromatosis tipo I y II. Durante la anualidad 2015 gueremos destacar los siguientes logros:

- · Identificación de un nuevo gen de hipoacusias hereditarias, KITLG, siendo el primero asociado a sordera unilateral y asimétrica.
- · Participación en 3 acciones intramurales financiadas (ACCI): A) Spanex; B) Desarrollo de una plataforma para el diagnóstico por secuenciación de nueva generación y C) Nuevos modelos celulares y animales de enfermedades raras neurosensoriales generados mediante CRISPR.
- Organización de numerosas acciones formativas y docentes relacionadas con las enfermedades raras:

- Simposio Internacional sobre hipoacusias hereditarias de la Fundación Ramón Areces.
- Curso CIBERER sobre ensayos funcionales como modelos alternativos al ratón.
- I Jornada del Genoma Humano Patrimonio de la Humanidad.
- III Jornada de Genética Clínica de la Comunidad de Madrid.
- Master in Biomédical Technologies Management and Development de la UC3M.
- Curso de postgrado en Especialización de Genética Clínica de la Universidad de Alcalá de Henares.
- · Contratos y licencias de explotación comercial en curso con distintas empresas: Genycell, Sistemas Genómicos, SECUGEN y ATOS/BULL.
- · La U728 tiene en activo 7 proyectos de investigación con financiación publica y privada (5 proyectos FIS, 1 proyecto de la Fundación Ramón Areces y 1 proyecto de la ONCE).

Institución: Servicio Madrileño de Salud · Contacto: Hospital Ramon y Cajal · Ctra. de Colmenar, km 9.1. 28034 Madrid · Teléfono: 91 336 85 41/ 91 336 89 66 · E.mail: mmorenop@salud.madrid.org



Programa: Medicina Mitocondrial y Neuromuscular

Investigador Principal: Navas, Plácido



## **Integrantes**



CONTRATADOS: Cascajo Almenara, María Victoria | Gavilán Naranjo, Angela | Sánchez Cuesta, Ana Mª.

ADSCRITOS: Arroyo Luque, Antonio | Asencio Salcedo, Claudio | Ballesteros Simarro, Manuel Angel | Brea Calvo, Gloria Teresa | García Testón Paez, Elena | Jiménez Hidalgo, María Auxiliadora | López Lluch, Guillermo | Moreno Fernández-Ayala, Daniel José | Rodríguez Aguilera, Juan Carlos | Rodríguez Hernández, María de los Angeles | Sánchez Alcazar, José Antonio | Santos Ocaña, Carlos | Vázquez Fonseca, Luis

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

BREA-CALVO G, HAACK TB, KARALL D, OHTAKE A, INVERNIZZI F, CARROZZO R, ET AL. COQ4 mutations cause a broad spectrum of mitochondrial disorders associated with CoQ10 deficiency. Am J Hum Genet. 2015;96(2):309-17.

CASCAJO MV, ABDELMOHSEN K, NOH JH, FERNÁNDEZ-AYALA DJ, WILLERS IM, BREA G, ET AL. RNA-binding proteins regulate cell respiration and coenzyme Q biosynthesis by post-transcriptional regulation of COQ7. RNA Biol. 2015:0.

DESBATS MA, VETRO A, LIMONGELLI I, LUNARDI G, CASARIN A, DOIMO M, ET AL. Primary coenzyme Q10 deficiency presenting as fatal neonatal multiorgan failure. Eur J Hum Genet. 2015;23(9):1254-8.

YUBERO D, MONTERO R, O'CALLAGHAN M, PINEDA M, MEAVILLA S, DELGADILLO V, ET AL. Coenzyme Q and Pyridoxal Phosphate Deficiency Is a Common Feature in Mucopolysaccharidosis Type III. JIMD Rep. 2015.

YUBERO D, MONTERO R, RAMOS M, NEERGHEEN V, NAVAS P, ARTUCH R, ET AL. Determination of urinary coenzyme Q10 by HPLC with electrochemical detection: Reference values for a paediatric population. Biofactors. 2015;41(6):424-30.

### A destacar

El grupo de investigación comienza 2015 con el proyecto *Mecanismos Moleculares de la Deficiencia Secundaria de COQ Asociada a Defectos de la Fosforilación Oxidativa*, financiado por Ministerio de Economía y Competitividad. Instituto de Salud Carlos III. Se trata de un proyecto para 3 años en el que se estudian los mecanismos moleculares asociados a las enfermedades relacionadas con la deficiencia en coenzima Q.

Por otro lado, el grupo siguen en 2015 con el desarrollo del proyecto *Terapia del Síndrome de Deficiencia de COQ10* financiado por la Junta de Andalucía en sus programas de excelencia y donde se pretende hacer un estudio de posibles compuestos que puedan ser utilizados en la terapia de las enfermedades asociadas al síndrome de deficiencia en coenzima Q.

El grupo sigue prestando servicio de determinación de coenzima Q y de análisis de deficiencia en las actividades mitocondriales a hospitales de la red sanitaria de Andalucía y del resto de España.

La producción científica del grupo ha sido cuantiosa presentando múltiples trabajos en colaboración con otros grupos del CIBERER o propios relacionados con diferentes mutaciones relacionadas con la deficiencia en coenzima Q. Se ha profundizado en los cambios metabólicos que producen ciertas deficiencias primarias que provocan graves daños a nivel general en el organismo.

En 2015, el grupo ha participado activamente en la presentación de resultados relacionados con la deficiencia en coenzima Q y el IP ha organizado el congreso de la International Coenzyme Q10 association in Bolonia, Italia presentando secciones relacionadas con la deficiencia en coenzima Q y las patología asociadas.

Institución: Universidad Pablo de Olavide · Contacto: Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa. Avda. Américo Vespucio S/N. 41092 Sevilla · Teléfono: 954 349 381/ 954 349 385 E.mail: pnavas@upo.es · Website: http://www.cabd.es/





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.

- Bases moleculares de la reabsorción renal de aminoácidos.
- Implicación de los transportadores heteroméricos de aminoácidos (HAT) en enfermedades hereditarias humanas.
- Cistinuria: Búsqueda de genes moduladores de la litiaisis de cistina y posibles terapias.
- Caracterización del fenotipo muscular ratón knockout para el transportador LAT-2.

- Generación y caracterización del ratón doble knockout LAT-2/TAT1.
- Bases moleculares de la Leucoencefalopatía Megalencefálica con quistes subcorticales (MLC).
- · Identificación del interactoma de MLC1.
- Puesta a punto de un estudio funcional para mutaciones en WFS1.



ESPINO M, FONT-LLITJÓS M, VILCHES C, SALIDO E, PRAT E, LÓPEZ DE HEREDIA M, PALACÍN M, NUNES V. Digenic Inheritance in Cystinuria Mouse Model. PLoS One. 2015 Sep 11;10(9):e0137277. doi: 10.1371/journal.pone.0137277. eCollection 2015.(PMID:26359869)

MATSOUKAS MT, ARANGUREN-IBÁÑEZ Á, LOZANO T, NUNES V, LASARTE JJ, PARDO L, PÉREZ-RIBA M. Identification of small-molecule inhibitors of calcineurin-NFATc signaling that mimic the PXIXIT motif of calcineurin binding partners. Sci Signal. 2015 Jun 23;8(382):ra63. doi: 10.1126/ scisignal.2005918. (PMID:26106221)

NAGAMORI S, WIRIYASERMKUL P, ESPINO-GUARCH M, OKU-YAMA H, NAKAGOMI S, TADAGAKI K, NISHINAKA Y, BODOY S, TAKAFUJI K, OKUDA S, KUROKAWA J, OHGAKI R, NUNES V, PA-LACÍN M, KANAI Y. Novel cystine transporter in renal proximal tubule identified as a missing partner of cystinuria-related plasma membrane protein rBAT/SLC3A1. Proc Nat Acad Sciences 2016, www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/ pnas. 1519959113 (Trabajo acceptado el 11 de Diciembre de 2015, publicado el 7 de Enero 2016)

### A destacar

Durante el año 2015 el grupo ha continuado trabajando para entender las bases de la reabsorción renal de aminoácidos en riñón, gracias a la utilización de modelos KO de ratón para diferentes transportadores heteroméricos de aminoácidos. Junto al grupo de Manuel Palacín (U731), hemos descrito: a) digenia para cistinuria en ratón (Espino et al., 2015); b) un nuevo transportador renal de cistina, AGT1, responsable del 10-15% de la reabsorción renal de cistina (Nagamori et al., 2016) con posibilidad de ser un nuevo gen de cistinuria; c) la cooperación entre los transportadores LAT2/4F2hc y TAT1 en la reabsorción de aminoácidos neutros, con la participación del grupo de Rafa Artuch (U703). También estudiamos la posible implicación del transportador LAT2 en diferentes fenotipos patológicos como la sordera relacionada con la edad (colaborando con el grupo de Isabel Varela (U761)) y la aparición de cataratas (colaborando con el Dr. Verrey, Suiza).

Continuamos con el proyecto FIS encaminado al estudio funcional de un compuesto modulador de la litiasis de cistina y analizamos el papel de AGT1 en familias con cistinuria.

Dentro del proyecto intramural, junto con los grupos de Manuel Palacín (U731) y Antonia Rives (U737), analizamos ácidos orgánicos en los modelos de ratón para aminoacidurias, detectando hiperexcreción de intermediarios del ciclo de Krebs en modelos para transportadores basales de aminoácidos básicos.

En colaboración con el grupo de Raúl Estévez (U751) seguimos trabajando en la búsqueda de otras proteínas implicadas en MLC, mediante análisis transcriptómico en muestras de cerebelo del modelo de ratón KO Mlc1-/- (proyecto financiado por la ELA). Además estamos utilizando este modelo murino para probar las posibilidades terapéuticas para MLC de un compuesto (financiado parcialmente por la asociación "La sonrisa de Hugo").

Participamos en la cena benéfica organizada por "La sonrisa de Hugo" con una charla divulgativa sobre nuestra investigación en MLC.

Institución: Fundación IDIBELL · Contacto: Hospital Duran i Reynals · Gran Vía, s/n, km. 2,7 08907 Hospitalet de Llobregat · Teléfono: 93 260 74 06 / 93 260 75 00 Ext: 3327



Programa: Medicina Metabólica Hereditaria Investigador Principal: Palacín, Manuel



## **Integrantes**



CONTRATADOS: Bartoccioni, Paola Chiara | Fort Baixeras, Joana. ADSCRITOS: Bodoy Salvans, Susana | Cano Crespo, Sara | Rosell Febres, Albert.

- Mecanismos de patología en la lisinuria con intolerancia a proteínas.
- Bases moleculares de la reabsorción renal de aminoácidos.
- Patologías asociadas a los transportadores Heteroméricos de aminoácidos (HAT).
- Estructura/función de os transportadore heteroméricos (HAT) de aminoácidos.



NAGAMORI S, WIRIYASERMKUL P, GUARCH ME, OKUYAMA H, NAKAGOMI S, TADAGAKI K, NISHINAKA Y, BODOY S, TAKAFU-JI K, OKUDA S, KUROKAWA J, OHGAKI R, NUNES V, PALACÍN M, KANAI Y. Novel cystine transporter in renal proximal tubule identified as a missing partner of cystinuria-related plasma membrane protein rBAT/SLC3A1. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Jan 19;113(3):775-80. doi: 10.1073/ pnas.1519959113. Epub 2016 Jan 6.

ESPINO M, FONT-LLITJÓS M, VILCHES C, SALIDO E, PRAT E, LÓPEZ DE HEREDIA M, PALACÍN M, NUNES V. Digenic Inheritance in Cystinuria Mouse Model. PLoS One. 2015 Sep 11;10(9):e0137277. doi: 10.1371/journal.pone.0137277. eCollection 2015.

### A destacar

Nuestra actividad se ha centrado en cuatro líneas de investigación. En primer lugar, y en colaboración con Rafael Artuch (U-703), hemos progresado en el fenotipado del primer modelo animal de lisinuria con intolerancia a proteínas (LPI) (KO condicional inducible por tamoxifeno de y+LAT1). Este modelo fenocopia las alteraciones metabólicas de la LPI humana y muestra alteraciones inmunológicas, entre las que destacan alteraciones en el metabolismo del hierro en macrófagos. Ahora estamos elucidando el mecanismo molecular implicado.

En segundo lugar hemos profundizado en las bases moleculares de la reabsorción renal de aminoácidos en colaboración con Virginia Nunes (U-730) y Antonia Ribes (U737). En esta línea hemos demostrado la existencia de herencia digénica en modelos de ratón de cistinuria (Espino et al., PLoS One 2015). También hemos identificado un segundo transportador renal asociado (AGT1) de la cadena pesada rBAT (Nagamori et al., PNAS 2016). Como tanto b0,+AT/rBAT como AGT1/rBAT transportan cistina, este segundo transportador se erige como candidato a estar mutado en casos de cistinuria. Por otra parte, la doble pérdida de función de los transportadores de aminoácidos LAT2/4F2hc y TAT1 en ratón ha revelado su coordinación para la reabsorción de aminoácidos neutros. También hemos detectado hiperexcreción de ácidos orgánicos en modelos murinos de aminoacidurias. Específicamente, la hiperexcreción de intermediarios de ciclo de Krebs está aumentada en animales con defectos de transportadores basales de aminoácidos básicos.

En tercer lugar, hemos identificado un transportador HAT implicado en sordera relacionada con la edad en colaboración con Virginia Nunes (U730) e Isabel Varela (U761). La ablación de este transportador en ratones y la presencia de mutaciones en humanos conducen a pérdida de audición.

Finalmente, hemos identificado un HAT de origen vertebrado (vLAT1/4F2hc) de alta estabilidad, que se perfila como un gran candidato para resolver la estructura con resolución subnanométrica.

**Institución:** Fundación privada Instituto de Recerca Biomédica (IRB-Barcelona) Contacto: C/ Baldiri Reixac 10-12, 08028 Barcelona · Tel.: 93 403 71 98 / 9 E.mail: manuel.palacin@irbbarcelona.org · Website: http://www.irbbarcelona.org



Programa: Medicina Mitocondrial y Neuromuscular Investigador Principal: Palau Martínez, Francesc



### **Integrantes**





CONTRATADOS: López López, Dolores | Pilar González Cabo | Molla Moliner, Belén

CONTRATADOS A CARGO DE PROYECTO: Civera Tregon, Azahara | Domínguez Berzosa, Laura | Lupo Barretta, Vincenzo | Pérez Santamarina, Estela | Riveiro Arjomil, Fátima

CONTRATADOS MIGUEL SERVET: Espinós Armero, Carmen.

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

- Neurobiología y fisiopatología celular de las neuropatías de Charcot-Marie-Tooth mitocondriales, de la ataxia de Friedreich y de la distrofia muscular de Duchenne.
- Genética y genómica de las enfermedades raras neurológicas y pediátricas.
- El mapa clínico del neurodesarrollo: la interacción entre fenotipo, genes y redes biológicas en los trastornos neurológicos del desarrollo humano en la edad pediátrica.

PLA-MARTÍN D, CALPENA E, LUPO V, MÁRQUEZ C, RIVAS E, SIVERA R, SEVILLA T, PALAU F\*, ESPINÓS C\*. Junctophilin-1 is a modifier gene of GDAP1-related Charcot-Marie-Tooth disease. Hum Mol Genet 2015; 24: 213-229 (portada del número 1, vol 24)

BARNEO-MUÑOZ M, JUÁREZ P, CIVERA-TREGÓN A, YNDRIAGO L, PLA-MARTIN D, ZENKER J, CUEVAS-MARTÍN C, ESTELA A, SÁNCHEZ-ARAGÓ M, FORTEZA-VILA J, CUEZVA JM, CHRAST R, PALAU F. Lack of GDAP1 induces neuronal calcium and mitochondrial defects in a knockout mouse model of Charcot-Marie-Tooth neuropathy. PLoS Genet 2015; 11: e1005115.

OLIVARES M, NEEF A, CASTILLEJO G, PALMA GD, VAREA V, CAPILLA A, PALAU F, NOVA E, MARCOS A, POLANCO I, RIBES-KO-

NINCKX C, ORTIGOSA L, IZQUIERDO L, SANZ Y. The HLA-DQ2 genotype selects for early intestinal microbiota composition in infants at high risk of developing coeliac disease. Gut 2015; 64:406-417

HOENICKA J, GARCÍA-RUIZ P, PONCE G, HERRANZ A, MARTÍNEZ-RUBIO D, PÉREZ-SANTAMARINA E, PALAU F. The addiction-related gene ANKK1 in parkinsonian patients with impulse control disorder. Neurotox Res 2015; 7:205-208

SEVILLA T, SIVERA R, MARTÍNEZ-RUBIO D, LUPO V, CHUMILLAS MJ, CALPENA E, DOPAZO J, VÍLCHEZ JJ, PALAU F, ESPINÓS C. The EGR2 gene is involved in axonal Charcot-Marie-Tooth disease. Eur J Neurol 2015, 22: 1548–1555

### A destacar

#### PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN CURSO

**Translational Research, Experimental Medicine And Therapeutics on Charcot-Marie-Tooth Disease Consorcio Español TREAT-CMT.** IR11, financiado por Instituto de Salud Carlos III en el marco del 'International Rare Diseases Research Consortium (IR-DiRC), 2012 – 2015. IP: Francesc Palau (coordinador), Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia.

Disección de la fisiopatología mitocondrial de la neuropatía de Charcot-Marie-Tooth. SAF2012-32425, financiado por Ministerio de Economía y Competitividad, Plan Nacional I+D+i, 2013-2015. IP: Francesc Palau, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia.

Genes, proteínas y rutas de señalización en enfermedades raras (BioMeder). PROMETEOII/2014/029 (grupos de investigación de excelencia), financiado por la Generalitat Valenciana, 2014-15. IP: Francesc Palau, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia.

El Paisaje entre el fenotipo y el genotipo en enfermedades neurológicas del desarrollo: validación de un modelo de biología funcional clínica. Acción Cooperativa y Complementaria Intramural 8ACCI), financiado por el CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), 2015-2016. IP: Francesc Palau, Institut de Recerca Pediàtrica-HSJD, Fundació Sant Joan de Déu / CIBER de Enfermedades Raras, Barcelona.

El Paisaje de la Biología Axonal y las Membranas Asociadas a Mitocondrias en las Enfermedades Neurogenéticas. SAF2015-66625-R, solicitado y financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad, Plan Estatal I+D+i, 2016-2019. IP1: Francesc Palau; IP2: Pilar González Cabo, Institut de Recerca Pediàtrica-HSJD, Fundació Sant Joan de Déu/CIBE-RER, Barcelona y Valencia.

#### RESULTADOS CIENTÍFICOS

- 1. Demostración de que el déficit de GDAP1 produce una neuropatía axonal y defectos en la interacción mitocondria-retículo endoplamático y en la homeostasis celular del calcio en el modelo knockout de ratón.
- 2. Demostración de que la juntofilina-1 (JPH1) es un modificador genético de la expresión clínica de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth por mutaciones en GDAP1.

#### **DOCENCIA**

F. Palau, Profesor Asociado de Genética Humana, Facultad de Medicina de Ciudad Real, Universidad de Castilla-La Mancha, y Profesor Visitante de Pediatría, Facultad de Medicina, Universitat de Barcelona.

**Institución:** Fundación para la Investigación y Docencia Sant Joan de Déu **Contacto:** Hospital Sant Joan de Deu. C/ Santa Rosa, 39-57. 08950 Esplugues de Llobregat Teléfono: 93 253 21 00 ext. 71080 - 81080 · E.mail: fpalau@hsjdbcn.org



Programa: Cáncer Hereditario, Enfermedades Hematológicas y Dermatológicas Investigador Principal: Pallardó Calatayud, Federico



## **Integrantes**



CONTRATADOS: García Giménez, José Luis.

ADSCRITOS: Markovic, Jelena | Romá Mateo, Carlos | Seco Cervera, Marta.

- 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.



ROMÁ-MATEO C, AGUADO C, GARCÍA-GIMÉNEZ JL, KENCHT E, SANZ P, PALLARDO FV. Oxidative stress, a new hallmark in the pathophysiology of Lafora progressive myoclonus epilepsy. Free Radical Bio Med. 2015; 88: 33-41.

PAGANO G, D'ISCHIA M, PALLARDO F. Fanconi anemia (FA) and crosslinker sensitivity: re-appraising the origins of FA definition. Pediatr Blood Cancer. 2015; 62:1137-43.

GARCÍA-GIMÉNEZ JL (ed). Epigenetic biomarkers and diagnostics. Nueva York: Academic Press; 2015.

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. 2015; 24(1):21-36.

GARCÍA-GIMÉNEZ JL, ROMÁ-MATEO C, SECO-CERVERA M, IBA-ÑEZ-CABELLOS S, PALLARDÓ FV. Circulating histones and nucleosomes as biomarkers in sepsis and septic shock. En. García-Giménez JL (ed). Epigenetic biomarkers and diagnostics. Nueva York: Academic Press; 2015: 498-519.

### A destacar

Entre la actividad científica del grupo de investigación destaca la patente europea para el método y kit de diagnóstico de Escoliosis idiopática mediante firmas de miRNAs (EP15382319.0), la financiación de los proyectos de investigación "Identificación de histonas circulantes mediante procedimientos de espectrometría de masas en plasmas de pacientes con sepsis grave y shock séptico" por el INCLIVA, y "Análisis de microARNs como biomarcadores de monitorización farmacológica en modelos de enfermedad de Lafora", enmarcado en el microcluster de ER (MCI-FER) de VLC/Campus y la Spin-Off del CIBER (EpiDisease), junto con el desarrollo de otros proyectos ya iniciados en los años 2013 y 2014, como el proyecto "HIST-BIRTH innovative and rapid point-of-care histone test strips for early diagnosis of sepsis in pregnancy and childbirth".

Respecto a la actividad docente destaca la inclusión de la asignatura optativa "Enfermedades raras" en el plan de estudios del grado de medicina (curso 2015-2016) impartido por la Universitat de València, siendo la primera asignatura en esta materia que se imparte en las facultades de medicina de ámbito estatal, galardonada con el premio autonómico FE-DER 2015 a la mejor iniciativa para aumentar la calidad de vida de las personas con afecciones minoritarias. Además, nuestro equipo imparte docencia en el Máster de Enfermedades Raras de la UV, que dirige el Dr. Pallardó.

El 20 de mayo de 2015 se firmó el Convenio marco para el establecimiento de la Alianza en investigación traslacional en ER de la Comunitat Valenciana (DOCV 7654, 10/11/15) entre la Generalitat Valenciana, CIBERER, FEDER, y otras entidades valencianas para desarrollar una estrategia de investigación común en ER, siendo el Dr. Pallardó el presidente de la comisión científica de la Alianza. Actualmente la Alianza trabaja en articular una estrategia coordinada para la petición conjunta de fondos FEDER para la adquisición de infraestructura para investigación en ER, el desarrollo de cursos de formación y difusión de las ER y el desarrollo de plataformas informáticas para dar servicio a pacientes y profesionales sanitarios.



Programa: Medicina Genética Investigadora Principal: González Manchón, Consuelo



## **Integrantes**



CONTRATADOS: Porras Franco, María de Gracia.

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

- Generación y caracterización de ratones knockout condicionales Cd40lg-/- 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.



ESTERAS N, ALQUÉZAR C, BARTOLOMÉ F, DE LA ENCARNA-CIÓN 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. 2015; 52 (1): 386-98.

DE LA ENCARNACIÓN A, ALQUÉZAR C, MARTÍN-REQUERO Á. Increased Wnt signaling and reduced viability in a neuronal model of progranulin-deficient frontotemporal lobar degeneration. Mol Neurobiol. 2015 Dec 17. [Epub ahead of print] PMID: 26676574.

DE LA ENCARNACIÓN A, ALQUÉZAR C, ESTERAS N, MAR-TÍN-REQUERO A. Progranulin deficiency reduces CDK4/6/ pRb activation and survival of human neuroblastoma SH-SY5Y cells. Mol Neurobiol. 2015; 52 (3): 1714-25.

ALQUÉZAR C, DE LA ENCARNACIÓN A, MORENO F, LÓPEZ DE MUNAIN A, MARTÍN-REQUERO A. Progranulin deficiency induces overactivation of WNT5A expression via TNF-a/ NF-kB pathway in peripheral cells from frontotemporal dementia-linked granulin mutation carriers. J Psychiatry Neurosci. 2015; 41 (1): 150131.

ALQUÉZAR C, ESTERAS N, DE LA ENCARNACIÓN A, MORENO F, LÓPEZ DE MUNAIN A, MARTÍN-REQUERO A. Increasing progranulin levels and blockade of the ERK1/2 pathway: upstream and downstream strategies for the treatment of progranulin deficient frontotemporal dementia. Eur Neuropsychopharmacol. 2015; 25 (3): 386-403.

### A destacar

#### **RESULTADOS**

- · Hemos completado la caracterización fenotípica de un modelo de ratón con ablación de podocalicina (Podxl) en el endotelio vascular que representa una excelente herramienta para el estudio de enfermedades que cursan con aumento de la permeabilidad vascular, entre ellas las vasculitis sistémicas (OR-PHA52759). Estamos investigando la posibilidad de que la Podxl sea un componente esencial del glucocálix en el mantenimiento de la integridad de la barrera endotelial.
- Hemos continuado el estudio de los mecanismos que causan la muerte neuronal en la enfermedad de Alzheimer, la demencia frontotemporal (FTLD-TDP), y otras enfermedades neurodegenerativas. Estudiamos fundamentalmente alteraciones en el control del ciclo celular, apoptosis, función mitocondrial, estrés oxidativo y degradación de proteínas en modelos celulares de neurodegeneración que incluyen células extraneurales de pacientes. En particular hemos investigado la influencia patogénica de mu-

taciones en el gen PGRN en la degeneración neuronal asociada a FTLD-TDP. Nuestros resultados han desvelado un papel de la cascada Wnt5a/ERK1/2/ CDK6/pRb en la patogénesis de FTLD. Además se han utilizado líneas linfoblásticas de pacientes de FTLD-TDP o de Parkinson (PD) como plataforma para valorar la eficacia, a nivel pre-clínico, de ciertas drogas que interaccionan con esta cascada de señalización y/o con el control del ciclo celular.

#### **PATENTES**

Solicitud de patente Ref # ES1641.1194. Título de la invención: Nueva familia de derivados carbolínicos de 1-indazolilo con propiedades cannabinoides y/o colinérgicas y/o reguladoras del péptido beta-amiloide. Inventores: JA Páez Prosper, NE Campillo Martín, C Pérez Martín, PJ González Naranjo, M Pérez Macías, M López de Ceballos, A Martín Reguero, C Alguézar Burillo, MI Martín Fontelles, MR García Moreno, EM Sánchez Robles, J Romero Paredes.

Institución: Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas

Contacto: Centro de Investigaciones Biológicas. Ramiro de Maeztu, 9. 28040 Madrid

Teléfono: 91 837 31 12 ext 4221 · E.mail: cgmanchon@cib.csic.es

Webs: https://www.cib.csic.es/es/grupo.php?idgrupo=58 https://www.cib.csic.es/es/grupo.php?idgrupo=57





Programa: Medicina Pediátrica y del Desarrollo Investigador Principal: Pérez Jurado, Luis



## **Integrantes**



CONTRATADOS: Cusco Martí, Ivón | Serra Juhe, Clara.

ADSCRITOS: Borralleras Fumaña, Cristina | Campuzano Uceda, Victoria | Codina Solà, Marta | Del Campo Casanelles, Miguel | Flores Peirats, Raquel | Palacios Verdú, María Gabriela | Pérez García, Débora | Reina Castillón, Judith | 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.

**Institución:** Universidad Pompeu Fabra · **Contacto:** Facultad de Ciencias Experimentales y de la Salud Dr. Aiguader, 88. 08003 Barcelona Tel.: 93 316 08 56 / 93 316 08 21 · E.mail: luis.perez@upf.edu Website: http://www.upf.edu/recerca/es/grups/ur-genetica.html

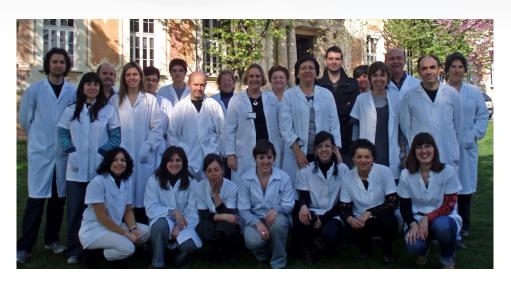




Programa: Medicina Metabólica Hereditaria Investigadora Principal: Ribes, Antonia



#### **Integrantes**



CONTRATADOS: Matalonga Borrel, Lesley | Texidó Viyuela, Laura | Tort Escalé, Frederic.

ADSCRITOS: Briones Godino, María Paz | Coll Rosell, María José | Ferrer Cortés, Xènia | Girós Blasco, María Luisa | Gort Mas, Laura | Macías Vidal, Judit | Pampols Ros, Teresa.

- 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.



ORTIGOZA-ESCOBAR JD, MOLERO-LUIS M, ARIAS A, OYARZA-BAL A, DARÍN N, SERRANO M, GARCÍA-CAZORLA A, TONDO M, HERNÁNDEZ M, GARCÍA-VILLORIA J, CASADO M, GORT L, MAYR JA, RODRÍGUEZ-POMBO P, RIBES A, ARTUCH R, PÉREZ-DUE-ÑAS B. Free-thiamine is a potential biomarker of thiamine transporter-2 deficiency: a treatable cause of Leigh syndrome. Brain. 2016; 139:31-38. (D1 IF:9.19).

PAJARES S, ARIAS A, GARCÍA-VILLORIA J, MACÍAS-VIDAL J, ROS E, DE LAS HERAS J,GIRÓS M, COLL MJ, RIBES A. Cholestane-3β,5α,6β-triol: high levels in Niemann-Pick type C, cerebrotendinous xanthomatosis, and lysosomal acid lipase deficiency. J Lipid Res. 2015;56:1926-1935. (Q1; IF:4.42).

MATALONGA L, ARIAS Á, TORT F, FERRER-CORTÉS X, GAR-CÍA-VILLORIA J, COLL MJ, GORT L, RIBES A. Effect of Readthrough Treatment in Fibroblasts of Patients Affected by Lysosomal Diseases Caused by Premature Termination Codons. Neurotherapeutics. 2015 ;12: 874-886. (D1; IF:5.05).

ZAMPIERI S, FILOCAMO M, PIANTA A, LUALDI S, GORT L, COLL MJ, SINNOTT R,GEBERHIWOT T, BEMBI B, DARDIS A. SMPD1 Mutation Update: Database and Comprehensive Analysis of Published and Novel Variants. Hum Mutat. 2016; 37:139-147. (Q1; IF: 5.34).

FERRER-CORTÈS X, NARBONA J, BUJAN N, MATALONGA L, DEL TORO M, ARRANZ JA, RIUDOR E, GARCÍA-CAZORLA A, JOU C, O'CALLAGHAN M, PINEDA M, MONTERO R, ARIAS A, GARCÍA-VI-LLORIA J, ALSTON CL, TAYLOR RW, BRIONES P, RIBES A, TORT F. A leaky splicing mutation in NFU1 is associated with a particular biochemical phenotype. Consequences for the diagnosis. Mitochondrion. 2015; 26:72-80. (Q2, IF:3.3).

#### A destacar

Hemos identificado nuevos genes asociados a enfermedad mediante la secuenciación del exoma celular estos son MRP63 asociado a deficiencia del complejo V de la cadena respiratoria mitocondrial y TRAPPC11asociado a deficiencia de glicosilación. Estamos finalizando los estudios de expresión.

En cuanto a la búsqueda de terapias, hemos patentado y licenciado un compuesto capaz de inducir la exocitosis lisosomal (WO 2015/097088A19).

Hemos encontrado un biomarcador (Cholestane-3ß,5a,6ß-triol) para la enfermedad de Niemann-Pick tipo C, xantomatosis cerebrotendinosa y deficiencia de lipasa ácida lisosomal.

Hemos seguido avanzando en el conocimiento de la vía metabólica del ácido lipoico, así como en el de otros cofactores del metabolismo energético mitocondrial (ver publicaciones 2015).

Hemos participado en la elaboración de dos guías clínicas (deficiencias de la beta-oxidación mitocondrial y aciduria glutárica tipo I) promovidas por la Asociación Española de Errores Congénitos del Metabolismo.

Participamos en dos proyectos FIS y en un proyecto de excelencia INTERCIBER (PIE14/00061), así como en dos proyectos intramurales CIBERER y dos proyecto Europeos DG-SANCO, uno de ellos para el estudio de la enfermedad Niemann Pick tipo C, tipo A y tipo B y otro para el estudio de las homocistinurias. También se nos ha concedido un proyecto autonómico (AGAUR).

A nivel de colaboración con la industria hemos desarrollado un proyecto con Laboratorios Esteve SA, para la valoración de heparán sulfato en plasma, LCR y orina, así como para la valoración de heparán sulfatasa en LCR y leucocitos. A finales de 2015 pasamos la acreditación 15.189 para estas determinaciones. Estas determinaciones van a ser de suma utilidad para evaluar la eficacia de la terapia fénica en la enfermedad de Sanfilippo A, que se va a iniciar en Septiembre 2016.

Institución: Hospital Clínic de Barcelona · Contacto: Instituto de Bioquímica Clínica Mejía Lequerica, s/n · Edificio Helios III, planta baja. 08028 Barcelona · Teléfono: 93 227 93 40 / 93 227 56 72



Programa: Medicina Genética

Investigador Principal: Rodríguez de Córdoba, Santiago



## **Integrantes**



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

ADSCRITOS: Durán Trío, Lara | García Fernández, Jesús María | Navarro Fernández-Balbuena, Carmen | Subías Hidalgo, Marta | Tortajada Alonso, Agustín.

- 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.



CAMPISTOL JM., ARIAS M., ARICETA G., BLASCO M., ESPINOSA L., ESPINOSA M., GRINYÓ JM., MACÍA M., MENDIZÁBAL S., PRA-GA M., ROMÁN E., TORRA R., VALDÉS F., VILALTA R. AND RO-DRÍGUEZ DE CÓRDOBA S. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document (Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso) Nefrología. 35:421-447 (2015).

RECALDE S., TORTAJADA A., SUBIAS M., ANTER J., BLASCO M., MARANTA R., COCO R., PINTO S., NORIS M., GARCÍA-LAYANA A. AND RODRÍGUEZ DE CÓRDOBA S. Molecular basis of Factor H R1210C association with ocular and renal diseases. J. Am. Soc. Nephrol. doi: 10.1681/ASN.2015050580 (2015).

JÓZSI M., TORTAJADA A., UZONYI B., GOICOECHEA DE JORGE E. AND RODRÍGUEZ DE CÓRDOBA S. Factor H-related proteins determine complement-activating surfaces. Trends Immunol 36:374-384 (2015).

MARTÍNEZ-BARRICARTE R., HEURICH M., LÓPEZ-PERROTE A., TORTAJADA A., PINTO S., LÓPEZ-TRASCASA M., SÁN-CHEZ-CORRAL P., MORGAN BP., LLORCA O., HARRIS CL. AND RODRÍGUEZ DE CÓRDOBA S. The molecular and structural bases for the association of complement C3 mutations with atypical hemolytic uremic syndrome. Mol. Immunol. 66:263-273 (2015).

VALOTI E.\*, ALBERTI M.\*, TORTAJADA A.\*, GARCÍA-FERNÁN-DEZ JM., GASTOLDI S., BESSO L., BRESIN E., REMUZZI G., RO-DRÍGUEZ DE CÓRDOBA S. AND NORIS M. A novel atypical Hemolytic Uremic Syndrome - associated hybrid CFHR1/ CFH gene encoding a fusion protein that antagonizes factor H-dependent complement regulation. J Am Soc Nephrol 26:209-219 (2015) (\* Equally contributed as first Author).

#### A destacar

La actividad investigadora y traslacional del grupo se centra en el estudio de FRs relacionadas con alteraciones del sistema del complemento como el síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa), glomerulopatías C3 (C3G) o la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). Nuestras contribuciones durante 2015 han continuado generando conocimiento de sus mecanismos patogénicos, mediante la caracterización funcional de variantes genéticas patogénicas y el desarrollo de modelos animales. Hemos contribuido a aspectos formativos en este área generando revisiones y guías clínicas donde hemos aportado nuestra opinión en relación al diagnóstico molecular de estas patologías y destacado la importancia que la desregulación del complemento tiene en los mecanismos patogénicos de estas enfermedades raras y como este conocimiento tiene repercusiones importantes en enfermedades más prevalentes como la degeneración macular asociada a la edad o la Nefropatía IgA. En este sentido, el grupo ha impartido numerosas 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 2015 hemos continuado desarrollando estrategias diagnósticas. Estas incluyen nuevos métodos para la detección de CNV en genes de complemento y paneles NGS para el cribado de mutaciones.

También hemos iniciado nuevas líneas de investigación para evaluar marcadores biológicos asociados al desarrollo de la enfermedad y para desarrollar inhibidores del complemento con interés terapéutico teniendo como diana la molécula de C5a. 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 120 durante 2015) un diagnóstico molecular y funcional del complemento, a menudo 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 Invest.Biológicas. Ramiro de Maeztu, 9. 28040 Madrid · Tel.: 91 837 31 12 x4432/3 E.mail: srdecordoba@cib.csic.es · Website: http://www.cib.csic.es/es/grupo.php?idgrupo=21



Programa: Medicina Metabólica Hereditaria Investigador Principal: Rubio Zamora, Vicente



## Integrantes



CONTRATADOS: Gougeard, Nadine | Marco Marín, Clara.

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.

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



DE CIMA S, POLO LM, DÍEZ-FERNÁNDEZ C, MARTÍNEZ AI, CERVE-RA J, FITA I, RUBIO V. Structure of human carbamoyl phosphate synthetase: deciphering the on/off switch of human ureagenesis. Sci Rep. 2015 Nov 23;5:16950. doi: 10.1038/ srep16950.

PANZA E, ESCAMILLA-HONRUBIA JM, MARCO-MARÍN C, GOU-GEARD N, DE MICHELE G, MORRA VB, LIGUORI R, SALVIATI L, DONATI MA, CUSANO R, PIPPUCCI T, RAVAZZOLO R, NÉMETH AH, SMITHSON S, DAVIES S, HURST JA, BORDO D, RUBIO V\*, Seri M\* (senior co-authors; equal leadership). ALDH18A1 gene mutations cause dominant spastic paraplegia SPG9: loss of function effect and plausibility of a dominant negative mechanism. Brain. 2016 Jan;139(Pt 1):e3. doi:10.1093/ brain/awv247. Epub 2015 Aug 21.

Díez-Fernández C, Gallego J, Häberle J, Cervera J, Rubio V. The Study of Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency Sheds Light on the Mechanism for Switching On/Off the Urea Cycle. J Genet Genomics. 2015 May 20;42(5):249-60. doi: 10.1016/j.jgg.2015.03.009. Epub 2015 Apr 1. PubMed PMID: 26059772.

NGUYEN LE MINH P, DE CIMA S, BERVOETS I, MAES D, RUBIO V, CHARLIER D. Ligand binding specificity of RutR, a member of the TetR family of transcription regulators in Escherichia coli. FEBS Open Bio. 2015 Jan 28;5:76-84. doi: 10.1016/j. fob.2015.01.002. eCollection 2015. PubMed PMID: 25685666: PubMed Central PMCID: PMC4325133.

BEM AE, VELIKOVA N, PELLICER MT, BAARLEN PV, MARINA A, WELLS JM. Bacterial histidine kinases as novel antibacterial drug targets. ACS Chem Biol. 2015 Jan 16;10(1):213-24. doi: 10.1021/cb5007135.

#### A destacar

#### PROYECTOS:

- Extensión hasta 30/06/2015 del proyecto del Plan Nacional,"Luz estructural sobre señalizacion y regulacion por nitrogeno y sobre biosintesis de arginina/ urea, sus errores congenitos, y su conexion con biología del envejecimiento" (MICIN BFU2011-30407; IP Vicente Rubio).
- Extensión a 2015 del Proyecto Prometeo II 2014/029 (Generalitat Valenciana) "Genes, Proteínas y Rutas de señalización en Enfermedades Raras" (V. Rubio).
- Adjudicación del Proyecto del Plan Nacional "Una mirada molecular al control de la detoxificación de amonio y a sus patologías y errores congénitos, y a la señalización por nitrógeno. En busca del papel de la proteína CutA" (MINECO BFU2014-58229-P; 01/01/2015-31/12/2017; IP V. Rubio).
- Adjudicación del proyecto "Bases moleculares de la señalización por dUTPasas: estructura tridimensional a resolución atómica de macrocomplejos señalizadores mediante crio-microscopía electrónica de alta resolución" (MECD, PRX 14/00433, 1/4/2015-30/09/2015; IP, A. Marina).
- Adjudicación del proyecto AORG/2015/112 (Generalitat Valenciana; IP: Vicente Rubio; 12.000 €), para organizar el XXXVIII Congreso de la Sociedad Espa-

ñola de Bioquímica y Biología Molecular (Valencia, 7-10/09/2015, Presidido por V. Rubio), que incluía Simposio sobre Enfermedades Raras (con CIBERER), reunión de grupo "Bases Moleculares de la Patología", y reunión satélite para pacientes "Distrofias de Retina: conocerlas para curarlas)" (con FUNDALUCE).

CONTRATO: Para sintetizar la gaxilosa usada en el diagnóstico de hipolactasia se ha firmado con Interquim S.A. (Grupo Ferrer), el contrato Mejora de biocatalizadores para la síntesis de oligosacáridos de interés farmacéutico (1/11/2015-30/10/2016; IP A. Marina).

RESULTADOS: Destacan la determinación de la estructura de la CPS1 humana, cuyos fallos producen hiperamoniemia congénita, la caracterización de los efectos de las mutaciones clínicas del dominio regulador de la CPS1, y la identificación de mutaciones en el gen que codifica la P5CS que causan paraplegia espástica dominante y de un mecanismo de dominancia negativa basado en la estructura.

OTROS: Realización (V. Rubio presidente) del XXXVIII Congreso SEBBM (800 participantes; 500 posters, 13 plenarias, 150 comunicaciones orales, 7 satélites).

Escritura capítulo Hyperammonaemias del Saudubray (JHäberle&VRubio).

Institución: Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas Contacto: Institituto de Biomedicina de Valencia · Jaume Roig, 11. 46010 Valencia · Teléfono: 96 339 17 74 E.mail: rubio@ibv.csic.es · Website: http://www3.ibv.csic.es/index.php/es/investigacion/genomica/uee



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.

- · Trastornos congénitos del metabolismo.
- Enfermedades renales hereditarias.



MARTIN-HIGUERAS C, LUIS-LIMA S, SALIDO E. Glycolate oxidase is a safe and efficient target for substrate reduction therapy in a mouse model of Primary Hyperoxaluria Type I. Mol Ther. 2015 Dec 22. PMID: 26689264.

LUIS-LIMA S, MARRERO-MIRANDA D, GONZÁLEZ-RINNE A, TORRES A, GONZÁLEZ-POSADA JM, RODRÍGUEZ A, SALIDO E, ALDEA-PERONA A, GASPARI F, CARRARA F, GÓMEZ-GERIQUE JA, NEGRÍN-MENA N, PÉREZ-TAMAJÓN L, GONZÁLEZ-RINNE F, JIMÉNEZ-HERNÁNDEZ H, JIMÉNEZ-SOSA A, PORRINI E. EStimated Glomerular Filtration Rate in Renal Transplantation: The Nephrologist in the Mist. Transplantation. 2015 Dec;99(12):2625-33. PMID: 26247554.

MESA-TORRES N, TOMIC N, ALBERT A, SALIDO E, PEY AL. Molecular recognition of PTS-1 cargo proteins by Pex5p: implications for protein mistargeting in primary hyperoxaluria. Biomolecules. 2015 Feb 13;5(1):121-41. PMID: 25689234

HERNÁNDEZ D, TRIÑANES J, SALIDO E, PITTI S, RUFINO M, GONZÁLEZ-POSADA JM, TORRES A. Artery Wall Assessment Helps Predict Kidney Transplant Outcome. PLoS One. 2015 Jun 12;10(6):e0129083. PMID: 26066045

ESPINO M, FONT-LLITJÓS M, VILCHES C, SALIDO E, PRAT E, LÓPEZ DE HEREDIA M, PALACÍN M, NUNES V. Digenic Inheritance in Cystinuria Mouse Model. PLoS One. 2015 Sep 11;10(9):e0137277. PMID: 26359869

#### A destacar

#### PROYECTOS EUROPEOS H2020:

Dos solicitudes, una liderada (Glycolate oxidase inhibitors for the treatment of Primary Hyperoxaluria) y otra como partner (OxyGene: Gene therapy for the treatment of Primary Hyperoxaluria); una pasó a la segunda ronda pero ninguna fue financiada.

PROYECTO ERARE: ERAdicatPH (proposal-196): Understanding primary hyperoxaluria type 1 towards the development of innovative therapeutic strategies. Financiado: 679.124 euros; partner #2: 39930 euros. 2016-2018.

#### **RESULTADOS RELEVANTES:**

Estudios preclínicos (modelo ratón modificado genéticamente) sobre la seguridad y eficacia de una estrategia de reducción de substrato en las hiperoxalurias primarias mediante inhibición de la glicolato oxidasa con dos aproximaciones: siRNA y pequeñas moléculas. Colaboración con Dicerna Pharmaceuticals para la puesta en marcha de un ensayo clínico con nanopartículas de siRNA.

Institución: Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS)

Contacto: Hospital Universitario de Canarias · Ofra, s/n. La Cuesta. 38820 La Laguna · Teléfono: 922 679 731

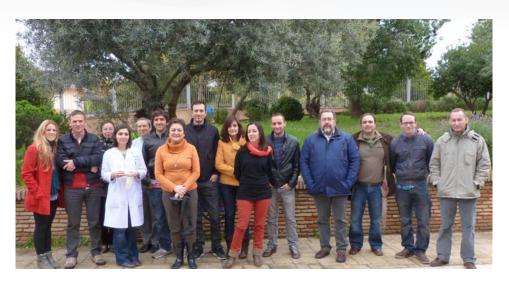
E.mail: esalido@ull.es



Programa: Medicina Metabólica Hereditaria Investigadora Principal: Sánchez Jiménez, Francisca



## **Integrantes**



CONTRATADOS: Montañez Martínez, Raul.

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.

- 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.

RUIZ-PÉREZ MV, MEDINA MA, URDIALES JL, KEINÄNEN TA, SÁNCHEZ-JIMÉNEZ F. Polyamine metabolism is sensitive to glycolysis inhibition in human neuroblastoma cells. J Biol Chem. 2015;290:6106-19. doi: 10.1074/jbc. M114.619197. PMID: 2559331.

GARCÍA-VILAS JA, MEDINA MA, MELO FR, PEJLER G, GARCÍA-FAROLDI G. Damnacanthal inhibits IgE receptor-mediated activation of mast cells. Mol Immunol. 2015;65:86-93. doi: 10.1016/j.molimm.2015.01.008. PMID: 25656801.

GARCÍA-VILAS JA, QUESADA AR, MEDINA MA. Damnacanthal, a noni anthraquinone, inhibits c-Met and is a potent antitumor compound against Hep G2 human hepatocellu-

lar carcinoma cells. Sci Rep. 2015;5:8021. doi: 10.1038/srep08021. PMID: 25620570.

LEES JG, RANEA JA, ORENGO CA. Identifying and characterising key alternative splicing events in Drosophila development. BMC Genomics. 2015 Aug 16;16:608. doi: 10.1186/s12864-015-1674-2. PMID: 26275604.

LEES JG, HÉRICHÉ JK, MORILLA I, FERNÁNDEZ JM, ADLER P, KRALLINGER M, VILO J, VALENCIA A, ELLENBERG J, RANEA JA, ORENGO C. FUN-L: gene prioritization for RNAi screens. Bioinformatics. 2015 Jun 15;31(12):2052-3. doi: 10.1093/bioinformatics/btv073. PMID: 25667547.

#### A destacar

Como integrantes del Área de Medicina Metabólica Hereditaria y de la Plataforma BIER, por una parte, hemos desvelado la existencia de una relación metabólica entre el grado de amplificación de NMYC, la glucolisis aerobia y la biosíntesis de poliaminas en neuroblastomas infantiles (ORPHA635), lo que abre nuevas posibilidades de terapias combinadas (PMID:2559331). Hay fases clínicas en EEUU que apoyan esta afirmación (i.e.: PMID:25415050). Hemos difundido nuestros resultados sobre la implicación de las aminas biógenas en las ER como organizadores/ponentes de la 44 reunión anual de la European Histamine Research Society, y como ponente invitada en la Gordon Conference on Polyamines 2015, entre otros.

Por otra parte, seguimos trabajando en la caracterización de nuevos potenciales fármacos moduladores de angiogénesis, un proceso fisiológico implicado en multitud de enfermedades raras (ER) de muy diverso origen (PMID:22882737) como las mastocitosis (ORPHA98292) y otras ER inmunes, o el carcinoma hepatocelular (ORPHA88673) (PMIDs:25656801; 25620570 y 26703630).

Puesto que gran parte de la regulación metabólica recae sobre modificaciones post-traduccionales de proteínas con bajos niveles de expresión, hemos desarrollado un método que potencia las posibilidades de análisis proteómico de modificaciones post-traduccionales (ie: fosforilación) (PMID:26620529). Esto será muy útil para comprender anomalías en rutas de metabólicas/transducción de señales subyacentes en muchas ER.

En el campo biocomputacional, hemos participado en el desarrollo de Kpath (PMID:26055101), una base de datos que integra información metabólica y permite la navegación y la construcción de redes metabólicas a partir de la información rescatada. Además, continuamos nuestras colaboraciones: a) intramurales con varios grupos CIBERER aplicando nuestro desarrollo bioinformático al estudio de ER, y b) con distintos grupos europeos en el desarrollo de nuevas herramientas y metodología bioinformática para la predicción funcional de genes (PMIDs:26275604 y 25667547).

También hemos participado en varios eventos de difusión y divulgación de conocimiento sobre ER.

**Institución:** Universidad de Málaga · **Contacto:** Facultad de Ciencias · Campus de Teatinos s/n. Módulo de Biología, 1ª planta. 29071 Málaga · Teléfono: 952 131 674 · E.mail: kika@uma.es Website: http://www.bmbg.uma.es/procel/index.html



Programa: Medicina Genética

Investigador Principal: Sanz, Pascual



## **Integrantes**



CONTRATADOS: Heredia Pérez, Miguel | García Gimeno, Mª Adelaida ADSCRITOS: Muñoz Ballester, Carmen | Rubio Villena, Carla | Sánchez Martín, Pablo.

- · Bases moleculares de la enfermedad de Lafora.
- Mecanismos moleculares de la acción de laforina y malina.
- Implicacion 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.



RATHTHAGALA M, BREWER K.M., PARKER M.W., SHERWOOD A.R., WONG B.K., HSU S., BRIDGES T.M., PAASCH B.C, HELL-MAN 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. 2015, 57: 261-272.

ROMÁ-MATEO, C., AGUADO, C., GARCÍA-GIMÉNEZ, J.L., IBA-ÑEZ-CABELLOS, S., SECO-CERVERA, M. PALLARDO, F.V., KNE-CHT, E., SANZ, P. "Increased oxidative stress and impairment of antioxidant systems in Lafora disease models". Mol. Neurobiol. 2015, 51: 932-946.

BERTHIER, A., PAYÁ, M., GARCÍA-CABRERO, A.M., BALLESTER, M.I., HEREDIA, M., SERRATOSA, J.M., SÁNCHEZ, M.P., SANZ, P. "Pharmacológical interventions to ameliorate neuropathológical symptoms in a mouse model of Lafora disease". Mol. Neurobiol, 2015, PMID: 25627694.

Romá-Mateo, C., Aguado, C., García-Giménez, J.L., Knecht, E., Sanz, P., Pallardó, F.V. "Oxidative stress, a new hallmark in the pathophysiology of Lafora progressive myoclonus epilepsy". Free Rad. Biol. Med. 2015, 88: 30-41.

SÁNCHEZ-MARTIN, P., ROMÁ-MATEO, C., VIANA, R. AND SANZ, P. "Ubiquitin conjugating enzyme E2-N and sequestosome 1 (p62) are components of the ubiquitination process mediated by the malin-laforin E3-ubiquitin ligase complex". Int. J. Biochem Cell Biol 2015, 69: 204-214.

#### A destacar

Durante 2015 hemos contribuido al conocimiento de las bases fisiopatológicas de la enfermedad de Lafora. En un primer lugar hemos colaborado en la descripción de la estructura molecular de la proteína fosfatasa laforina. Estos conocimientos favorecerán la comprensión de los efectos patológicos que producen las mutaciones presentes en enfermos de Lafora deficientes en esta enzima y así poder establecer una aproximación terapéutica personalizada. También hemos descrito que la enfermedad se caracteriza por el establecimiento de condiciones de estrés oxidativo que se producen por una disfunción mitocondrial. Finalmente, hemos descrito que el tratamiento con 4-fenilbutirato (una chaperona química) y con metformina (un activador de la protein kinasa AMPK) disminuye la acumulación de cuerpos de Lafora en el cerebro de los animales tratados, disminuyendo también la neurodegeneración y mejorando los síntomas neuropatológicos de la enfermedad. Estos resultados abren una oportunidad para el inicio de un ensayo clínico en pacientes, puesto que

los compuestos indicados tienen buenos registros de seguridad y ya se están empleando en el tratamiento de otras patologías. Estos resultados aparecieron como noticias destacadas en la página web del CIBERER en los meses de mayo y junio de 2015. El grupo ha sido co-autor de dos patentes en 2015 (PCT/ES2015/070677 y P201531786) sobre compuestos activadores de la proteína kinasa AMPK para su uso en el tratamiento de la diabetes y otras enfermedades relacionadas. Una de ellas fue elegida para ser presentada en la sede de FarmaIndustria (Nov-15) para pulsar el interés de las empresas farmacéuticas participantes en el encuentro.

Finalmente hemos participado en la organización de jornadas de información sobre enfermedades raras, tales como la VII Jornada Investigar es Avanzar (día mundial de las enfermedades raras, Valencia 25 febrero 2015) y la Jornada de la Asociación Valenciana de Enfermedad de Huntington, AVAEH (Valencia, 21 noviembre 2015).

Institución: Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas

Contacto: Institituto de Biomedicina de Valencia - Jaume Roig, 11. 46010 Valencia - Teléfono: 96 339 17 60



Programa: Medicina Mitocondrial y Neuromuscular Investigadora Principal: Satrústegui Gil-Delgado, Jorgina



## **Integrantes**



CONTRATADOS: Contreras Balsa, Laura

CONTRATADOS A CARGO DE PROYECTO: Martínez Valero, Paula.

ADSCRITOS: De Arco Martínez, Araceli.

- 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.



RUEDA CB, TRABA J, AMIGO I, LLORENTE-FOLCH I, GONZÁ-LEZ-SÁNCHEZ P, PARDO B, ESTEBAN JA, DEL ARCO A, SAT-RÚSTEGUI 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.

LLORENTE-FOLCH I, RUEDA CB, PARDO B, SZABADKAI G, DU-CHEN MR, SATRUSTEGUI J. The regulation of neuronal mitochondrial metabolism by calcium. J Physiol. 2015; 593(16):3447-62.

DU J, ROUNTREE A, CLEGHORN WM, CONTRERAS L, LINDSAY KJ, SADILEK M, GU H, DJUKOVIC D, RAFTERY D, SATRUSTEGUI J, KANOW M, CHAN L, TSANG SH, SWEET IR, HURLEY JB. Phototransduction influences metabolic flux and nucleotide metabolism in mouse retina. J Biol Chem. 2015 pii: jbc. M115.698985.

CASCÓN A, COMINO-MÉNDEZ I, CURRÁS-FREIXES M, DE CU-BAS AA, CONTRERAS L, RICHTER S, PEITZSCH M, MANCIKO-VA V, INGLADA-PÉREZ L, PÉREZ-BARRIOS A, CALATAYUD M, AZRIEL S, VILLAR-VICENTE R, ALLER J, SETIÉN F, MORAN S, GARCÍA JF, RÍO-MACHÍN A, LETÓN R, GÓMEZ-GRAÑA Á, APE-LLÁNIZ-RUIZ M, RONCADOR G, ESTELLER M, RODRÍGUEZ-AN-TONA C, SATRÚSTEGUI J, EISENHOFER G, URIOSTE M, ROBLE-DO M. Whole-exome sequencing identifies MDH2 as a new familial paraganglioma gene. J Natl Cancer Inst. 2015; 107(5). pii: djv053.

GARCÍA-BERMÚDEZ J, SÁNCHEZ-ARAGÓ M, SOLDEVILLA B, DEL ARCO A, NUEVO-TAPIOLES C, CUEZVA JM. PKA Phosphorylates the ATPase Inhibitory Factor 1 and Inactivates Its Capacity to Bind and Inhibit the Mitochondrial H(+)-ATP Synthase. Cell Rep. 2015; 12(12):2143-55.

#### A destacar

Se ha avanzado en la comprensión del papel de los transportadores mitocondriales dependientes e Ca2+ y el uniportador de Ca2+ en la señalización del calcio a mitocondria y en regulación de la respiración en neuronas (Llorente-Folch, JPhysiol).

Se han determinado las consecuencias de la falta del transportador de ATP-Mg/Pi neuronal, SCaMC-3/ Slc25a23, utilizando modelos in vivo e in vitro de excitotoxicidad. Durante la excitotoxicidad temprana por glutamato/NMDA se ha encontrado que la entrada de nucleótidos de adenina en la mitocondria a través de SCaMC-3/Slc25a23 es esencial para contrarrestar la caída en ATP-mitocondrial causada por la activación de PARP1 (Rueda, JNeurosci).

Se ha continuado la colaboración con JB. Hurley (Univ Washington) para el estudio de la función de Aralar/AGC1 en el metabolismo de la retina, analizando la regulación de la producción de energía por la luz, encontrando que enlentece el flujo metabólico a través de la glicolisis y el TCA, debido a efectos opuestos mediados por Ca2+ sobre el destino metabólico de α-KG, oxidación vs exportación, que han sido puestos de manifiesto utilizando ratones Aralar/AGC1-KO (Du, JBC).

Se ha colaborado con las unidades CIBERER U713 (JM. Cuezva) y U706 (A. Gascón) en el análisis funcional de proteínas mitocondriales implicadas en el desarrollo tumoral. Se ha estudiado la regulación por fosforilación mediada por PKA de la actividad de IF1, inhibidor de ATP sintasa, encontrándose que su estado de fosforilación regula la glicolisis aerobia y la producción de ATP mediada por OXPHOS (García-Bermúdez, Cell Reports). En paragangliomas de origen familiar se han identificado mutaciones en MDH2 que lo señalan como un gen de susceptibilidad tumoral (Cascón, J Natl Cancer Inst).

Se ha establecido un protocolo para la detección de mitocondrias sensibles a la apertura del PTP en MEFS y fibroblastos. Este protocolo permite estudiar la implicación del PTP en Enfermedades Raras y otras de diverso origen (Proyecto ACCI2014 en colaboración con las unidades CIBERER U729 y U723).

Institución: Universidad Autónoma de Madrid · Contacto: Centro de Biología Molecular Severo Ochoa Nicolás Cabrera, 1. Campus de Cantoblanco UAM. 28049 Madrid · Teléfono: 91 196 46 21 / Fax 91 196 44 20 E.mail: jsatrustegui@cbm.csic.es



Programa: Medicina Genética

Investigador Principal: Serratosa, José



## **Integrantes**



CONTRATADOS: Guerrero López, Rosa.

ADSCRITOS: Álvarez Linera Prado, Juan | González Giráldez, Beatriz | Marinas Alejo, Ainhoa | Ortega Moreno, Laura | Sánchez Elexpuru, Gentzane | Sánchez García, Marina.

# Principales líneas de investigación \_\_\_\_\_

• Estudio clínico y molecular de las epilepsias genéticas raras. Bases moleculares de la epilepsia mioclónica progresiva de Lafora.



GIRÁLDEZ BG, SERRATOSA JM. Jeavons syndrome as an occipital cortex initiated generalized epilepsy: Further evidence from a patient with a photic-induced occipital seizure. Seizure 2015;32:72-4.

BERTHIER A, PAYA P, GARCÍA-CABRERO AM, BALLESTER MI, HEREDIA M, SERRATOSA JM, SÁNCHEZ MP, SANZ P. Pharmacológicalinterventions to ameliorateneuropathológicalsymptoms in a mouse model of Lafora disease. Mol Neurobiol 2016;53:1296-309.

SYRBE S, HEDRICH UB, RIESCH E, DJÉMIÉ T, MÜLLER S, MØ-LLER RS, MAHER B, HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ L, SYNOFZIK M, CAGLAYAN HS, ARSLAN M, SERRATOSA JM, NOTHNAGEL M, MAY P, KRAUSE R, LÖFFLER H, DETERT K, DORN T, VOGT H, KRÄMER G, SCHÖLS L, MULLIS PE, LINNANKIVI T, LEHESJOKI AE, STERBOVA K, CRAIU DC, HOFFMAN-ZACHARSKA D, KORFF CM, WEBER YG, STEINLIN M, GALLATI S, BERTSCHE A, BERN-HARD MK, MERKENSCHLAGER A, KIESS W; EUROEPINOMICS

RES, GONZÁLEZ M, ZÜCHNER S, PALOTIE A, SULS A, DE JON-GHE P, HELBIG I, BISKUP S, WOLFF M, MALJEVIC S, SCHÜLE R, SISODIYA SM, WECKHUYSEN S, LERCHE H, LEMKE JR. De novo loss- or gain-of-function mutations in KCNA2 cause epileptic encephalopathy. Nat Genet 2015;47:393-9.

ORTEGA-MORENO L, GIRÁLDEZ BG, VERDÚ A, GARCÍA-CAMPOS O, SÁNCHEZ-MARTÍN G, SERRATOSA JM, GUERRERO-LÓPEZ R. Novel mutation in STXBP1 gene in a patient with non-lesional Ohtahara syndrome. Neurología 2015;24. pii: S0213-4853(14)00243-6.

GIRÁLDEZ BG, GUERRERO-LÓPEZ R, ORTEGA-MORENO L, VER-DÚ A, CARRASCOSA-ROMERO MC, GARCÍA-CAMPOS Ó, GAR-CÍA-MUÑOZGUREN S, PARDAL-FERNÁNDEZ JM, SERRATOSA JM. 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. Neuromuscul Disord 2015;25:222-4.

#### 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 para trasladar los hallazgos a la práctica clínica.

Durante el año 2015 se han iniciado estudios de exoma completo en epilepsias genéticas familiares y en encefalopatías epilépticas de la infancia. Además, hemos descrito una nueva mutación en el gen STXBP1, responsable de un síndromes epiléptico de inicio en los primeros meses de vida.

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

Durante en este año se ha continuado con los estudios farmacológicos en modelos animales de la enfermedad de Lafora con el objetivo de preparar un ensayo clínico en pacientes. También hemos 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 diferentes síndromes epilépticos raros. También hemos participado en el proyecto "Lafora Epilepsy - Basic mechanisms to therapy" al NINDS de Estados Unidos (Program Project o PO1, en proceso de evaluación).

La unidad 744 ofrece estudios clínicos y genéticos a pacientes con epilepsias raras.

Proyectos: SAF2014-59594-R y SAF2013-48960-P.

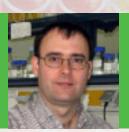
Institución: Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz

Contacto: Instituto de Investigación Sanitaria - Fundación Jiménez Díaz

Avda. Reyes Católicos, 2. 28040 Madrid · Teléfono: 91 550 48 00 Ext 3251 · E.mail: joseserratosa@me.com



Programa: Cáncer Hereditario, Enfermedades Hematológicas y Dermatológicas Investigador Principal: Surrallés, Jordi



## **Integrantes**



CONTRATADOS: Bogliolo, Massimo | Pujol Calvet, Mª Roser | Ramírez de Haro, María José. ADSCRITOS: Cabré Fabré, Oriol | Hernández Viedma, Gonzalo | Marín Vilar, María | Mina, Leonardo | Minguillón

Principales líneas de investigación

Pedreño, Jordi | Montanuy Escribano, Helena | Umbert Mestres, Gloria.

- 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 síndorme 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.

TRUJILLO JP AND J SURRALLES (2015) Savior siblings and Fanconi anemia: analysis of success rates from the family's perspective. Genetics in Medicine. Nov;17(11):935-8.

SEGUÍ N, MINA LB, LÁZARO C, SANZ-PAMPLONA R, PONS T, NAVARRO M, BELLIDO F, LÓPEZ-DORIGA A, VALDÉS-MAS R, PINEDA M, GUINÓ E, VIDAL A, SOTO JL, CALDÉS T, DURÁN M, URIOSTE M, RUEDA D, BRUNET J, BALBÍN M, BLAY P, IGLESIAS S, GARRÉ P, LASTRA E, SÁNCHEZ-HERAS AB, VALENCIAA, MORENO V, PUJANA MÁ, VILLANUEVA A, BLANCO I, CAPELLÁ G, SURRALLÉS J, PUENTE XS, VALLE L.(2015) Germline Mutations in FAN1 Cause Hereditary Colorectal Cancer by Impairing DNA Repair, Gastroenterology. Sep;149(3):563-6.

CASTILLO P, M BOGLIOLO AND J SURRALLES. (2015) Activation of the Fanconi anemia/BRCA pathway at low doses

of ionization radiation. Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis. Nov;793:9-13.

PETERLONGO P, IRENE CATUCCI, MARA COLOMBO, LAURA CALECA, ELISEOS MUCAKI, MASSIMO BOGLIOLO et al. (2015) FANCM c.5791C>T nonsense mutation (rs144567652) induces exon skipping, affects DNA repair activity and is a familial breast cancer risk factor. Hum Mol Genet. Sep 15;24(18):5345-55.

BOGLIOLO M AND SURRALLES J (2015) Fanconi anemia: A model disease for studies on human genetics and advanced therapeutics. Current Opinion in Genetics & Development. Aug 6;33:32-40.

#### A destacar

Durante el año 2015 hemos publicado la implicación de la ruta Fanconi/BRCA en cáncer de mama y de cáncer de colon hereditarios. Concretamente hemos investigado la implicación de mutaciones en FANCM y FAN1 a partir de estudios poblacionales y hemos realizado los correspondientes estudios funcionales de patogenicidad por complementación mediada por lentivirus. Paralelamente hemos publicado el seguimiento de 38 ciclos de diagnóstico genético preimplantacional con selección de embriones HLA compatibles para generar un donante hermano que pueda curar a un paciente afecto de

anemia de Fanconi. También hemos demostrado que la ruta Fanconi se activa a muy bajas dosis de radiación ionizante, lo que podría estar relacionado con la radiosensibilidad reportada en pacientes Fanconi. También hemos investigado el papel del acortamiento de los telómeros en síndrome de Cushing. Finalmente hemos publicado un artículo invitado de revisión en Curr Opinion Genet and Dev sobre la anemia de Fanconi, focalizado a los avances genéticos y terapéuticos de los últimos cinco años.

**Institución:** Universidad Autónoma de Barcelona · **Contacto:** Facultad de Biociencias. Edificio C. 08193 Bellaterra-Cerdanyola del Vallés · Teléfono: 93 581 18 30 / 93 586 80 51 (Lab Manager: Ana Molina) E.mail: jordi.surralles@uab.es · Website: http://gig.uab.cat



Programa: Medicina Metabólica Hereditaria Investigadora Principal: Pérez González, María 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 | Martínez-Pardo Casanova, Mercedes | Medrano Rodríguez, Celia | Merinero Cortés, Begoña | Oyarzaval Sanz, Alfonso | Pérez-Cerdá Silvestre, Celia | Richard Rodríguez, Eva María | Rodríguez Pombo, Pilar | Ruiz Desviat, Lourdes | Ruiz Sala, Pedro | Yuste Checa, Patricia.

- 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 diagnostico.
- Desarrollo de terapia antisentido y terapia con chaperonas farmacológicas en enfermedades neurometabólicas.
- Estudio de la disfunción mitocondrial y el estress oxidativo en enfermedades metabólicas hereditarias. Tratamiento con antioxidantes.
- Bases moleculares de los defectos en biosíntesis y transporte de cofactores del metabolismo energético mitocondrial.



ANA RIVERA-BARAHONA EQUAL CONTRIBUTOR, ROCÍO SÁN-CHEZ-ALCUDIA EQUAL CONTRIBUTOR, HIU MAN VIECELLI, VE-RONIQUE RÜFENACHT, BELÉN PÉREZ, MAGDALENA UGARTE, JOHANNES HÄBERLE, BEAT THÖNY, LOURDES RUIZ DESVIAT. Functional Characterization of the spf/ash Splicing Variation in OTC Deficiency of Mice and Man. PLOS ONE(2015) 10(4).

YUSTE-CHECA P, GÁMEZ A, BRASIL S, DESVIAT LR, UGARTE M, PÉREZ-CERDÁ C, PÉREZ B. The Effects of PMM2-CDG-Causing Mutations on the Folding, Activity, and Stability of the PMM2 Protein. Human Mutation(2015) 36(9):851-860.

ILIANA MATOS, VÂNIA GONÇALVES, EUGÉNIA PINTO, FRANCIS-CO LARANJEIRA, MARIA JOÃO PRATA, PETER JORDAN, LOUR-DES R.DESVIAT, BELÉN PÉREZ, SANDRA ALVES. Functional analysis of splicing mutations in the IDS gene and the use of antisense oligonucleotides to exploit an alternative

therapy for MPS II. Biochimica et Biophysica Acta(2015) 1852(12):2712-2721.

MERCEDES SERRANO, VÍCTOR DE DIEGO, JORDI MUCHART, DANIEL CUADRAS, ANA FELIPE, ALFONS MACAYA RAMÓN VE-LÁZQUEZ, M. PILAR POO1, CARMEN FONS, M. MAR O'CALLA-GHAN, ANGELS GARCÍA-CAZORLA, CRISTINA BOIX, BERNABÉ ROBLES, FRANCISCO CARRATALÁ, MARISA GIRÓS, PAZ BRIO-NES, LAURA GORT, RAFAEL ARTUCH, CELIA PÉREZ-CERDÁ, JAAK JAEKEN, BELÉN PÉREZ, BELÉN PÉREZ-DUEÑAS. Phosphomannomutase deficiency (PMM2-CDG): ataxia and cerebellar assessment. Orphanet J Rare Dis. 2015 Oct 26;10:138.

YUSTE-CHECA P, MEDRANO C, GÁMEZ A, DESVIAT LR, MATTHI-JS G, UGARTE M, PÉREZ-CERDÁ C, PÉREZ B. Antisense-Mediated Therapeutic Pseudoexon Skipping In TMEM165-CDG. Clin Genet. 2015 Jan;87(1):42-8.

#### A destacar

La actividad del Centro de Diagnóstico e Investigación de enfermedades metabólicas hereditarias está dirigida a dar respuesta a los dos retos planteados en el marco de la Medicina de Precisión en enfermedades raras: mejora del diagnóstico de las enfermedades metabólicas hereditarias y desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas específicas de mutación. En cuanto a la mejora del diagnóstico destacamos la optimización de nuevos biomarcadores en fluidos fisiológicos y la optimización de actividades enzimáticas en plasma y fibroblastos. A nivel genético continuamos con la implementación de la secuenciación masiva como herramienta para la confirmación de metabolopatías detectadas en el cribado neonatal y destinadas al diagnóstico diferencial de enfermedades genéticamente muy heterogéneas como son las enfermedades peroxisomales, glucogenosis, enfermedades mitocondriales o los defectos congénitos de glicosilación. El grupo además participa, a nivel nacional e internacional, en la elaboración de guías y recomendaciones para mejorar el cribado neonatal de homocistinurias y aciduria metilmalónica, dentro del grupo "Newborn

screening working group" del European project E-HOD (European Network and Registry for Homocystinurias and Methylation Disorders, Head leader Prof H Blom) y sobre la efectividad del cribado de biotinidasa. También ha participado en la elaboración de un protocolo de diagnóstico clínico, bioquímico y genético de defectos congénitos de glicosilación. Finalmente durante este periodo hemos profundizado en el análisis funcional de mutaciones como base racional para el desarrollo de la terapia antisentido y chaperonas farmacológicas. En este año se han conseguido dos proyectos: "Comprensión, predicción y validación del fenotipo de las mutaciones patológicas: transformando los resultados básicos en herramientas de diagnóstico" (BIO2014-57314-REDT), "Análisis genómico y transcriptómico para identificar defectos de splicing y evaluación in vivo de la terapia antisentido" (Fundación Ramón Areces). Además hemos firmado un convenio titulado "The Genotypic spectrum of classic nonketotic hyperglycinemia" con el Children's Hospital Colorado, University of Colorado.

Institución: Universidad Autónoma de Madrid · Contacto: Centro de Biología Molecular Severo Ochoa Nicolás Cabrera, 1. Campus de Cantoblanco UAM. 28049 MADRID · Teléfono: 91497 45 89 / 91 196 45 66 E.mail: bperez@cbm.csic.es



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

- 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 mundail sobre estos pacientes.
- Papel de los telómeros en enfermedades endocrinas. En colaboración con el grupo de J Surrallés U745.
- Colaboración en el consorcio internacional para identificar genes y mecanismos patogénicos involucrados en el desarrollo de craneofaringiomas y adenomas hipofisarios.
- 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.



SANTOS A, RESMINI E, GÓMEZ-ANSÓN B, CRESPO I, GRANELL E, VALASSI E, PIRES P, VIVES-GILABERT Y, MARTÍNEZ-MOMBLÁN MA, DE JUAN M, MATARÓ M, WEBB SM. Cardiovascular risk and white matter lesions after endocrine control of Cushing's syndrome. Eur J Endocrinol. 2015 Dec;173(6):765-75. doi: 10.1530/EJE-15-0600. PMID: 26497546

CRESPO I, SANTOS A, VALASSI E, PIRES P, WEBB SM, RESMI-NI E. Impaired decision making and delayed memory are related with anxiety and depressive symptoms in acromegaly. Endocrine. 2015 Dec;50(3):756-63. doi: 10.1007/ s12020-015-0634-6. PMID: 26018738

AULINAS A, RAMÍREZ MJ, BARAHONA MJ, VALASSI E, RESMINI E, MATO E, SANTOS A, CRESPO I, BELL O, SURRALLÉS J, WEBB SM. Dyslipidemia and chronic inflammation markers are correlated with telomere length shortening in Cushing's syndrome. PLoS One. 2015 Mar 23;10(3):e0120185. doi:

10.1371/journal.pone.0120185. eCollection 2015. PMID: 25799396

ANDELA CD, VAN HAALEN FM, RAGNARSSON O, PAPAKOK-KINOU E, JOHANNSSON G, SANTOS A, WEBB SM, BIERMASZ NR, VAN DER WEE NJ, PEREIRA AM. MECHANISMS IN EN-DOCRINOLOGY: Cushing's syndrome causes irreversible effects on the human brain: a systematic review of structural and functional magnetic resonance imaging studies. Eur J Endocrinol. 2015 Jul;173(1):R1-14. doi: 10.1530/ EJE-14-1101. PMID: 25650405

DÉNES J, SWORDS F, RATTENBERRY E, STALS K, OWENS M, CRANSTON T, ET AL. Heterogeneous genetic background of the association of pheochromocytoma/ paraganglioma and pituitary adenoma: results from a large patient cohort. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Mar;100(3):E531-41. doi: 10.1210/jc.2014-3399. PMID: 25494863

#### A destacar

La U747 hace investigación clínica orientada a ER Hipofisarias, con traslación al SNS, registros y colaboración con pacientes. En traslación, se ha seguido colaborando con EPIRARE, Orphanet-España y la IP es coordinadora del programa de Medicina Endocrina del CIBERER; en 2015 ha empezado la colaboración con los 5 grupos clínicos vinculados, consiguiendo uno proyecto financiado CIBERER de investigación traslacional, así como de la convocatoria ISCIII de Medicina Personalizada, ambas sobre tumores hipofisarios. Desde 1982 la IP es responsable de consultas especializadas en ER Hipofisarias, centro de referencia acreditado por su excelencia profesional.

Se ha conseguido un nuevo proyecto 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 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 ensayos clínicos (fase 2, 3 y 4), estudios epidemiológicos, contratos I+D+I y asesorías 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.

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 clínico) de los 60 grupos del IIB-S Pau, demostrando su competitividad interna y externa.

Institución: Inst. de Investigación Hospital de la Santa Creu i Sant Pau · Contacto: S. Antoni Ma Claret, 167 08025 Barcelona · Tels: 93 553 79 17 o 93 556 56 61 · E.mail: swebb@santpau.cat

Programa: Cáncer Hereditario, Enfermedades Hematológicas y Dermatológicas 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

Una visión genómica y epigenómica integrada de la heterogeneidad intratumoral durante la evolución de las neoplasias linfoblásticas de células T precursoras en el contexto de una medicina individualizada de precisión.

Las neoplasias linfoblásticas de células T precursoras son enfermedades hematológicas, que afectan a niños, pero también a adultos. Su manifestación más frecuente implica de manera extensiva a la médula ósea y la sangre (leucemia linfoblástica aguda de células T, T-ALL). Con menor frecuencia aparecen como una masa tumoral en el mediastino anterior o en los nódulos linfáticos, con menos de un 25% de blastos en médula (linfoma linfoblástico de células T, T-LBL). Como cualquier cáncer, estas neoplasias comprenden un grupo muy heterogéneo de enfermedades, caracterizadas por la presencia simultánea de diferentes alteraciones genéticas y epigenéticas, que evolucionan desde el momento del diagnóstico en el contexto de una gran hetero-

geneidad intratumoral. Nuestro principal objetivo es evaluar la heterogeneidad intratumoral en series seleccionadas de T-LBL/ALL humanas, utilizando técnicas de secuenciación de última generación (análisis genómicos y transcriptómicos a medida) y aproximaciones epigenómicas en muestras pareadas tomadas al diagnóstico y en recidivas. Puesto que nuestros resultados preliminares revelan la sobre-expresión de varias desaminasas de las familias ADAR y APOBEC, otro objetivo de nuestro trabajo es comparar las secuencias genómicas y transcriptómicas para valorar la importancia del editado del ADN y el ARN. El tercer gran objetivo es desvelar los mecanismos responsables de la expresión aberrante de genes críticos. Los cambios epigenéticos en regiones reguladoras críticas y la desregulación de microARNs pueden ser sucesos clave en esta tarea. Finalmente, estamos realizando ya ensayos preclínicos in vitro e in vivo (ratones con xenotransplantes), en el intento de aportar nuevas estrategis de tratamiento para los casos de resistencia y recidivas.

PALABRAS CLAVE: Neoplasias linfoblásticas de células T precursoras (T-ALL/TLBL). Medicina individual de precisión. Secuenciación de última generación. Heterogeneidad intratumoral. Editado de ARN. MicroARNs. Exosomas cancerígenos. Análisis epigenómicos. Vías de señalización. Mutaciones críticas. Expresión aberrante. Recidivas. Mutagénesis dirigida y CRISPR-Cas. Ensayos funcionales. Estudios pre-clínicos.

#### Publicaciones científicas más relevantes

PEREZ-GOMEZ E, ANDRADAS C, BLASCO-BENITO S, CA-FFAREL MM, GARCÍA-TABOADA E, VILLA-MORALES M, ET AL. Role of cannabinoid receptor CB2 in HER2 pro-oncogenic signaling in breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2015;107(6):djv077.

RONCERO AM, LÓPEZ-NIEVA P, COBOS-FERNÁNDEZ MA, VI-LLA-MORALES M, GONZÁLEZ-SÁNCHEZ L, LÓPEZ-LORENZO JL, ET AL. Contribution of JAK2 mutations to T-cell lymphoblastic lymphoma development. Leukemia. 2016;30(1):94-103.

#### A destacar

Nuestro trabajo ha permitido la publicación de dos artículos en revistas de alto índice de impacto que contienen como logros más significativos: (1) la demostración del efecto funcional de diferentes mutaciones en el gen JAK2 que contribuyen al desarrollo de los linfomas linfoblásticos T por la vía canónica (vía de señalización JAK/SAT) y a través de una nueva vía epigenética mediante la inducción del oncogén LMO2, indicando la conveniencia de usar pan-inhibidores de JAK en los protocolos de tratamiento (Leukemia; IF. 10,431); y (2) nuestra colaboración en la demostración del papel de un receptor cannabinoide en cáncer de mama (J Natl Cancer Inst; IF: 13,584).

En cuanto a los proyectos cabe destacar nuestra participación en un proyecto Europeo (OPE-RRA-604984), la dirección un proyecto ACCI-CIBE-RER-16 (en colaboración con otras dos unidades del CIBERER); la participación en otro dirigido por la Dra. Rosario Perona, y la continuación de un proyecto SAF-2012 y de un Contrato/Convenio con el IIS-FJD, para el estudio y caracterización de los linfomas linfoblásticos T.

Por otro lado, cabría destacar la presentación de dos tesis doctorales, la organización de un Curso de Formación para profesores de la Comunidad de Madrid, la impartición de conferencias en Cursos de Especialización y Masters organizados por diversas Instituciones (UAM, UCM, UAH, CNIO, Escuela de Salud-ISCIII etc., incluyendo un curso de Gestión de la Investigación en Biomedicina del Hospital La Paz). Además, hemos participado en numerosos cursos de formación y reuniones científicas organizados por el propio CIBERER u otras Instituciones del SNS, incluyendo una reunión conjunta del CIBE-RER con miembros del CIBER-BBN, el Cluster4eyE, asociaciones de pacientes y OftaRed. Finalmente, señalar nuestra labor en el Comité de Expertos en genética Humana de la Comunidad de Madrid y la presidencia del Comité Científico Asesor de la Fundación FARPE/FUNDALUCE.

Institución: Universidad Autónoma de Madrid

**Contacto:** Centro de Biología Molecular Severo Ochoa · Nicolás Cabrera, 1 Campus Cantoblanco UAM.

28049 Madrid · Tel.: 91 196 46 53 · E.mail: jfpiqueras@cbm.csic.es



Programa: Medicina Metabólica Hereditaria Investigador Principal: Estévez Povedano, Raúl



## \_ Integrantes

CONTRATADOS: Gaitán Peñas, Héctor

ADSCRITOS: Arnedo Llena, Tanit / Barrallo Gimeno, Alejandro / Elorza Vidal, Xavier / López Hernández, Tania

- · Neurogenética.
- · Mielina.
- · Neurodegeneración.
- · Canales iónicos.

- · Regulación glial.
- · Miotonía.
- Síndrome de Bartter.



PÉREZ-RIUS C, GAITÁN-PEÑAS H, ESTÉVEZ R, BARRALLO-GI-MENO A. Identification and characterization of the zebrafish CIC-2 chloride channel orthologs. Pflugers Arch. 2015 Aug;467(8):1769-81. doi: 10.1007/s00424-014-1614-z. Epub 2014 Sep 20. PubMed PMID: 25236920.

BARRALLO-GIMENO A, GRADOGNA A, ZANARDI I, PUSCH M, ESTÉVEZ R. Regulatory-auxiliary subunits of CLC chloride channel-transport proteins. J Physiol. 2015 Sep 15;593(18):4111-27. doi: 10.1113/JP270057. PubMed PMID:25762128; PubMed Central PMCID: PMC4594287.

CAPDEVILA-NORTES X, JEWORUTZKI E, ELORZA-VIDAL X, BARRALLO-GIMENO A, PUSCH M, ESTÉVEZ R. Structural determinants of interaction, trafficking and function in the CIC-2/MLC1 subunit GlialCAM involved in leukodystrophy. J Physiol. 2015 Sep15;593(18):4165-80. doi: 10.1113/ JP270467. Epub 2015 Jun 23. PubMed PMID:26033718; PubMed Central PMCID: PMC4594291.

VINDAS-SMITH R, FIORE M, VÁSQUEZ M, CUENCA P, DEL VA-LLE G, LAGOSTENA L, GAITÁN-PEÑAS H, ESTEVEZ R, PUSCH M, MORALES F. Identification and Functional Characterization of CLCN1 Mutations Found in Nondystrophic Myotonia Patients. HumMutat. 2016 Jan;37(1):74-83. doi: 10.1002/humu.22916. Epub 2015 Oct 28. PubMed PMID: 26510092.

#### A destacar

Durante este año 2015 hemos obtenido financiación de los presentes proyectos:

- · E-Rare proyecto europeo: CLC chloride channels & megalencephalic leukoencephalopathy.
- · ELA Research Foundation: MLC disease: identification of proteins which could modulate the disease phenotype.
- · AFM: Development and characterization of zebrafish models of myotonia congenita.
- · ICREA Academia premio para Raúl Estévez.
- Grupo consolidado de la Generalitat (SGR).
- Proyecto SAF 2012-31486 del MICINN.
- · Donación por parte de una familia afecta con la Leucoencefalopatia megalencefalica.
- · Contrato de investigación con la empresa Medday para probar un farmaco en un modelo animal de la enfermedad MLC.

En este año, en el contexto de la enfermedad MLC hemos avanzado en la comprensión de la relación estructura-función de GlialCAM y la modulación de las propiedades funcionales del canal de cloruro CIC-2. Esto ha resultado en una publicación en Journal of Physiology, donde ademas hemos escrito una revisión sobre subunidades de canales de cloruro. Hemos caracterizado también canales de cloruro CIC-2 en peces cebra, lo que nos ha permitido escoger cual es la isoforma adecuada para realizar un modelo knockout en el pez cebra. En en este año 2015 hemos avanzado en las bases moleculares de mutaciones en los genes Clc-1 y ClC-2. Las mutaciones de CIC-1 han sido publicados en Human Mutation y estamos reescribiendo un trabajo de mutaciones en CIC-2 para Human Mutation. Por ultimo en este año 2015 hemos trabajado con los canales de cloruro sensible a volumen LRRC8, del cual se ha enviado un artículo a finales de enero del 2016 a la revista Nature Communications.

Institución: Universitat de Barcelona · Contacto: Facultad de Medicina · C/ Casanova 143, 08036 Barcelona Teléfono: 93 403 97 81 · E.mail: restevez@ub.edu

Programa: Medicina Metabólica Hereditaria Investigadora Principal: Giraldo Castellano, Pilar



## **Integrantes**





CONTRATADOS: Alfonso Palacín, María Pilar.

CONTRATADOS A CARGO DEL PROYECTO: Irún Irún, María Pilar.

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

- 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.



FERRAZ MJ, MARQUES AR, GASPAR P, MIRZAIAN M, VAN ROO-MEN C, OTTENHOFF R, ET AL Lyso-glycosphingolipid abnormalities in different murine models of lysosomal storage disorders. Mol Genet Metab. 2015 Dec 23.

GERVAS-ARRUGA J, CEBOLLA JJ, IRUN P, PEREZ-LÓPEZ J, PLAZA L, ROCHE JC, ET AL. Increased glycolipid storage produced by the inheritance of a complex intronic haplotype in the α-galactosidase A (GLA) gene. BMC Genet. 2015 Sep 3;16:109.

GERVAS-ARRUGA J, CEBOLLA JJ, DE BLAS I, ROCA M, POCOVI M, GIRALDO P. The influence of genetic variability and proinflammatory status on the development of bone disease in patients with Gaucher disease. PLoS One. 2015 May 15;10(5).

ANDRADE-CAMPOS MM, MONTES-LIMÓN AE, SORO-ALCUBIE-RRE G, LIEVANO P, LÓPEZ-GÓMEZ L, BARINGO T ET AL. Patients Older Than 65 Years With Non-Hodgkin Lymphoma Are Suitable for Treatment With (90) Yttrium-Ibritumumab Tiuxetan: A Single-Institution Experience. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2015 Aug;15(8):464-71.

LEDESMA M, HURTADO-ROCA Y, LEON M, GIRALDO P, POCOVI M, CIVEIRA F, ET AL. Association of Ferritin Elevation and Metabolic Syndrome in Males. Results from the Aragon Workers' Health Study(AWHS). J Clin Endocrinol Metab. 2015 May;100(5):2081-9.

#### A destacar

Nombramiento de la IP del Grupo como Directora del programa del doctorado en Ciencias de la Salud de la Universidad San Jorge de Zaragoza (25 Mayo 2015).

11th Annual WORLD Symposium 2015 Lysosomal Disease Network: Dos ponencias orales presentadas por Marcio Andrade Campos (investigador Rio Hortega) y Jorge Cebolla Sanz (investigador predoctoral) Orlando 11-14 febrero 2015.

Pilar Irun Irun (contratada CIBERER) y Jorge Cebolla Sanz investigador predoctoral en el grupo han implantado la determinación enzimática en gota de sangre seca para el screening del déficit de Lipasa ácida lisosomal (LAL) y el biomarcador Quitotriosidasa, incorporando la determinación de actividad LAL en leucocitos y la secuenciación del gen LIPA. El estudio prospectivo realizado a sujetos con sospecha clínica, se presentara en el próximo congreso de la SEGHNP 2016.

Marcio Andrade Campos investigador Rio Hortega ha conseguido en el Congreso Anual de la Sociedad Americana de Hematología 2015 un "ASH Abstract Achievement Award" por el trabajo presentado en este prestigioso Congreso con el estudio "miR-1403p and miR-99B-5p can improve the risk assessment in patients with MDS and normal karyotype independently of IPSS-R category" que forma parte del trabajo que desarrolla para obtener el grado de doctor.

El Grupo ha contribuido a la edición del "Manual para el Control y el Tratamiento de los Pacientes con Leucemia Mieloide Crónica". Guía disponible en la página de la SEHH http://www.sehh.es/es/ documentos/manuales.html.

El Grupo ha conseguido financiación FIS PI15/00616 con el proyecto: Evaluación de la función de los canales KCa3.1 en el complejo inflamatorio inducido por las células de Gaucher y desarrollo de las complicaciones óseas en la EG. Posibilidad de acción terapéutica.

El grupo ha conseguido ser la sede del próximo Congreso Internacional del Grupo Europeo de Enfermedad de Gaucher: 12th EWGGD Zaragoza 2016, al que asistirán mas de 300 expertos mundiales en Enfermedad de Gaucher y la asociación europea de pacientes, a celebrar los días 29 de junio a 2 de julio de 2016 en Zaragoza. http://www.ewggd2016zaragoza. com

Institución: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud · Contacto: Hospital Miguel Servet Avda. de CIBA. Campus San Francisco. 50009 Zaragoza · Teléfono: 670 285 339 / 976 761 283 / 976 762 842

Programa: Medicina Pediátrica y del Desarrollo Investigador Principal: Lapunzina Badía, Pablo Daniel



#### **Integrantes**



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

ADSCRITOS: Aza Carmona, Miriam | Barroso Ramos, Eva | Belinchón Martínez, Alberta | Campos Barros, Angel | De Torres Pérez Hidalgo, Mª Luisa | Del Pozo Maté, 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, Mª de los Ángeles | Nevado Blanco, Julián | Palomares Bralo, María | Rodríguez Laguna, Lara | Santos Simarro, Fernando | Solera García, Jesús | Torres Jiménez, Rosa | Vallespín García, Elena.

- Reestructuraciones subteloméricas en pacientes con retraso mental idiopático.
- Análisis genético y funcional de los genes SHOX y SHOX2 en el crecimiento humano.
- Estudio genético y funcional de las displasias esqueléticas. Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE).
- 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.

- Alteraciones congénitas del metabolismo de las purinas.
- 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.
- · Genética molecular de la miocardiopatía hipertrófica.
- Análisis funcional de mutaciones en CLCN1 causantes de miotonía congénita.



- 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.

LUPIÁÑEZ DG, KRAFT K, HEINRICH V, KRAWITZ P, BRANCATI F, KLOPOCKI E ET AL. Disruptions of topológical chromatin domains cause pathogenic rewiring of gene-enhancer interations. Cell. 2015;161(5):1012-25.

GORDO-GILART R, ANDUEZA S, HIERRO L, MARTÍNEZ-FER-NÁNDEZ P, D'AGOSTINO D, JARA P, ALVAREZ L. Functional analysis of ABCB4 mutations relates clinical outcomes of progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 to the degree of MDR3 floppase activity. Gut. 2015;64(1):147-55.

CAPARRÓS-MARTÍN JA, DE LUCA A, CARTAULT F, AGLAN M, TEMTAMY S, OTAIFY GA ET AL. Specific variants in WDR35 cause a distinctive form of Ellis-van Creveld syndrome by

disrupting the recruitment of the EvC complex and SMO into the cilium. Hum Mol Genet. 2015;24(14):4126-37.

HISADO-OLIVA A, GARRE-VÁZQUEZ AI, SANTAOLALLA-CABA-LLERO F, BELINCHÓN A, BARREDA-BONIS AC, VASQUES GA ET AL. Heterozygous NPR2mutations cause disproportionate short stature, similar to Léri-Weill Dyschondrosteosis. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(8):E1133-42.

VERDIN H, FERNÁNDEZ MIÑÁN A, BENITO-SANZ S, JANSSENS S, CALLEWAERT B, WAELE KD ET AL. Profiling of conserved non-coding elements upstream of SHOX and functional characterisation of the SHOX cis-regulatory landscape. Sci Rep. 2015;5:17667.

#### A destacar

Durante el año 2015 hemos contribuido con 38 publicaciones, con un factor impacto medio de las publicaciones de 4,1. Entre ellas podremos destacar artículos en revistas como Cell, Gut, J Clin End Metabol, Hum Mol Genet, etc. Como hitos tecnológicos alcanzados hemos desarrollado tecnologías genómicas, tanto arrays como las plataformas de NGS, en una estructura y servicio sin precedentes en el ámbito hospitalario español. También, hemos afianzado la primera Sección de Bionformática ubicada en un hospital de la Comunidad de Madrid, contando con 3 bioinformáticos. Durante este período estuvieron activos 14 proyectos de investigación competitivos, principalmente de agencias públicas (Ministerios/FIS) y algunos europeos y americanos (2 de ellos gestionados por el CIBERER). Hemos iniciado nuevas consultas interdisciplinarias, aumentado la oferta de la cartera de servicios. Incrementamos nuestra participación en actividades de cooperación y divulgación con Asociaciones de pacientes. La aportación de los 2 contratados CIBERER (uno

de ellos en aspectos de investigación clínica y traslacional y el otro en aspectos de investigación básica y de mecanismos y biología de las enfermedades raras) es excelente. Se realizaron un gran número de actividades conjuntas dentro del PdI tales como la organización de jornadas, workshops nacionales e internacionales, el CIBERER-DNA-DAY, reuniones de Asociaciones de afectados y padres de afectados y reuniones de grupos. El posicionamiento y aportación del grupo en el seno del CIBERER es excelente. Nuestro principal valor, excepcional por extensión en número de adscritos, son la multidisciplinaridad e inserción hospitalaria y el carácter mixto (clínico-básico, de investigación clínica, molecular y de las bases biológicas de las enfermedades, y en los últimos 2 años, sobre todo en bioinformática, genómica y biología de sistemas). El INGEMM se compone de 19 secciones y cuenta con un importante número de pacientes y muestras de pacientes con enfermedades raras de base genética.

Institución: Servicio Madrileño de Salud

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



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.

- Diagnóstico y caracterización de patologías asociadas con deficiencias congénitas o adquiridas del sistema del complemento.
- Desregulación del sistema del Complemento en patología renal
- · Angioedema hereditario:
  - a) Identificación de genes modificadores en las manifestaciones clínicas de los pacientes.
  - b) Estudios de la eficacia de nuevos tratamientos y valoración de la calidad de vida de los pacientes.

CORVILLO F, GARCÍA-MORATO MB, NOZAL P, GARRIDO S, TORTAJADA A, DE CÓRDOBA SR, ET AL. Serum properdin consumption as a biomarker of C5 convertase dysregulation in C3 glomerulopathy. Clin Exp Immunol. 2015 Dec 13. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26660535.

BERNABÉU-HERRERO ME, JIMÉNEZ-ALCÁZAR M, ANTER J, PINTO S, SÁNCHEZ CHINCHILLA D, GARRIDO S, ET AL. Complement factor H, FHR-3 and FHR-1 variants associate in an extended haplotype conferring increased risk of atypical hemolytic uremic syndrome. Mol Immunol. 2015 Oct;67(2 Pt B):276-86.

GHANNAM A, SELLIER P, DEFENDI F, FAVIER B, CHARIGNON D, LÓPEZ-LERA A, ET AL. C1 inhibitor function using con-

tact-phase proteases as target: evaluation of an innovative assay. Allergy. 2015 Sep;70(9):1103-11.

MARTÍNEZ-BARRICARTE R, HEURICH M, LÓPEZ-PERROTE A, TORTAJADA A, PINTO S, LÓPEZ-TRASCASA M, ET AL. The molecular and structural bases for the association of complement C3 mutations with atypical hemolytic uremic syndrome. Mol Immunol. 2015 Aug;66(2):263-73.

BYGUM A, AYGÖREN-PÜRSÜN E, BEUSTERIEN K, HAUTAMAKI E, SISIC Z, WAIT S, ET AL. Burden of illness in hereditary angioedema: a conceptual model. Acta Derm Venereol. 2015 Jun 24;95(6):706-10.

#### A destacar

El grupo ha mantenido su actividad investigadora en las enfermedades raras Síndrome Hemolítico Urémico atípico (aHUS), Glomerulopatía C3 (C3G) y Angioedema Hereditario (HAE), y continuado su actividad traslacional generando numerosos resultados e informes clínicos en pacientes de estas patologías. Hemos participado en jornadas de información para las asociaciones de pacientes de aHUS (ASHUA) y HAE (AEDAF).

En 2015 han continuado 3 proyectos financiados por el Ministerio de Economía y Competitividad, dirigidos por las 3 IPs del grupo: Margarita López Trascasa (SAF2012-386360), Pilar Sánchez-Corral Gómez (PI12/00597) y Teresa Caballero Molina (PI13/01758). La directora del grupo ha conseguido financiación para un nuevo proyecto titulado: Nuevos biomarcadores en enfermedades mediadas por el sistema del complemento (PI15/00255, Acción Estratégica en Salud del ISCIII).

En 2015 se inició un proyecto ACCI CommonRare en colaboración con las unidades U738 y U709 (Mecanismos patogénicos en enfermedades raras y comunes asociadas con desregulación del complemento), que se ha renovado para 2016 (Complemento y enfermedad. Búsqueda de mecanismos patogénicos compartidos por enfermedades raras y comunes). Estas acciones nos han permitido generar nuevas cohortes de pacientes y desarrollar herramientas de diagnóstico molecular que se están valorando actualmente.

Además de numerosas publicaciones, los resultados más novedosos del grupo en 2015 se presentaron en la reunión anual de CIBERER y en diversos congresos nacionales e internacionales. En el mes de Julio, Margarita López Trascasa sustituyó a Pilar Sánchez-Corral en el European Complement Network Board.

Entre las actividades formativas de 2015 destaca la tesis doctoral que presentó Nieves Prior Gómez con el título: Desarrollo y validación del HAE-QoL (cuestionario específico de calidad de vida relacionada con la salud para pacientes adultos con angioedema hereditario por déficit del inhibidor de la C1 esterasa). (UAM, Sobresaliente Cum Laude. Directora: Teresa Caballero Molina).

Institución: Servicio Madrileño de Salud · Contacto: Hospital La Paz

Paseo de la Castellana, 261 28046 Madrid · Teléfono: 91 207 14 63 · E.mail: mltrascasa@salud.madrid.org



Programa: Patología Neurosensorial

Investigador Principal: Millán Salvador, José María



#### **Integrantes**



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

ADSCRITOS: Aparisi Navarro, María José | Jaijo Sanchís, Teresa | Morera Pérez, Constantino | Pérez Garrigues, Herminio | Rodrigo Nicolás, Regina | Seguedo Pérez, María Dolores | Vázguez Manrigue, Rafael.

- 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.

NAGY AI\*, VÁZQUEZ-MANRIQUE RP\*, LÓPEZ M, CHRISTOV CP, SEQUEDO MD, HERZOG M, HERLIHY AE, BODAK M, GATSI R, BAYLIS HA.. IP3 signalling regulates exogenous RNAi in Caenorhabditis elegans. EMBO Rep. 2015; 16(3): 341-50. \* Ambos autores han contribuido igualmente

AYUSO C, MILLÁN JM, DAL-RÉ R. Management and return of incidental genomic findings in clinical trials. The Pharmacogenomics Journal. 2015; 15 (1): 1-5

BLANCO-KELLY F, JAIJO T, ALLER E, ÁVILA-FERNÁNDEZ A, LÓPEZ MOLINA MI, JIMÉNEZ A, GARCÍA SANDOVAL B, MILLÁN JM\*, AYUSO C\*. Clinical aspects of Usher syndrome and the USH2A gene in a cohort of 433 patients. JAMA Ophthalmol. 2015; 133 (2): 157-64. \*Ambos autores han contribuido igualmente

GONZÁLEZ-DEL POZO M, BRAVO-GIL N, MÉNDEZ-VIDAL C, MONTERO-DE-ESPINOSA I, MILLÁN JM, DOPAZO J, BORREGO S, ANTIÑOLO G. Re-evaluation casts doubt on the pathogenicity of homozygous USH2A p.C759F. Am J Med Genet A. 2015; 167 (7): 1597-1600

MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ DE LA CÁMARA C, HERNÁNDEZ-PINTO AM, OLIVARES-GONZÁLEZ L, CUEVAS-MARTÍN C, SÁNCHEZ-ARAGÓ M, HERVÁS D, SALOM D, CUEZVA JM, DE LA ROSA EJ, MILLÁN JM, RODRIGO R. Adalimumab reduces photoreceptor cell death in a mouse model of retinal degeneration. Scientific Reports. 2015; 5:11764

#### A destacar

Hemos conseguido 5 proyectos para continuar nuestras líneas de investigación en distrofias de retina, tanto en el ámbito de diagnóstico, identificación de nuevos genes y aproximaciones terapéuticas.

Therapeutic approaches for retinitis pigmentosa and Usher syndrome based on Genome-Editing by CRISP/Cas9. Telemaratón "Todos somos raros".

Diagnóstico genético molecular de las distrofias hereditarias de la retina mediante secuenciación masiva de nueva generación (NGS). Fundación ONCE.

Aplicación de la nanotecnología al tratamiento de la retinosis pigmentaria con anticuerpos anti-TNFa. Efecto sinérgico con antioxidantes. ISCIII.

Diagnóstico genético molecular de la amaurosis congénita de Leber mediante secuenciación masiva de nueva generación (NGS). Mutua Madrileña.

Identificación de nuevos genes y mecanismos moleculares en el síndrome de Usher y su traslación al diagnóstico. Conselleria de Sanitat.

Se han iniciado varios proyectos estrechamente relacionados con la traslación a la clínica (ensayos clínicos) y la I+D+i tecnólógica aplicada a las enfermedades raras:

"Desarrollo de un nuevo biomarcador en la enfermedad de Huntington mediante análisis de la morfología de la retina".

Efecto del activador de AMPK, metformina, sobre la capacidad motora y cognitiva de los pacientes de la enfermedad de Huntington.

Baculovirus que codifican nucleasas guiadas por RNA como una herramienta versátil para editar genes de interés biomédico financiado por la Universitat de València y IIS-La Fe.

Sistemas poliméricos como soporte de anticuerpos monoclonales para el tratamiento de la retinosis pigmentaria. IIS-La Fe-RETIC.

Cristina Martínez Fernández defendió su tesis doctoraltitulada "Papel del estrés oxidativo y la inflamación en la retinosis pigmentaria. Efecto de la inhibición del TNF-alfa en la progresión de la degeneración retiniana" dirigida por Regina Rodrigo y presentada en la Universidad Politécnica de Valencia.

**Institución:** Fundación para la Investigación del Hospital la Fe · **Contacto:** Hospital Universitario de La Fe Avda Fernando Abril Martorell, 106. 46009 Valencia. · Tel.: 96 197 31 53 · E.mail: millan\_jos@gva.es Website: http://www.iislafe.es



Programa: Patología Neurosensorial Investigador Principal: Montoliú José, Lluis



## **Integrantes**



CONTRATADOS: Fernández López, Almudena.

ADSCRITOS: Cantero González, Marta María | Fernández Punzano, Juliana | Josa de Ramos, Santiago | Montalban Iglesias, Soledad | Sánchez Sánchez, Óscar Javier | Seruggia, Davide.

- 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.

WANG J, VICENTE-GARCÍA C, SERUGGIA D, MOLTÓ E, FERNÁN-DEZ-MIÑÁN A, NETO A, LEE E, GÓMEZ-SKARMETA JL, MONTO-LIU L, LUNYAK VV, JORDAN IK. MIR retrotransposon sequences provide insulators to the human genome. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Aug 11;112(32):E4428-37.

SCAVIZZI F, RYDER E, NEWMAN S, RASPA M, GLEESON D, WARDLE-JONES H, MONTOLIU L, FERNÁNDEZ A, DESSAIN ML, LARRIGALDIE V, KHORSHIDI Z, VUOLTEENAHO R, SOININEN R, ANDRÉ P, JACQUOT S, HONG Y, DE ANGELIS MH, RAMIREZ-SOLIS R, DOE B. Blastocyst genotyping for quality control of mouse mutant archives: an ethical and economical approach. Transgenic Res. 2015 Oct;24(5):921-7.

SERUGGIA D, FERNÁNDEZ A, CANTERO M, PELCZAR P, MONTOLIU L. Functional validation of mouse tyrosinase non-coding regulatory DNA elements by CRIS-PR-Cas9-mediated mutagenesis. Nucleic Acids Res. 2015 May 26;43(10):4855-67.

INFRAFRONTIER Consortium. INFRAFRONTIER—providing mutant mouse resources as research tools for the international scientific community. Nucleic Acids Res. 2015 Jan;43(Database issue):D1171-5.

### A destacar

Demostración experimental de que las secuencias no codificantes endógenas del locus del gen de la tirosinasa de ratón, cuyas mutaciones están asociadas a albinismo oculocutáneo de tipo I (OCA1), también condicionan la aparición de fenotipos compatibles con OCA1B.

Coordinación, financiación obtenida y puesta en marcha del proyecto ACCI "Nuevos modelos animales de enfermedades raras neurosensoriales generados mediante la tecnología CRISPR-Cas9", con todos los grupos del área de patología neurosensorial.

Financiación obtenida y puesta en marcha del proyecto ACCI "Diagnóstico genético y posible tratamiento del albinismo", en colaboración con U711 Angel Carracedo de USC.

Financiación obtenida, participación y puesta en marcha del proyecto EU-H2020 "IPAD-MD: Research Infrastructures for Phenotyping, Archiving and Distribution of Mouse Disease Models – Promoting International Cooperation and User Engagement to Enhance Biomédical Innovation" H2020-INFRASU-PP-2014-2, Ref. 653961 (2015-2018)

Organización y participación en el meeting 1st International Workshop on Oculocutaneous Albinism in Subsaharian Africa, Douala, Cameroon, 24-25 July 2015.

Organización y participación de la 1ª Jornada Clínica de Albinismo en España, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, viernes 2 de octubre de 2015

Organización y participación en la IX Jornada anual ALBA, La Cristalera, Miraflores de la Sierra, Madrid, 3-4 de octubre de 2015.

Actualización de la web dedicada a albinismo: http://www.user.cnb.csic.es/~albino/

Diagnóstico genético y envío de informes personalizados a pacientes y familiares con albinismo, en colaboración con la U711 Angel Carracedo de USC

Evaluación preclínica, en diferentes ratones mutantes modelo de OCA1B, del uso de nitisinona como posible tratamiento de algunos tipos de OCA1B.

Institución: Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas

**Contacto:** Centro Nacional De Biotecnología. c/ Darwin, 3. Universidad Autónoma de Madrid. Cantoblanco. Dpto de Biología Molecular y Celular. 28049 Madrid · Teléfono: 91 585 48 44 · E.mail: montoliu@cnb.csic.es Website: http://www.cnb.csic.es/~montoliu/



Programa: Cáncer Hereditario, Enfermedades Hematológicas y Dermatológicas Investigadora Principal: Perona Abellón, Rosario

### **Integrantes**



CONTRATADOS: Manguán García, Cristina.

ADSCRITOS: Carrillo García, Jaime | Sánchez Pérez, Isabel | Sastre Garzón, Leandro.

- 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 genetica de los productos como nanoparticulas y vectores de terapia genica para el tratamiento de enfermedades con acortamiento de telómeros.
- Diagnostico genetico de disqueratosis congénita y estudio de longitud de telómeros en pacientes con DC y fibrosis pulmonar idiopática.
- Desarrollo de una terapia basada en el peptido GSE24.2 para el tratamiento de enfermedades que cursan con acortamiento de telómeros, estrés oxidativo e inestabilidad genética.
- Estudio de modelos de fibrosis pulmonar idiopatica usando stem cells y ratones nulos para DUSP1.
- Determinación de la actividad del GSE4 en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática.
- Uso del GSE4 para el tratamiento de la ataxia telangiectasia.

EGUSQUIAGUIRRE SP, MANGUÁN-GARCÍA C, PINTADO-BERNINCHES L, IARRICCIO L, CARBAJO D, ALBERICIO F, ROYO M, PEDRAZ JL, HERNÁNDEZ RM, PERONA R, IGARTUA M. Development of surface modified biodegradable polymeric nanoparticles to deliver GSE24.2 peptide to cells: a promising approach for the treatment of defective telomerase disorders. . Eur J Pharm Biopharm. 2015 Apr;91:91-102. doi: 10.1016/j.ejpb.2015.01.028. Epub 2015 Feb 7. PMID:25660910.

CALVETE O, MARTÍNEZ P, GARCÍA-PAVIA P, BENITEZ-BUELGA C, PAUMARD-HERNÁNDEZ B, FERNÁNDEZ V, ET AL. A mutation in the POT1 gene is responsible for cardiac angiosarcoma in TP53-negative Li-Fraumeni-like families.Nat Commun. 2015 Sep 25;6:8383. doi: 10.1038/ncomms9383. PMID: 26403419.

IARRICCIO L, MANGUÁN-GARCÍA C, PINTADO-BERNINCHES L, MANCHEÑO JM, MOLINA A, PERONA R, SASTRE L. GSE4, a Small Dyskerin- and GSE24.2-Related Peptide, Induces Te-

lomerase Activity, Cell Proliferation and Reduces DNA Damage, Oxidative Stress and Cell Senescence in Dyskerin Mutant Cells. PLoS One. 2015 Nov 16;10(11):e0142980. doi: 10.1371/journal.pone.0142980. eCollection 2015. PMID: 2657138.

BENITEZ-BUELGA C, SÁNCHEZ-BARROSO L, GALLARDO M, APELLÁNIZ-RUIZ M, INGLADA-PÉREZ L, ET AL. Impact of chemotherapy on telomere length in sporadic and familial breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat. 2015 Jan;149(2):385-94. doi: 10.1007/s10549-014-3246-6. Epub 2014 Dec 21. PMID: 25528024.

LÓPEZ-AYLLÓN BD, DE CASTRO-CARPEÑO J, RODRÍGUEZ C, PERNÍA O, IBAÑEZ DE CÁCERES I, BELDA-INIESTA C, PERONA R, SASTRE L. Biomarkers of erlotinib response in non-small cell lung cancer tumors that do not harbor the more common epidermal growth factor receptor mutations. Int J Clin Exp Pathol. 2015 Mar 1;8(3):2888-98. eCollection 2015. PMID: 2604.

### A destacar

#### PATENTES:

Método para predecir la respuesta al tratamiento con radioterapia combinada con quimioterapia basada en cisplatino. Nº Solicitud P2011330783. Inventores: Inmaculada Ibañez de Cáceres, Rosario Perona, Cristobal Belda-Iniesta, Olga Pernía y María Cortes Sempere. Fecha presentación 9 de Mayo de 2013. Fase internacional EEUU (2015) Entradam en fase internacional.

Péptidos Derivados de GSE24.2 para Tratar Enfermedades Producidas por Estrés Oxidativo y Daño al ADN. P201331573, Fecha de presentación: 25 octubre 2013. Inventores: Rosario Perona, Leandro Sastre, Laura Pintado Berninches, Jaime Carrillo García, Antonio Molina Pachón, Laura Iarriccio Silva y Cristina Manguan García. Presentada PCT entrada en fase internacional. Licenciada a Advanced Medical Projects.

#### **TESIS**

Mecanismos reguladores de las células madre neuronales: implicación en los procesos de envejecimiento y cáncer. Olatz Arrizabalaga Garde. Apto Cum laude, 2015).

#### **PROYECTOS**

1-Estudio Molecular integrado en CNMP. Bisqueda de marcadores moleculares pronosticos, heterogeneidad de celulas circulantes tumorales y sensibilidad extrema a tratamiento. Inv. Principal. R. Perona. FIS PI14/01495. Duración 2015-2018.

#### **RESULTS**

En colaboración con la empresa AMP y una empresa especializada en enfermedades raras (USA) estamos realizando todos los ensayos preclinicos (eficiencia, biodistribución, toxicidad, eficacia en modelos animales y células derivadas de pacientes) para la aplicación terapeutica de nanoparticulas de PLGA/PEI cargadas con el péptido GSE4 para el tratamiento de disqueratosis congénita y fibrosis pulmonar idiopática.

**Institución:** Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas **Contacto:** Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols · C/ Arturo Duperier, 4. 28029 MADRID Teléfono: 91 585 44 63 · E.mail: rperona@iib.uam.es



Programa: Medicina Pediátrica y del Desarrollo Investigador Principal: Posada de La Paz, Manuel



## **Integrantes**



ADSCRITOS: Abaitua Borda, Ignacio | Alonso Ferreira, Verónica | Hens Pérez, Manuel | Morales Piga, Antonio | Villaverde Hueso, Ana.

CONTRATADOS: Monzón Fernández, Sara.

- Epidemiología y factores de riesgo en el autismo: Diagnóstico temprano (cribado); estudios caso-cohortes; estudios caso-control.
- Epidemiología y factores de riesgo en conectivopatias 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.
- Registro Nacional de Enfermedades Raras (Spain-RDR).
- Programa de casos de Enfermedades Raras sin diagnóstico.
- Biobanco Nacional de Enfermedades Raras (Bio-NER).

- 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).



CASTAÑO A, CUTANDA F, ESTEBAN M, PÄRT P, NAVARRO C, GÓMEZ S, ET AL. Fish consumption patterns and hair mercury levels in children and their mothers in 17 EU countries. Environ Res. 2015;141:58-68.

PAZ S, TORRENT J, POVEDA JL, PEREZ J, MORENO JL, MARTIN A, GONZÁLEZ L, CRUZ J, COMELLAS M, ABAITUA I, URCELAY J. Experts Consensus on The Future of Rare Diseases Care and Orphan Drugs Access In Spain: A Delphi Study. Value Health. 2015;18(7):A679.

GARCÍA-PÉREZ J, LÓPEZ-ABENTE G, GÓMEZ-BARROSO D, MO-RALES-PIGA A, ROMAGUERA EP, TAMAYO I, FERNÁNDEZ-NA- VARRO P. RAMIS R. Childhood leukemia and residential proximity to industrial and urban sites. Environ Res. 2015;140:542-53.

BLADEN CL, SALGADO D, MONGES S, FONCUBERTA ME, KEKOU к, коsма к ет al. The TREAT-NMD DMD Global Database: analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations. Hum Mutat. 2015 Apr;36(4):395-402.

RAMIS R, GÓMEZ-BARROSO D, TAMAYO I, GARCÍA-PÉREZ J, MORALES A, PARDO ROMAGUERA E, LÓPEZ-ABENTE G. Spatial analysis of childhood cancer: a case/control study. PLoS One. 2015;10(5):e0127273.

### A destacar

U758 ha participado en 9 PROYECTOS (3 europeos y 6 nacionales) en 2015, liderando 3 de ellos. Destacamos:

- · "Autism Spectrum Disorders in the European Union" (DG-SANTÉ), proyecto europeo liderado por el jefe de este grupo.
- "SpainRDR" (ISCIII, IRDiRC), liderado por el jefe de este grupo. Entre sus logros está la creación de un marco regulador de registros de ER a nivel de CCAA y estatal.

Plataformas Nacionales de Apoyo a la Investigación en ER que desarrolla y mantiene U758:

- · Biobanco Nacional de Enfermedades Raras, incluido en la Plataforma de Biobancos del ISCIII, donde U758 coordina el Programa de ER junto al biobanco del Hospital Vall d'Hebrón.
- · Registro Nacional de Enfermedades Raras. El Real Decreto de creación del Registro Estatal de Enfermedades Raras se publicó a finales de 2015 y recoge la continuidad de la acción "SpainRDR" durante los últimos 3 años.

Nuevos programas:

- Base de datos de mutaciones "SpainMDB".
- · Programa casos de ER sin diagnóstico "SpainU-DP", en colaboración con la red internacional formada por los NIH.

Manuel Posada es experto independiente del Grupo de Expertos en ER de la Comisión Europea y socio colaborador de la Acción Conjunta RD-ACTION. Miembro del Steering Committee del "Global Rare Diseases Registries" (ORD, NCATS, NIH) y miembro del Advisory Board del consorcio ERARE3. Forma parte de la Task Force "Patients Centred Outcome Measurements" (IRDiRC) creada en 2015 y continúa como Presidente Electo y Presidente del Comité Científico de ICORD. Participa en el máster de ER organizado por José Antonio Alcázar del grupo U729. La colaboración intraCIBERER se relaciona principalmente con el Registro Nacional de ER y la Plataforma de Biobancos. La proyección internacional de U758 está reflejada en proyectos, representación en comités de alto nivel y toma decisiones en diferentes aspectos de las ER.

Institución: Instituto de Salud Carlos III · Contacto: Instituto de Investigación en Enfermedades Raras Monforte de Lemos, 5. 28029 Madrid · Teléfono: 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/institutoinvestigacion-enfermedades-raras.shtml

Programa: Medicina Metabólica Hereditaria Investigadora Principal: Pujol Onofre, Aurora



## **Integrantes**



CONTRATADOS: Launay, Nathalie | Ruiz Sales, Montserrat.

ADSCRITOS: Fourcade Guillou, Stephane | Grau Guijarro, Laia | Guilera Zapater, Cristina | Martínez García, Juan José | Ranea Robles, Pablo | Schluter Martin, Ágatha.

- 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 metacromatica 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 paraplejias espásticas hereditarias.



MORATÓ L, RUIZ M, BOADA J, CALINGASAN NY, GALINO J, GUILERA C ET AL. Redox regulation of SIRT1 controls mitochondrial function and underlies axonal degeneration. Cell Death Differ. 2015; 22:1742-1753.

LAUNAY N, AGUADO C, FOURCADE S, RUIZ M, GRAU L, RIERA J ET AL. Autophagy induction halts axonal degeneration in a mouse model of X-adrenoleukodystrophy. Acta Neuropathol. 2015; 129:399-415.

RUIZ M, JOVE M, SCHLUTER A, CASASNOVAS C, VILLARROYA F, GUILERA C ET AL. Altered glycolipid and glycerophospholipid signaling drive inflammatory cascades in adrenomyeloneuropathy. Hum Mol Genet. 2015; 24(24):6861-76.

FOURCADE S, FERRER I, AND PUJOL A. Oxidative stress, mitochondrial and proteostasis malfunction in adrenoleukodystrophy: A paradigm for axonal degeneration. Free Radic Biol Med. 2015; 88(Pt A):18-29.

KRUSKA N, SCHÖNFELD P, PUJOL A AND REISER G. Astrocytes and mitochondria from adrenoleukodystrophy protein (ABCD1)-deficient mice reveal that the adrenoleukodystrophy-associated very long-chain fatty acids target several cellular energy-dependent functions. Biochim Biophys Acta. 2015; May;1852(5):925-36.

### A destacar

En 2015 hemos logrado:

- 1) 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) demostrar, mediante análisis integrado de sistemas, que los pacientes AMN presentan también alteraciones en la cascada pro-inflamatoria;
- y IV) identificar fármacos capaces de revertir la degeneración axonal en el modelo murino, como resveratrol o temsirolimus.

Asimismo, hemos finalizado el primer año de tratamiento de los pacientes AMN incluidos en un ensayo clínico internacional multicéntrico en fase II con biotina y hemos iniciado otro ensayo clínico multicéntrico en fase II con pioglitazona, promovido por nuestra unidad. Además, hemos iniciado los trámites para la designación de medicamento huérfano para temsirolimus en pacientes ALD (con U721).

En el seno del PDI, hemos iniciado el proyecto intramural obtenido en la convocatoria ACCI 2014 junto con las unidades U703 y U711, para la identificación y caracterización funcional y metabólica de nuevas variantes y/o nuevos genes implicados en leucodistrofias y paraparesias espásticas. Hemos identificado ya algunas nuevas variantes que estamos validando en pez cebra.

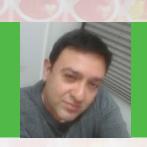
A nivel internacional, iniciamos en 2013 una colaboración con el Dr. G. Reiser en Magdeburg, Alemania, con una primera publicación en Biochim Biophys Acta en 2015. Asimismo, hemos estado incluidos en el Consorcio MSeqDR, que tiene como finalidad facilitar la actualización, revisión, anotación, y análisis de biología de sistemas integrado de los datos genómicos de enfermedades mitocondriales obtenidos en las comunidades clínica y de investigación.

Finalmente, como miembros de la plataforma SE-FALer, hemos realizado servicios de fenotipado de trastornos locomotores y de coordinación neuromuscular a los grupos que lo han requerido.

Institución: Fundación IDIBELL · Contacto: Hospital Duran i Reynals · Gran Vía, s/n, km. 2,7 08907 Hospitalet de Llobregat · Teléfono: 93 260 71 37 · E.mail: apujol@idibell.cat

Website: http://www.neurometabolic-lab.org/

Programa: Medicina Pediátrica y del Desarrollo Investigador Principal: Ruiz Pérez, Víctor Luis



## **Integrantes**



CONTRATADOS: Calatrava Ferreras, Lucía.

- 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.

CAPARRÓS-MARTÍN JA, DE LUCA A, CARTAULT F, AGLAN M, TEMTAMY S, OTAIFY GA, MEHREZ M, VALENCIA M, VÁZQUEZ L, ALESSANDRI JL, NEVADO J, RUEDA-ARENAS I, HEATH KE, DIGILIO MC, DALLAPICCOLA B, GOODSHIP JA, MILL P, LAPUNZINA P, RUIZ-PEREZ VL. Specific variants in WDR35 cause a distinctive form of Ellis-van Creveld syndrome by disrupting the recruitment of the EvC complex and SMO into the cilium. Hum Mol Genet. 2015 Jul; 24(14):4126-37.

MATTOS EP, SILVA AA, MAGALHÃES JA, LEITE JC, LEIST-NER-SEGAL S, GUS-KESSLER R, PEREZ JA, VEDOLIN LM, TORREBLANCA-ZANCA A, LAPUNZINA P, RUIZ-PEREZ VL, SANSEVERINO MT. Identification of a premature stop codon mutation in the PHGDH gene in severe Neu-Laxova syndrome-evidence for phenotypic variability. Am J Med Genet A. 2015 Jun;167(6):1323-9.

VALENCIA M, TABET L, YAZBECK N, ARAJ A, RUIZ-PEREZ VL, CHARAFFEDINE K, FARES F, BADRA R, FARRA C. Ellis-van Creveld Syndrome: Mutations Uncovered in Lebanese Families. Case Rep Genet. 2015; 2015:528481. doi: 10.1155/2015/528481.

### A destacar

El síndrome de Ellis-van Creveld (MIM: 225500; EvC) es una patología que afecta al desarrollo y que combina anormalidades del esqueleto con defectos ectodérmicos en uñas y dientes y alteraciones cardiacas. Hasta la fecha los pacientes con EvC sólo habían sido descritos con mutaciones en EVC y EVC2, sin embargo estudios procedentes de distintos laboratorios habían sugerido la existencia de un mayor número de genes responsables de esta enfermedad. En 2015 nuestro grupo, en colaboración con la U753 y otros grupos internacionales del Reino Unido, Italia, Francia y Egipto, ha identificado mutaciones que alteran el procesamiento del mRNA del gen WDR35 en pacientes diagnosticados

con EvC. Estos pacientes presentan un fenotipo diferencial caracterizado por la presencia de rasgos clínicos comunes a EvC y al síndrome de Sensenbrenner (MIM: 613610). Por otro lado, hemos llevado a cabo estudios funcionales que demuestran: i) que WDR35 es necesario para la localización de las proteínas EVC, EVC2 y SMO en el cilio primario, una organela indispensable para la transducción de las señales hedgehog; y ii) que las nuevas variantes de WDR35 dificultan el funcionamiento de la via de hedgehog de manera similar a las mutaciones en EVC y EVC2, proporcionando así una explicación molecular a la convergencia de fenotipos asociados a mutaciones en EVC-EVC2 y WDR35.

**Institución:** Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas **Contacto:** Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols · C/ Arturo Duperier, 4, 28029 Madrid Teléfono: 91 585 43 87 · E.mail: vlruiz@iib.uam.es · Website: https://www.iib.uam.es/portal/

Programa: Patología Neurosensorial Investigadora Principal: Varela Nieto, Isabel



## **Integrantes**



CONTRATADOS: Murillo Cuesta, Silvia | Rodríguez de la Rosa, Lourdes.

CONTRATADOS A CARGO DE PROYECTO: Jareño Flores, Tania.

ADSCRITOS: Baeza Ochoa de Ocariz, María Luisa | Cediel Algovia, Rafael | Celaya Puértolas, Adelaida | Contreras Rodríguez, Julio | García Alcántara, Fernando | Magariños Sánchez, Marta | Rivera Rodríguez, Teresa | Zubeldia Ortuño, José Manuel.

- Caracterización de modelos animales y celulares de sordera sindrómica neurosensorial:
  - Fisiopatología del déficit y de la haploinsuficiencia en IGF-1 utilizando modelos animales y celulares. Redes de respuesta al IGF-1. Firma neuroinflamatoria y balance redox.
  - Interacción ambiente-genoma en modelos animales de hipoacusia hereditaria sometidos a estrés ambiental: ototóxicos, ruido y déficit nutricional.
  - Predisposición genética, senescencia celular y presbiacusia.
- Identificación de potenciales dianas terapéuticas y biomarcadores de progresión de hipoacusia:
  - Papel de la regulación de la actividad de las quinasas pro-inflamatorias p38 MAPK/JNK en el daño auditivo.

- Papel de la pérdida de función de genes de la familia RAF (rasopatías) y de la autofagia.
- Participación de micronutrientes y del metabolismo de la metionina y homocisteína (hiperhomocisteinemias).
- Ensayo de nuevas terapias con pequeñas moléculas y células madre en modelos animales de sordera neurosensorial:
  - Inhibidores de apoptosis.
  - Facilitadores de la supervivencia celular.
  - Promotores de neuritogenesis.
- Modelos animales y celulares de degeneración retiniana asociados a déficit en IGF-1 y sus dianas intracelulares.



RODRÍGUEZ-DE LA ROSA L, SÁNCHEZ-CALDERÓN H, CON-TRERAS J, MURILLO-CUESTA S, FALAGAN S, AVENDAÑO C, DOPAZO J, VARELA-NIETO I, MILO M. Comparative gene expression study of the vestibular organ of the lgf1 deficient mouse using whole-transcript arrays. Coautor senior. Hear Res. 2015 Dec;330(Pt A):62-77. doi: 10.1016/j.heares.2015.08.016. Epub 2015 Sep 1.PMID: 26341476.

DE IRIARTE RODRÍGUEZ R, MAGARIÑOS M, PFEIFFER V, RAPP UR, VARELA-NIETO I. C-Raf deficiency leads to hearing loss and increased noise susceptibility. Cell Mol Life Sci. 2015 Oct;72(20):3983-98. doi: 10.1007/s00018-015-1919-x. Epub 2015 May 15. PMID: 25975225.

DE IRIARTE RODRÍGUEZ R, PULIDO S, RODRÍGUEZ-DE LA ROSA L, MAGARIÑOS M, VARELA-NIETO I. Age-regulated function of autophagy in the mouse inner ear. Hear Res. 2015 Dec;330(Pt A):39-50. doi: 10.1016/j.heares.2015.07.020. Epub 2015 Jul 31. PMID: 26235979

MURILLO-CUESTA S, RODRÍGUEZ-DE LA ROSA L, CONTRE-RAS J, CELAYA AM, CAMARERO G, RIVERA T, VARELA-NIETO I. Transforming growth factor β1 inhibition protects from noise-induced hearing loss. Front Aging Neurosci. 2015 Mar 20;7:32. doi: 10.3389/fnagi.2015.00032. eCollection 2015. PMID: 25852546.

MARTÍNEZ-VEGA R, GARRIDO F, PARTEARROYO T, CEDIEL R, ZEISEL SH, MARTÍNEZ-ÁLVAREZ C, VARELA-MOREIRAS G, VARE-LA-NIETO I, PAJARES MA. Folic acid deficiency induces premature hearing loss through mechanisms involving cochlear oxidative stress and impairment of homocysteine metabolism. Coautor senior. FASEB J. 2015 Feb;29(2):418-32. doi: 10.1096/fj.14-259283. PMID: 25384423.

### A destacar

En 2015 el grupo de Neurobiología de la Audición ha seguido trabajando en los proyectos e iniciativas de partenariado europeas para el estudio de las bases genéticas y moleculares de la hipoacusia (FP7-HEALTH-AFHELO, EIP-A3 y FP7-PEOPLE-TAR-GEAR), con una fuerte orientación hacia el desarrollo de nuevas terapias para la prevención y reparación de la hipoacusia y el envejecimiento. En el contexto de la Acción Marie Curie TARGEAR se han realizado numerosas actividades de formación (Master de Neurociencias UAM) y de divulgación científica con participación en La Noche de los Investigadores y la Semana de la Ciencia. En estas actividades se ha contado con el apoyo de "Fundación Oír es Clave" y FIAPAS. La Noche de los Investigadores de Madrid se realiza en el seno del proyecto H2020-PEOPLE-2014-2015-NIGHT. En el ámbito internacional se puede destacar la organización del *Inner Ear Biology* en Roma y en el comité del Premio Spoendlin. Así como la nominación de la Dra. Varela-Nieto al comité

internacional de la ARO (EEUU). Como coordinadores de la plataforma SEFALer se han mantenido las actividades de networking, información y formación; y se ha incorporado el CIBERER a la COST Action BM1402 Biomedicine and Molecular Biosciences. Development of a European network for preclinical testing of interventions in mouse models of age and age-related diseases (MouseAGE). En el ámbito nacional se ha renovado el proyecto SAF-Retos enfocado al estudio de los mecanismos de envejecimiento y neuropatogénesis en la pérdida auditiva, estudio de factores de protección y reparación. Este proyecto tiene una fuerte orientación traslacional como lo tiene el proyecto de Investigación y Desarrollo del CDTI coordinado por la empresa Salvat. Por último, se ha fortalecido la participación en el IdiPAZ y la colaboración con el servicio de ORL del Hospital Universitario de la Paz.

Institución: Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas

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

Teléfono: 91 585 44 21 · E.mail: ivarela@iib.uam.es

Web: http://www.ciberer.es/grupos/grupos-de-investigacion?grupos=U704,U709,U718,U728,U755,U756,U761

Programa: Medicina Mitocondrial y Neuromuscular Investigadora Principal: Illa Sendra, Isabel



## **Integrantes**



CONTRATADOS: Araque Palacios, Josefa | De Luna Salva, Noemí.

ADSCRITOS: Alejaldre Monforte, Aida | Díaz Manera, Jorge Alberto | Gallardo Vigo, Eduardo | Navas Madroñal, Miquel | Nogales Gadez, Gisela | Ortiz Losada, Esther | Querol Gutiérrez, Luis Antonio | Ramos Fransi, Alba | Rojas García, Ricardo | Suárez Calvet, Xavier.

- · 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 miopatias inflamatorias. D) Análisis de subpoblaciones de células B en pacienets 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 investiga-



ción ( nuevos genes, ...) guias 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

QUEROL L, ILLA I. Paranodal and other autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies. Curr Opin Neurol. 2015 Oct;28(5):474-9.

QUEROL L, ROJAS-GARCÍA R, DÍAZ-MANERA J, BARCENA J, PARDO J, ORTEGA-MORENO A, SEDANO MJ, SERÓ-BALLES-TEROS L, CARVAJAL A, ORTIZ N, GALLARDO E, ILLA I. Rituximab in treatment-resistant CIDP with antibodies against paranodal proteins. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2015 Sep 3;2(5):e149.

DÍAZ-MANERA J, ALEJALDRE A, GONZÁLEZ L, OLIVÉ M, GÓ-MEZ-ANDRÉS D, MUELAS N, VÍLCHEZ JJ, LLAUGER J, CARBO-NELL P, MÁRQUEZ-INFANTE C, FERNÁNDEZ-TORRÓN R, POZA JJ, LÓPEZ DE MUNÁIN A, GONZÁLEZ-QUEREDA L, MIRABET

S, CLARIMON J, GALLANO P, ROJAS-GARCÍA R, GALLARDO E, ILLA I. Muscle imaging in muscle dystrophies produced by mutations in the EMD and LMNA genes. Neuromuscul Disord. 2016 Jan;26(1):33-40.

RAMOS-FRANSI A, ROJAS-GARCÍA R, SEGOVIA S, MÁRQUEZ-IN-FANTE C, PARDO J, COLL-CANTÍ J, JERICÓ I, ILLA I. Myasthenia gravis: descriptive analysis of life-threatening events in a recent nationwide registry. Myasthenia NMD-ES Study Group. Eur J Neurol. 2015 Jul;22(7):1056-61.

HUIJBERS MG, QUEROL LA, NIKS EH, PLOMP JJ, VAN DER MAA-REL SM, GRAUS F, DALMAU J, ILLA I, VERSCHUUREN JJ. The expanding field of IgG4-mediated neurológical autoimmune disorders. Eur J Neurol. 2015 Aug;22(8):1151-61.

### A destacar

El grupo está formado por investigadores clínicos y básicos. Nuestra labor clínica se centra en enfermedades neuromusculares raras principalmente genéticamente determinadas (distrofias musculares), neurodegenerativas (ELA), inmunomediadas (Miastenia, CIDP, miopatías inflamatorias). En octubre de 2015, tras una auditoria (asistencia, docencia, investigación) obtuvimos la aprobación del Ministerio de Sanidad para ser centro CSUR en enfermedades neuromusculares.

En Europa existe una iniciativa similar a los CSUR, los denominados ERN (European Reference Networks). Participamos en diseñar los criterios de la red ERN-Neuromuscular.

Actividad investigadora con importante componente translacional. Parte de los resultados de la investigación de biomarcadores, derivan en tests diagnósticos que se realizan en nuestro laboratorio (muestras nacionales/internacionales) que en 2015 recibió la acreditación ISO9001.

Líneas de investigación: 1)Distrofias musculares, FIS-PI12/02291 (secretoma, RMN muscular microRNAs). Los estudios continuarán con FISPI15/01822 (PDGF como biomarcador y diana terapéutica). 2)ELA (enfermedad neurodegenerativa, el grupo tiene experiencia

investigadora en genética y epidemiología. Proyectos vigentes (MaratóTV3 y FISPI15/01618) para desarrollar estudios neuroradiológicos y biomarcadores en LCR de pacientes con ELA y de ELA con demencia. 3) Enfermedades autoinmunes. CIDP, Miastenia. Búsqueda de nuevos autoanticuerpos, mecanismos inmunológicos básicos en la respuesta IgG4; eficacia de un Mab en pacientes con los autoanticuerpos descritos por nosotros. Fondos europeos (E-rares, AFM(17215 y 18476), fundaciones privadas(GBS-CIDP foundation y Myositis Association), FISPI13/0937. Dermatomiositis y inmunidad innata. FISPI15/01597.

Lideramos el Registro Nacional de ENM-ES. Este registro, actualmente en CIBERER, tiene más de 5000 pacientes incluidos y la labor de los últimos 2 años ha sido la conexión de este registro con RD-CONNECT y TREAT-NMD.

Participamos en comités europeos, se dirigen en la actualidad 6 tesis doctorales, realizamos un curso anual de formación en enfermedades neuromusculares, participamos en 2015 como ponentes en 8 reuniones internacionales y nacionales y hemos contribuido como expertos en 5 reuniones de las asociaciones de pacientes.

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

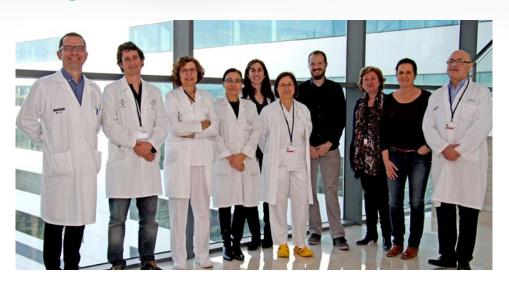
Contacto: S Antoni Ma Claret 167. 08025 barcelona · Teléfono: 93 556 59 77 · E.mail: iilla@santpau.cat

Website: http://www.neuromuscularbcn.org/

Programa: Medicina Mitocondrial y Neuromuscular Investigador Principal: Vílchez Padilla, Juan Jesús



### **Integrantes**



CONTRATADOS: Azorín Villena, Inmaculada Concepción | Gómez Perpiñá, Lorena.

ADSCRITOS: Bataller Alberola, Luis | Chumillas Luján, Josefina | Martí 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.
- Caracterización clínica, genética y de neuroimagen de los pacientes con ELA.
- Estudios clínicos y ensayos terapéuticos en las Distrofias Musculares.
- Inmunopatogenia de las Ataxias hereteditarias y adquiridas
- Caracterización Clínica y Genética de las Miastenias Congénitas.

### Publicaciones científicas más relevantes

SEVILLA, T; SIVERA, R; MARTÍNEZ-RUBIO, D; LUPO, V; CHU-MILLAS, M J; CALPENA, E; DOPAZO, J; VILCHEZ, J J; PALAU, F; ESPINOS, C The EGR2 gene is involved in axonal Charcot-Marie-Tooth disease. European journal of neurology. 2015;22(12):1548-55.

PLA-MARTIN, D; CALPENA, E; LUPO, V; MARQUEZ, C; RIVAS, E; SIVERA, RA; SEVILLA, T; PALAU, F; ESPINOS, C.Junctophilin-1 is a modifier gene of GDAP1-related Charcot-Marie-Tooth disease Human Molecular Genetics. 2015; ;24(1):213-29.

BARGIELA A; CERRO-HERREROS E; FERNÁNDEZ-COSTA, J M.; VILCHEZ, J J.; LLAMUSI, B; ARTERO, R. Increased autophagy and apoptosis contribute to muscle atrophy in a myotonic dystrophy type 1 Drosophila model. Disease Models & Mechanisms. 2015; 8(7):679-90.

GUTIÉRREZ-RIVAS E, BAUTISTA J, VÍLCHEZ JJ, MUELAS N, DÍAZ-MANERA J, ILLA I, MARTÍNEZ-ARROYO A, OLIVÉ M, SANZ I, ARPA J, FERNÁNDEZ-TORRÓN R, LÓPEZ DE MUNÁIN A, JIMÉNEZ L, SOLERA J, LUKACS Z.Targeted screening for the detection



of Pompe disease in patients with unclassified limb-girdle muscular dystrophy or asymptomatic hyperCKemia using dried blood: A Spanis3h cohort. Neuromuscul Disord. 2015; 25(7):548-53.

ARINO, H; HOEFTBERGER, R; GRESA-ARRIBAS, N; MARTÍNEZ-HER-NÁNDEZ, E; ARMANGUE, T; KRUER, M C.; ARPA, J; DOMINGO, J; ROJC, B; BATALLER, L; SAIZ, A; DALMAU, J; GRAUS, F. Paraneoplastic Neurológical Syndromes and Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies. JAMA Neurology. 2015;72(8):874-81.

#### A destacar

En la anualidad 2015 dos han sido las aportaciones más relevantes en nuestra línea de trabajo de las neuropatías genéticas: el descubrimiento de una forma CMT axonal asociada a una mutación al gen EGR2 (Sevilla T et al), gen de transcripción de la mielinización cuya alteración hasta ahora solo se relacionaba con neuropatías desmielinizantes, abriendo nuevas interrogantes a la hora de explicar la patogenia de estas enfermedades; la otra aportación, realizada también en colaboración con el grupo de genética del CIB Principe Felipe (Dres Palau y Espinós) se trata del descubrimiento de que el gen de la Junctophilin-1 puede actuar como modulador de la expresión clínica de las neuropatías CMT causada por mutaciones del gen GDAP1 (Pla-Martin eta al), dando como resultado una tremenda variabilidad clínica que hasta ahora era inexplicable. Otras actividades que se han realizado en esta línea es el mantenimiento y explotación de la base de datos de pacientes españoles CMT que está sirviendo de base para un estudio epidemiológico de prevalencia en la Comunidad Valenciana y para la identificación de familias y casos que no tienen una caracterización genética y que han dado paso al descubrimiento de dos nuevos genes cuya publicación está pendiente. También hay que señalar nuestra colaboración en el desarrollo de una guía clínica española de la polineuropatía amiloidótica asociada a mutaciones del gen de la transtiretina.

En el campo de las enfermedades de la motoneurona, hemos iniciado una nueva línea de investigación con la incorporación del Dr. Vázquez con un contrato de investigación Post-MIR, orientado a la caracterización clínica, genética y de neuroimagen de los pacientes con ELA.

En el campo de las distrofias musculares y las miopatías las dos publicaciones más relevantes de 2015 abordan la demostración de que la autofagia

y apoptosis están activados en la distrofia miotónica 1 (Barguiela A et al), siendo los mecanismos responsables de la atrofia muscular que es uno de los signos más debilitantes de esta enfermedad; el estudio tiene una vertiente experimental en un modelo de drosofila, realizada por el equipo de genética del prof. Artero (Universitat de Valencia), y una vertiente clínica cuya experimentación se ha realizado en nuestro laboratorio con biopsias musculares de pacientes. El otro trabajo es un estudio metacéntrico español con inclusión de un gran número de pacientes, del que nuestro centro ha sido líder de inclusión, en el que se realiza un cribaje de enfermedad de Pompe tardía mediante el método enzimático de gota seca de sangre. El resultado ha sido una prevalencia de dicha glucogenosis en el 5 y 2 % de pacientes con miopatía e cinturas o hiperCkemia inexplicada mantenida, respectivamente. Por otra parte hemos continuado con el desarrollo de ensayos clínicos de terapias avanzadas en Distrofia Muscular de Duchenne, destacando el cierre de dos mega ensayos clínicos en fase III aplicando un fármaco que corrige las mutaciones sin sentido (Atalureno) y otro que actúa activando el NO mediante el tadalafilo. Finalmente señalar que hemos participado en la elaboración de una guía clínica para el seguimiento de los pacientes con la enfermedad de Pompe tardía.

Finalmente en el campo de las ataxias y encefalopatías autoinmunes, cuya actividad lidera en nuestro grupo el Dr. Bataller, destaca un estudio multicéntrico coordinado por el Dr Graus del H Clinic de Barcelona sobre los síndromes neurológicos asociado anticuerpos contra la GAD que además son la expresión de un síndrome paraneoplásica. En este campo hay que señalar la disponibilidad en nuestro Biobanco de una seroteca de gran dimensión que contiene valiosas muestras de numerosas encefalopatías, ataxias y enfermedades neuromusculares autoinmunes.

Institución: Fundación para la Investigación del Hospital La Fe · Contacto: Hospital Universitario de La Fe Avda. Fernando Abril Martorell, 106. 46009 Valencia · Teléfono: 96 124 55 44 · E.mail: vilchez@jjegva.es



# Grupos de Investigación Vinculados

#### PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN DE MEDICINA PEDIÁTRICA Y DEL DESARROLLO

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

#### PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN DE MEDICINA METABÓLICA HEREDITARIA

- Luis Aldámiz-Echevarría Azuara (Hospital Cruces, Bilbao)
- Ma Luz Couce (Hospital Clínico de Santiago de Compostela, La Coruña)
- Luis González Gutiérrez-Solana (Hospital Infantil Niño Jesús, Madrid)
- Eduardo López Laso (Hospital Reina Sofía, Córdoba)
- Guillem Pintos (Hospital Germans Trías i Pujol, Barcelona)
- Mireia del Toro (Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona)

#### PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN DE MEDICINA ENDOCRINA

- Irene Halperin (Hospital Clínic, Barcelona)
- Mónica Marazuela (Hospital La Princesa, Madrid)
- Antonio Picó (Hospital General de Alicante, Alicante)
- Manuel Puig Domingo (Hospital Germans Trías i Pujol)
- Alfonso Soto (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla)

#### PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN DE CÁNCER HEREDITARIO Y SÍNDROMES RELACIONADOS

- Isabel Badell (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona)
- Cristina Beléndez (Hospital Gregorio Marañón, Madrid)
- Albert Català (Hospital San Joan de Déu, Barcelona)
- Julián Sevilla (Hospital Infantil Niño Jesús, Madrid)
- Joan-Lluis Vives-Corrons (Hospital Clínic, Barcelona)





Centro de Investigación Biomédica en Red **Enfermedades Raras** 







#### Unión Europea

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

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