



PLAN DE ACCIÓN 2015

1. INTRODUCCIÓN

El CIBER nace en enero de 2014, tras la fusión por absorción del Centro de Investigación Biomédica en Red en el área de Salud Mental (CIBERSAM) DE LOS Centro de Investigación Biomédica en Red en las áreas de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBERBBN), Diabetes y Enfermedades Metabólicas (CIBERDEM), Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Enfermedades Raras (CIBERER), Enfermedades Respiratorias (CIBERES) y Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), en el marco de la racionalización del sector público estatal.

De acuerdo con sus estatutos el CIBER es una institución sin ánimo de lucro, con personalidad jurídica propia y plena capacidad de obrar, cuyo fin fundamental es la promoción y protección de la salud por medio del fomento de la investigación, tanto de carácter básico como orientada a los aspectos clínicos y traslacionales, en el ámbito de varias áreas temáticas entre las que se encuentra Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN)

Se trata de un consorcio de los previstos en el artículo 6 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y el Procedimiento Administrativo Común, promovido por el Instituto de Salud Carlos III con objeto de impulsar y colaborar en la investigación científica, desarrollo de conocimiento y transferencia del mismo a la sociedad.

La obesidad representa uno de los mayores problemas médico-sanitarios de las sociedades occidentales y su prevalencia sigue una marcada curva ascendente en las últimas décadas.

Los estudios epidemiológicos coinciden en señalar que constituye un claro factor de riesgo para diversas enfermedades como la diabetes, la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares.

La gran mayoría de los datos disponibles apoyan la interpretación de que la obesidad humana es, en la mayor parte de los casos, consecuencia de diversas interacciones entre factores genéticos y ambientales, es decir, constituye un problema multifactorial, no explicable en general en base a una única causa identificable.

Aparte de los factores genéticos, los factores culturales y ambientales relacionados con la alimentación son muy relevantes en el desarrollo de la obesidad. De hecho, se está observando actualmente un cambio en el patrón de alimentación tradicional en nuestro país que está cambiando de una dieta mediterránea, con un reconocido efecto beneficioso en prevención de patología cardiovascular, a una dieta con una mayor ingesta de grasas animales, lo que está produciendo incremento, a edades cada vez más tempranas de los niveles de colesterol y de riesgo cardiovascular. Otro de los factores que condicionan la aparición de obesidad son los hábitos de vida incluyendo el ejercicio físico. A pesar de los importantes avances realizados durante los últimos años, sigue sin comprenderse de modo completo la fisiopatología de la obesidad y no se dispone de tratamientos eficaces fáciles de asumir por los pacientes.

En consecuencia el CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición desarrollará actividades de investigación (básica, clínica, epidemiológica y en servicios de salud) y de desarrollo tecnológico, relacionadas con los siguientes apartados:

Obesidad nutrición y ejercicio físico.

Genética de la obesidad.

Factores reguladores de la homeostasis del peso corporal. Señalización intracelular en la obesidad.

Dieta mediterránea y prevención de alteraciones metabólicas. Factores fisiopatológicos de la nutrición. Epidemiología de la obesidad.

Obesidad infantil e influencia del género en la obesidad.

2. PROGRAMAS CIENTÍFICOS

El CIBERObn ha experimentado un importante cambio estructural, con el fin de optimizar los recursos económicos y humanos. En el año 2011 se produjo un cambio en la gestión científica con el paso de áreas de investigación a programas de investigación creando sinergias en los diferentes grupos que favorecen la eliminación de redundancias científicas potenciando de forma exponencial el conocimiento. La incorporación de investigadores básicos y clínicos que comparten líneas de investigación común favorece la investigación traslacional desde la investigación clínica a la investigación básica o viceversa mejorando el Sistema Nacional de Salud, ya que los pacientes pueden beneficiarse de una forma inmediata de los avances científicos en el diagnóstico, tratamiento y curación. Esto y los diferentes puntos de vista de los expertos mejoran notablemente los resultados en la calidad y cantidad de los diversos indicadores internacionales.

Por último, el trabajo colectivo y coordinado de diferentes grupos y el diseño de los programas han sido evaluados por un comité de expertos internacionales denominado Comité Asesor Científico Externo (CACEX) dando su aprobación a la estructura basada en sinergias de los diferentes grupos. El CACEX propuso como nuevas líneas temáticas de investigación para combatir la obesidad como son: el ejercicio físico, la obesidad infantil y el envejecimiento de la población. Además todos los programas están irrigados con las tendencias internacionales en la investigación de la obesidad y nutrición.

En el año 2013, con la fusión de la RETIC PREDIMED, se reestructuran los programas científicos para favorecer la incorporación de los 11 grupos para promover las colaboraciones. Para tal fin los siete programas del CIBERObn experimentan modificaciones de gran calado, gracias al nuevo conocimiento que aportan estos nuevos investigadores.

El programa de nutrición se convierte en un programa tan potente que es necesario la incorporación de otro coordinador. También se fusiona el programa de complicaciones de la obesidad con el programa obesidad infantil para promover las sinergias.



La actividad y conocimiento de los diversos grupos de investigación queda entroncada en un conjunto de programas tanto científicos como estructurales, que son desarrollados por un conglomerado de grupos de investigación que comparten líneas y objetivos comunes. Se pueden distinguir por tanto, dos tipos fundamentales de programas de estructuración de la actividad CIBER:

1. Programas Científicos.

2. Programas Estructurales.

En cada programa científico, pueden participar distintos grupos de investigación, no siendo excluyente la participación en distintos programas (Anexo I). De entre los grupos de investigación participantes se designa un coordinador de programa que asume las responsabilidades de coordinación y representación del mismo.

Para su actividad de 2015 el CIBERObn cuenta con la siguiente estructura de programas:

2.1 Nutrición.

La obesidad y la diabetes mellitus son enfermedades metabólicas íntimamente relacionadas que en el siglo XXI han adquirido proporciones epidémicas. No resulta, pues, extraño que patologías asociadas a la obesidad, como las enfermedades cardiovasculares y el cáncer, sean las causas más frecuentes de muerte en el mundo occidental. Merece destacarse que el primer paso tanto en la prevención como en el tratamiento de estas enfermedades es el mantenimiento de un estilo de vida saludable, basado en una alimentación óptima y una actividad física adecuada.

Por este motivo, las medidas higiénico-dietéticas dirigidas a lograr una alimentación saludable y un estilo de vida sano deberían ser siempre el ingrediente indispensable de toda prevención, y el primer escalón en todo tratamiento. En los esfuerzos preventivos desarrollados desde el ámbito de la Atención Primaria, suelen ocuparlo tratamientos "preventivos" basados en fármacos (hipolipemiantes, antihipertensivos, y otros) en vez de dar prioridad a la educación para modificar los estilos de vida. Mientras que un fármaco "preventivo" suele exigir un cribado previo y debería dirigirse sólo a una estrecha diana terapéutica, las medidas higiénico dietéticas pueden



prescindir del cribado y ofrecen un amplio abanico de ventajas dando como resultado un inmenso beneficio global para la salud de la población.

Los hábitos alimentarios tienen un papel crucial en el mantenimiento de la salud, tanto a nivel individual como poblacional. Actualmente, la Dieta Mediterránea se considera el modelo de alimentación más saludable. Los resultados de los meta-análisis más recientes, así como los basados en amplios estudios europeos como el seguimiento de las cohortes EPIC de España, Grecia y Holanda, los estudios SUN, HALE, Moli-sani, ATTICA, Medi-Rivage, y Swedeen y Danish cohorts, así como los observados en otros estudios realizados en los Estados Unidos (el NIH-AARP Diet and Health Study, el Nurses' Health Study y Multi Ethnic Study of Atherosclerosis - MESA) o Australia (Melburne Collaborative Cohort Study), entre otros, sugieren que una mayor adherencia a la Dieta Mediterránea tradicional se asocia a una menor mortalidad tanto global, como coronaria. También existen evidencias epidemiológicas que indican que la Dieta Mediterránea tradicional aumenta la longevidad y reduce el riesgo de deterioro cognitivo, enfermedad de Alzheimer y otros trastornos degenerativos.

Hasta el momento, un ensayo clínico con un modelo de Dieta Mediterránea (enriquecida con ácido alfa-linolénico y poco aceite de oliva), el Lyon Diet Heart Study, concluyó que la Dieta Mediterránea se asocia a una marcada reducción en la incidencia de complicaciones cardiovasculares en pacientes que ya han sufrido un infarto de miocardio. Recientemente, se han publicado los resultados del ensayo PREDIMED I en el que se ha demostrado con el mayor grado de evidencia científica que una Dieta Mediterránea Tradicional, suplementada con aceite de oliva virgen extra y frutos secos, reduce en un 30% el riesgo de sufrir complicaciones cardiovasculares mayores (infarto de miocardio, accidente vascular cerebral y muerte de causa cardiovascular) en sujetos con alto riesgo vascular, comparado con un grupo control al que se le recomendó el seguimiento de una dieta baja en todo tipo de grasa.

Objetivo General:

Demostrar los efectos de los alimentos y nutrientes en la prevención y tratamiento de las enfermedades, así como los mecanismos responsables de sus efectos sobre la salud, para realizar recomendaciones a los pacientes y población en general, e investigar sobre las estrategias que permitan lograr la adherencia a dichas recomendaciones.

Subprogramas Coordinados:

Este programa consta de 4 Subprogramas:

1. Efectos de una dieta mediterránea hipocalórica, actividad física y terapia conductual sobre la enfermedad cardiovascular: Estudio PREDIMED plus.
2. Estudio PREDIMED I y proyecto SUN.
3. Genética, nutrición y obesidad.
4. Traslación a la práctica clínica y la sociedad.

Grupos Participantes: Estruch, Salas-Salvadó, Martínez-González, Fitó, Ros, Corella, Fiol, Lapetra, Gómez-Gracia, Serra-Majem, Pinto, Arós, Ruiz-Gutiérrez, Tur, Lamuela, Fernández-Aranda, Tinahones, López-Miranda, Martínez A, Sáez, Botella, Portillo, Fernández del Real, Argente, Lamuela, Botella, y Lasunción.

2.1.1 Estudio de los efectos de una Dieta Mediterránea hipocalórica con promoción de la actividad física y terapia conductual sobre la enfermedad cardiovascular. ESTUDIO PREDIMED PLUS

En el siglo XXI la epidemia de sobrepeso y obesidad está creciendo alarmantemente. En España la prevalencia de obesidad abdominal en adultos supera el 35%, y más del 60% de la población adulta presenta sobrepeso u obesidad. Además, las consecuencias a medio-largo plazo sobre el riesgo vascular y otras causas de muerte y enfermedad pueden ser catastróficas. Resulta, pues, urgente y prioritario dar respuestas y soluciones basadas en la mejor evidencia científica posible.

Los mejores estudios observacionales han constatado que la mortalidad por cualquier causa crece progresivamente al aumentar la adiposidad y que este riesgo es especialmente elevado para la mortalidad cardiovascular. No obstante, esta relación entre adiposidad y mortalidad cardiovascular ha sido recientemente objeto de controversia, especialmente en individuos de edad avanzada, por lo que se necesita disponer de estudios experimentales que puedan demostrar si una pérdida intencional

y mantenida de peso conlleva una disminución en la mortalidad cardiovascular y una menor incidencia de enfermedad cardiovascular (ECV).

Con este objetivo se ha diseñado el estudio multicéntrico PREDIMED-PLUS (<http://www.predimed.es/predimedplus>), cuya finalidad es la de valorar la efectividad y seguridad de una herramienta que permita mitigar la excesiva mortalidad y morbilidad cardiovascular entre las personas con sobrepeso y obesidad. El objetivo principal es determinar el efecto sobre la mortalidad cardiovascular de una intervención intensiva de pérdida de peso basada en un patrón de Dieta Mediterránea hipocalórica, actividad física y terapia conductual versus consejos sobre dieta también de tipo mediterráneo en el contexto de cuidados sanitarios habituales ("usual care"). Nuestra hipótesis es que una intervención intensiva sobre el estilo de vida dirigida a la pérdida de peso y fundamentada en el patrón de Dieta Mediterránea tradicional es una aproximación sostenible a largo plazo para la pérdida de peso en adultos con sobrepeso y obesidad y que los cambios en estilos de vida alcanzados ejercerán un efecto beneficioso sobre la morbimortalidad cardiovascular. También interesan los mecanismos mediante los cuales la Dieta Mediterránea ejerce este supuesto efecto protector. Así, pues, la presente propuesta proporcionará las evidencias necesarias para poder efectuar recomendaciones de salud pública para atajar el exceso de morbilidad y mortalidad que conllevan el sobrepeso y la obesidad.

Objetivo Principal:

Evaluar el efecto de una intervención intensiva que incluya una Dieta Mediterránea hipocalórica, un programa de promoción de la actividad física y una terapia conductual en sujetos con sobrepeso u obesidad, que reúnan, además, al menos tres criterios de síndrome metabólico, sobre: 1. Un agregado de complicaciones cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, accidente vascular cerebral y mortalidad cardiovascular). 2. Cambios a corto y largo plazo en el peso corporal y parámetros de medida de la adiposidad; y 3. Calidad de vida.

Objetivos Específicos:

A. Registro anual de las variables primarias y secundarias de los participantes incluidos.

B. Cambios en el peso corporal, perímetro de la cintura y parámetros de la adiposidad medidos por DEXA a los 6 meses, uno y dos años del inicio de la intervención.

C. Cambios en diferentes marcadores intermedios de riesgo cardiovascular (reversión del síndrome metabólico y sus componentes, resistencia a la insulina, presión y rigidez arteriales medidas por MAPA, perfil lipídico plasmático, proteína C reactiva y otros marcadores de inflamación) a los 6 meses, uno y dos años del inicio de la intervención.

D. Grado de reversión del síndrome metabólico.

F. El grado de adherencia a la intervención mediante cuestionarios semicuantitativos de frecuencia de consumo de alimentos y cuestionarios evaluando la adherencia a las dietas utilizadas y marcadores bioquímicos de consumo de alimentos clave a los 6 meses, uno y dos años del inicio de la intervención.

G. La calidad de vida y otros factores psicopatológicos a los 6 meses, uno y dos años del inicio de la intervención.

H. Los cambios en la medicación recibida para el control metabólico a los 6 meses, uno y dos años del inicio de la intervención.

F. Valoración de las siguientes variables: Mortalidad total; Angina de pecho; Cirugía de revascularización coronaria y/o angioplastia coronaria percutánea, y otras técnicas de revascularización por angina inestable; Insuficiencia cardíaca; Enfermedad arterial periférica; Nuevos casos de diabetes tipo 2 y/o complicaciones de diabetes; Cáncer; Cataratas; Enfermedad de Alzheimer y otras demencias; Enfermedad de Parkinson; Depresión unipolar; Fracturas osteoporóticas; Colelitiasis o colecistectomía; y Gota sintomática.

Hitos:

A.1. Formación de Dietistas encargadas de las intervenciones dietéticas. **Mes 12 y 24. Responsables:** Estruch, Salas-Salvadó, Martínez-González, Fitó, Ros, Corella, Fiol, Lapetra, Gómez-Gracia, Serra-Majem, Pinto, Arós, Ruiz-Gutiérrez, Tur, Lamuela, Fernández-Aranda, Tinahones, López-Miranda, Martínez A, Sáez, Botella, Portillo, Fernández del Real, Argente, Botella, y Lasunción.

A.2. Implementación del estudio. **Mes 12 y 24. Responsables:** Estruch, Salas-Salvadó, Martínez-González, Fitó, Ros, Corella, Fiol, Lapetra, Gómez-Gracia, Serra-Majem, Pinto, Arós, Ruiz-Gutiérrez, Tur, Lamuela, Fernández-Aranda, Tinahones, López-Miranda, Martínez A, Sáez, Botella, Portillo, Fernández del Real, Argente, Botella, y Lasunción.

A.3, B.1, C.1, D.1, E.1, F.1, G.1, H.1 y F.1. Registro y seguimiento de los participantes reclutados, con medidas anuales de grado de adherencia a la intervención, peso y parámetros de adiposidad, marcadores intermedios, grado de reversión del síndrome metabólico, calidad de vida y cambios en la medicación. **Mes 12, 24 y 36.**
Responsables: Estruch, Salas-Salvadó, Martínez-González, Fitó, Ros, Corella, Fiol, Lapetra, Gómez-Gracia, Serra-Majem, Pinto, Arós, Ruiz-Gutiérrez, Lamuela, Fernández-Aranda, Tinahones, López-Miranda, Martínez A, Sáez, Botella, Portillo, Fernández del Real, Argente, Tur, Botella, y Lasunción.

2.1.2. Estudio PREDIMED I y Proyecto SUN. Análisis de variables clínicas y de laboratorio.

En Diciembre del 2011 finalizó la ensayo PREDIMED I (Prevención con Dieta Mediterránea-I) que es el ensayo clínico de campo, aleatorizado de intervención dietética de mayor envergadura realizado hasta la actualidad en el que se ha demostrado con el mayor grado de evidencia científica que la Dieta Mediterránea tradicional, suplementada con aceite de oliva virgen extra o frutos secos reduce en un 30% el riesgo relativo de sufrir complicaciones cardiovasculares mayores (muerte de origen cardiovascular, infarto de miocardio y/o accidente vascular cerebral) en sujetos de alto riesgo vascular, comparado con una dieta baja en grasa. Como variables secundarias, se han valorado también los efectos de la Dieta Mediterránea sobre la mortalidad global e incidencia de insuficiencia cardiaca, diabetes, cáncer, deterioro cognitivo y otras enfermedades neuro-degenerativas (ver más información en <http://www.predimed.es>). En total se incluyeron 7.447 sujetos de alto riesgo vascular, a los que se les realizó una intervención dietética durante una media aproximada de 6 años. Actualmente, se sigue a los participantes como cohorte y se registran anualmente las complicaciones cardiovasculares aparecidas, así como el diagnóstico de otras enfermedades.

El proyecto SUN (Seguimiento de la Universidad de Navarra) es un estudio de cohorte que actualmente incluye a más de 20.000 participantes y que cada año se incrementa en unos 2.000 nuevos voluntarios. Cada dos años se recoge información sobre hábitos y estilo de vida.

Objetivo principal:

Estudiar los efectos de una dieta mediterránea sobre la incidencia de diferentes enfermedades degenerativas, así como los posibles mecanismos de los efectos protectores de la Dieta Mediterránea tradicional sobre la salud, y compararlos con los efectos del seguimiento de una dieta baja en todo tipo de grasa.

Objetivos específicos:

A. Comparar los efectos de las dietas PREDIMED sobre mortalidad general, incidencia de cáncer no cutáneo, obesidad y diabetes y/o sus complicaciones, insuficiencia cardiaca, cataratas y/o enfermedades neurodegenerativas.

B. Conocer los efectos de estas dietas sobre variables intermedias (peso corporal, adiposidad, presión arterial, perfil lipídico, estrés oxidativo, homocisteína, y marcadores de inflamación) relacionadas con la arteriosclerosis.

C. Estudiar el efecto de la dieta mediterránea enriquecida con aceite de oliva virgen ó frutos secos, sobre el deterioro cognitivo asociado con la edad.

D. Conocer los efectos de diferentes patrones dietéticos, alimentos y nutrientes sobre las variables primarias y secundarias, y sobre diferentes variables intermedias reseñadas.

Hitos:

A.1. Estudio de los efectos del consumo de bebidas alcohólicas (vino y cerveza) sobre la incidencia de enfermedad cardiovascular en el estudio PREDIMED. **Mes 12 y 24.**

Responsables: Estruch, Lamuela, Salas-Salvadó, Martínez-González, Fitó, Ros, Corella, Fiol, Lapetra, Gómez-Gracia, Serra-Majem, Pinto, Arós, Ruiz-Gutiérrez, Tur, Martínez A, Sáez, y Portillo.

A.2. Relación entre los marcadores sTweak y CD163 e incidencia de síndrome metabólico: Estudio caso-control. **Mes 24. Responsables:** Estruch, Salas-Salvadó, Martínez-González, Fitó, Ros, Corella, Fiol, Lapetra, Gómez-Gracia, Serra-Majem, Pinto, Arós, Ruiz-Gutiérrez, Tur, Lamuela, Martínez A, Sáez, y Portillo

A.3. Seguimiento anual de los 7447 participantes incluidos en estudio. Recogida anual de los eventos (variables primarias y secundarias), valoración por el Comité de

Eventos e introducción en la base de datos general. **Mes 12, 24 y 36. Responsables:** Estruch, Salas-Salvadó, Martínez-González, Fitó, Ros, Corella, Fiol, Lapetra, Gómez-Gracia, Serra-Majem, Pinto, Arós, Ruiz-Gutiérrez, Tur, Lamuela, Martínez A, Sáez, y Portillo.

B.1. Estudio de los efectos de la Dieta Mediterránea tradicional sobre los predictores de enfermedad cardiovascular. **Mes 24. Responsables:** Fitó, Estruch, Salas-Salvadó, Martínez-González, Ros, Corella, Fiol, Lapetra, Gómez-Gracia, Serra-Majem, Pinto, Arós, Ruiz-Gutiérrez, Tur, Lamuela, Martínez A, Sáez, y Portillo.

B.2. Averiguar la relación entre ingesta de fitatos e incidencia de enfermedad cardiovascular en el estudio PREDIMED I. **Mes 24. Responsables:** Fiol, Estruch, Lamuela, Salas-Salvadó, Martínez-González, Fitó, Ros, Corella, Lapetra, Gómez-Gracia, Serra-Majem, Pinto, Arós, Ruiz-Gutiérrez, Tur, Martínez A, Sáez, y Portillo.

B.3. Estudio de la prevención de la progresión de la calcificación cardiovascular en relación con la ingesta de fitato. **Mes 24. Responsables:** Fiol, Estruch, Lamuela, Salas-Salvadó, Martínez-González, Fitó, Ros, Corella, Lapetra, Gómez-Gracia, Serra-Majem, Pinto, Arós, Ruiz-Gutiérrez, Tur, Martínez A, Sáez, y Portillo.

B.4. Alteraciones menores del ECG y desarrollo de eventos coronarios en el estudio PREDIMED I. **Mes 24. Responsables:** Fiol, Arós, Estruch, Fitó, Corella, Lapetra, Salas-Salvadó, Ros, Pinto, Sáez, Lamuela, Martínez-González, Gómez-Gracia, Serra-Majem, Arós, Ruiz-Gutiérrez, Martínez A y Portillo.

B.5. Efectos de las tres Dietas PREDIMED sobre la calidad de vida. **Mes 24. Responsables:** Lapetra, Martínez-González, Salas-Salvadó, Ros, Estruch, Fitó, Corella, Fiol, Pinto, Sáez, Lamuela, Gómez-Gracia, Serra-Majem, Arós, Ruiz-Gutiérrez, Martínez A, Tur y Portillo.

B.6. Creación de una base de datos para correlacionar alteraciones electrocardiográficas con diferentes patrones de dieta. **Mes 24. Responsables:** Fiol, Arós, Serra-Majem, Estruch, Fitó, Corella, Lapetra, Salas-Salvadó, Ros, Pinto, Sáez, Lamuela, Martínez-González, Lapetra, Salas-Salvadó, Ros, Gómez-Gracia, Ruiz-Gutiérrez, Tur, Martínez A y Portillo.

B.7. Estudio de los efectos de la Dieta Mediterránea sobre la esteatosis hepática. **Mes 24. Responsables:** Pinto, Sáez, Lamuela, Estruch, Fiol, Fitó, Corella, Martínez-

González, Lapetra, Salas-Salvadó, Ros, Gómez-Gracia, Serra-Majem, Arós, Ruiz-Gutiérrez, Tur, Martínez A y Portillo.

B.8. Efectos de la Dieta Mediterránea sobre la homocisteína y hormonas relacionadas.

Mes 24. Responsables: Pinto, Estruch, Fiol, Fitó, Corella, Martínez-González, Lapetra, Salas-Salvadó, Ros, Gómez-Gracia, Serra-Majem, Arós, Ruiz-Gutiérrez, Martínez A, Portillo, Tur, Sáez y Lamuela.

B.9. Estudio de la relación entre índice glucémico y carga glucémica de la dieta y eventos cardiovasculares, mortalidad global, depresión, obesidad y otros factores de riesgo vascular en el estudio PREDIMED I. **Mes 24. Responsables:** Serra-Majem, Martínez-González Pinto, Estruch, Fiol, Fitó, Corella, Lapetra, Salas-Salvadó, Ros, Gómez-Gracia, Arós, Ruiz-Gutiérrez, Martínez A, Portillo, Tur, Sáez y Lamuela.,

C.1. Estudio de la relación entre la dieta habitual y la integridad cerebral evaluada por resonancia magnética estructural y funcional. **Meses 12 y 24. Responsable:** Ros.

C.2. Asociación entre la adherencia a la dieta mediterránea con el patrón alimentario habitual y el deterioro cognitivo asociado con la edad. **Mes 24. Responsables:** Ros y Estruch.

C.3. Estudio de una dieta enriquecida en nueces comparada con una dieta control durante 2 años sobre el deterioro cognitivo y la degeneración macular asociados a la edad (Estudio WAHA). **Mes 24. Responsable:** Ros.

D.1. Estudio de la relación entre hábitos de vida (patrón dietético, actividad física, horas de trabajo y calidad de vida), consumo de determinados alimentos (frutos secos, fritos, comida rápida, pan, bollería comercial, refrescos) y riesgo de diabetes, hipertensión, síndrome metabólico y función cognitiva en el proyecto SUN. **Meses 12 y 24. Responsable:** Martínez-González y Serra-Majem.

D.2. Estudio de los efectos del consumo de alimentos ricos en polifenoles sobre los eventos cardiovasculares y mortalidad total en la cohorte PREDIMED. **Mes 24. Responsables:** Lamuela, Estruch, Salas-Salvadó, Martínez-González, Fitó, Ros, Corella, Fiol, Lapetra, Gómez-Gracia, Serra-Majem, Pinto, Arós, Ruiz-Gutiérrez, Tur, Lamuela, Martínez A, Sáez, y Portillo.

D.3. Estudio de los efectos de las dietas PREDIMED sobre la presión arterial tras un año de intervención y su relación con el consumo dietético de polifenoles. **Mes 24.**

Responsables: Lamuela, Tur, Estruch, Salas-Salvadó, Martínez-González, Fitó, Ros, Corella, Fiol, Lapetra, Gómez-Gracia, Serra-Majem, Pinto, Arós, Ruiz-Gutiérrez, Martínez A, Sáez, y Portillo.

D.4. Modificación del metabolismo oxidativo en pacientes hipertensos y su relación con el consumo de polifenoles. **Mes 24. Responsables:** Sáez, Lamuela, Estruch, Fiol, Fitó, Corella, Martínez-González, Lapetra, Salas-Salvadó, Ros, Gómez-Gracia, Serra-Majem, Pinto, Arós, Ruiz-Gutiérrez, Martínez A, Tur y Portillo.

D.5. Efectos del consumo de fruta y verdura, fibra dietética, azúcares añadidos, calcio dietético y suplementos de calcio sobre la incidencia de enfermedad cardiovascular y mortalidad global en el estudio PREDIMED. **Mes 24. Responsable:** Martínez-González, Serra-Majem, Estruch, Lamuela, Salas-Salvadó, Fitó, Ros, Corella, Fiol, Lapetra, Gómez-Gracia, Pinto, Arós, Ruiz-Gutiérrez, Tur, Martínez A, Sáez, Tur, y Portillo.

2.1.3 Genética, Nutrición y Obesidad.

Cada día se concede más relevancia a la interacción entre la susceptibilidad genética y los diversos factores ambientales (no genéticos) en la etiología de la obesidad y sus principales problemas de salud relacionados con la misma. De entre todos los factores ambientales que pueden interactuar con el genoma, la dieta es uno de los más relevantes, por ello se presta particular atención al estudio de las interacciones gen-dieta determinando los distintos fenotipos intermedios de obesidad y de enfermedades relacionadas con la misma entre las que destacamos las enfermedades cardiovasculares, diabetes, síndrome metabólico, hipertensión, alteraciones del metabolismo lipídico, algunos tipos de cáncer, glaucoma y otras patologías oculares.

Este estudio de la dieta tiene que realizarse con una estrategia multinivel, considerando tanto patrones de dieta en su conjunto, entre los que tiene especial relevancia el patrón de dieta mediterránea, como considerando aportes de macronutrientes o micronutrientes específicos, bien sea en estudios observacionales o en estudios de intervención con patrones dietéticos o con alimentos específicos (dieta mediterránea, dieta baja en grasas, aceite de oliva, frutos secos, vino tinto y otros tipos

de bebidas alcohólicas, consumo de tomate y otras hortalizas, consumo de pescado, consumo de café y chocolate, etc.) para testar hipótesis de interacciones gen-dieta concretas.

El estudio de la susceptibilidad genética debe ser abordado desde distintas aproximaciones:

1. El genotipado de polimorfismos concretos (arrays de genotipado de genoma completo y genome-wide association study (GWAs) en genes candidatos para la replicación de resultados y estudio de las interacciones gen-ambiente en poblaciones concretas.
2. La elección de genes candidatos de los que todavía no se conocen variantes que puedan estar asociadas a obesidad o enfermedades relacionadas y describir por primera vez sus asociaciones e interacciones gen-ambiente.
3. El “ancestro genético” y cómo estas variables de ancestro genético pueden asociarse con distintos fenotipos de obesidad.
4. Técnicas del estudio de la expresión a partir del RNA de genes de interés en distintos tejidos, fundamentalmente en sangre o saliva ya que son las muestras que pueden obtenerse de manera más fácil en los estudios epidemiológicos en humanos. Estos análisis de expresión se pueden realizar partiendo del transcriptoma completo o realizando la selección de genes candidatos concretos.

Todas estas técnicas se complementan con los últimos avances en epigenómica dirigidos al estudio de las principales modificaciones epigenómicas que pueden ser de interés en distintas enfermedades y en el estudio de su modulación por la dieta como es el caso de las metilaciones en genes candidatos o en el genoma completo, estudio de los microRNAs, etc.

Objetivo Principal:

Conocer las principales variantes genéticas asociadas a la obesidad y fenotipos relacionados en distintos grupos de población española compararlas con poblaciones de otros países utilizando distintas técnicas de análisis genético y estudiar la modulación de estas asociaciones a través del estudio de la interacción con los principales factores ambientales.

Objetivos Específicos:

A. Estudiar la asociación de distintas variantes en el genoma (SNPs, CNV, marcadores de ancestro genético, y otras variaciones obtenidas mediante secuenciación directa), a través de distintas técnicas entre las que se incluyen el genotipado masivo de genoma completo y subsiguiente GWAs, con obesidad y otras medidas antropométricas (peso, perímetro de la cintura, talla, y distribución de la grasa corporal) y marcadores bioquímicos relacionados con obesidad (concentraciones de adipocitoquinas plasmáticas, ácidos grasos, etc.) tanto en población general española como en población de alto riesgo cardiovascular, obesos mórbidos y poblaciones de otros países.

B. Estudiar la asociación de distintas variantes en el genoma con fenotipos intermedios y enfermedades relacionadas con la obesidad (alteraciones del metabolismo lipídico, hipertensión, diabetes, síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares, glaucoma y otras patologías oculares, algunos tipos de cáncer, depresión, etc.), tanto en población general española como en población de alto riesgo cardiovascular, obesos mórbidos y poblaciones de otros países.

C. Estudiar de las interacciones gen-dieta y otras interacciones gen-ambiente (ejercicio, consumo de tabaco, alcohol, nivel de estudios, estrés, hábitos de sueño, etc.), entre las principales variaciones genéticas seleccionadas y la obesidad y parámetros antropométricos, así como con los distintos fenotipos relacionados con la obesidad (marcadores bioquímicos en distintas muestras biológicas, diabetes, dislipemias, hipertensión, síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares, glaucoma y otras patologías oculares, algunos tipos de cáncer, depresión) a través de distintos tipos de estudios epidemiológicos incluyendo tanto estudios observacionales como estudios de intervención con patrones de dieta o con alimentos específicos (aceite de oliva, frutos secos, bebidas con alcohol, consumo de tomate, etc.), tanto en población española como en poblaciones de otros países.

D. Analizar la influencia de la obesidad y otros parámetros antropométricos en el efecto de determinados polimorfismos genéticos asociados con distintos fenotipos intermedios y finales de enfermedades relacionadas con la obesidad (diabetes, dislipemias, síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular, hipertensión, glaucoma, etc.) aumentando o disminuyendo el riesgo de estas enfermedades en personas genéticamente más susceptibles.

E. Estudiar la influencia de la dieta y de otras variables ambientales en la expresión de genes asociados a la obesidad y a otras enfermedades relacionadas (diabetes, dislipemias, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, glaucoma, etc.), tanto a través de estudios de transcriptoma completo como a través de la elección de genes candidatos. Estos estudios se realizarán a través de distintos diseños observacionales o de intervención con alimentos seleccionados. También se estudiarán los factores epigenómicos, analizando cambios en la metilación tras intervenciones dietéticas, así como la influencia de microRNAs en la regulación de estos procesos.

Hitos:

A.1. Asociación entre los principales genes de obesidad a través de una “score combinada” y los parámetros antropométricos en el estudio PREDIMED. **Mes 12 y 24. Responsables:** Corella, Estruch, Ros, Fitó, Fiol, Lapetra, Salas-Salvadó, Martínez-González, Gómez-Gracia, Serra-Majem, Lamuela, Pinto, Arós, Ruiz-Gutiérrez, Martínez A, Sáez y Portillo.

B.1. Nutrigenética del glaucoma estudiando varios polimorfismos en genes de la vitamina E, vitamina C, glutathion peoxidasa, las concentraciones de estos parámetros y riesgo de glaucoma en población española. **Mes 24. Responsable:** Corella.

B.2. Asociación entre los principales genes asociados a fenotipos relacionados con la obesidad a través de una “score combinada” con el riesgo de diabetes, concentraciones plasmáticas de lípidos, riesgo cardiovascular, etc. en el estudio PREDIMED. **Mes 24 y 36. Responsables:** Corella, Estruch, Ros, Fitó, Fiol, Lapetra, Salas-Salvadó, Martínez-González, Gómez-Gracia, Serra-Majem, Lamuela, Pinto, Arós, Ruiz-Gutiérrez, Martínez A, Sáez y Portillo.

C.1. Interacciones gen-dieta de 32 polimorfismos genéticos relacionados con las concentraciones plasmáticas de lípidos en 3000 participantes del estudio PREDIMED. **Mes 24. Responsables:** Corella, Estruch, Ros, Fitó, Fiol, Lapetra, Salas-Salvadó, Martínez-González, Gómez-Gracia, Serra-Majem, Lamuela, Pinto, Arós, Ruiz-Gutiérrez, Martínez A, Sáez y Portillo.

C.2. Influencia de la dieta mediterránea en la modulación de los efectos del gen TCF7L2 en el riesgo de eventos cardiovasculares. **Mes 24. Responsables:** Corella, Estruch, Ros, Fitó, Fiol, Lapetra, Salas-Salvadó, Martínez-González, Gómez-Gracia, Serra-Majem, Lamuela, Pinto, Arós, Ruiz-Gutiérrez, Martínez A, Sáez y Portillo.

C.3. Asociación del gen ChREBP (carbohydrate responsive element-binding protein) con concentraciones de triglicéridos y su interacción con la dieta mediterránea en el riesgo de enfermedad cardiovascular. **Mes 24. Responsables:** Corella, Estruch, Ros, Fitó, Fiol, Lapetra, Salas-Salvadó, Martínez-González, Gómez-Gracia, Serra-Majem, Lamuela, Pinto, Arós, Ruiz-Gutiérrez, Martínez A, Sáez y Portillo.

D.1. Influencia de la obesidad en el efecto de los polimorfismos más relevantes en metabolismo lipídico, diabetes, hipertensión, y enfermedad cardiovascular. **Mes 24. Responsable:** Corella.

E.1. Epigenética de los componentes de la dieta mediterránea en la expresión de distintos genes y regulación por microRNAs. **Mes 24. Responsables:** Salas-Salvadó, Corella. Fitó y Estruch.

E.2. Relación de la exposición a contaminantes ambientales obesogénicos en la dieta y determinación de polimorfismos relacionados con esta patología. **Mes: 24. Responsables:** Serra Majem.

2.1.4 Traslación a la práctica clínica y la sociedad

El resultado final de los proyectos de investigación es el retorno del conocimiento a la práctica clínica y a la sociedad. En el programa de nutrición se va a desarrollar un programa de ensayos clínicos para conocer más profundamente los efectos de las diferentes dietas, alimentos y nutrientes sobre la salud, la participación en la elaboración de guías clínicas por parte de las diferentes sociedades científicas y finalmente la creación de una Spin-off con los conocimientos del ensayo PREDIMED, que permita también la explotación económica de los resultados obtenidos en otros proyectos.

Muchas recomendaciones dietéticas se basan en datos obtenidos en estudios de cohortes o series de casos, por lo que el grado de evidencia de los datos obtenidos es intermedio. En esta situación, conocer los mecanismos de acción de las diferentes dietas y nutrientes en base a estudios aleatorizados de intervención nutricional ayuda a dar plausibilidad a las conclusiones obtenidas en los estudios epidemiológicos y facilita poder establecer recomendaciones a la población con un claro componente económico para la industria.

Objetivo Principal:

A través de la Spin-off conocer los mecanismos protectores de los distintos patrones dietéticos, alimentos y nutrientes sobre los diferentes órganos y sistemas del organismo para dar plausibilidad a las recomendaciones dietéticas, tanto aquellas basadas en estudios de cohortes como las derivadas de los resultados de ensayos aleatorizados de intervención que valoren variables de interés para la salud.

Objetivos Específicos:

A. Evaluar la utilidad (capacidad predictiva para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular) de nuevos marcadores, solos o en combinación, para la predicción del riesgo cardiovascular en una población de alto riesgo y su modulación por la Dieta Mediterránea, en individuos con alto riesgo cardiovascular.

B. Evaluar los efectos de diferentes alimentos y nutrientes sobre el peso corporal, parámetros de adiposidad, metabolismo glucídico y lipídico, estrés oxidativo, y biomarcadores de inflamación relacionados con la arteriosclerosis y otras enfermedades y disfunciones en humanos y en animales de experimentación.

Hitos:

A.1. Seleccionar una combinación de marcadores candidatos y testarlos en un estudio de cohorte con 2500 individuos para conocer si existe una combinación de marcadores “no clásicos” capaces de aumentar la predicción del riesgo de eventos en la población de alto riesgo cardiovascular. **Mes 12, 24 y 36. Responsables:** Fitó, Estruch, Ros, Fiol, Lapetra, Salas-Salvadó, Corella Fiol, Arós, Serra-Majem, Pintó, Sáez, Lamuela, Martínez-González, Lapetra, Salas-Salvadó, Ros, Gómez-Gracia, Ruiz-Gutiérrez, Tur, Martínez A y Portillo.

A.2. Evolución de escalas de predicción del riesgo cardiovascular (Framingham, SCORE y REGICOR) y definiciones clásicas de síndrome metabólico tras una intervención con dieta mediterránea **Mes 12, 24 y 36. Responsables:** Fitó, Corella, Lapetra, Salas-Salvadó, Ros, Fiol, Arós, Serra-Majem, Estruch, Pintó, Sáez, Lamuela, Martínez-González, Lapetra, Salas-Salvadó, Ros, Gómez-Gracia, Ruiz-Gutiérrez, Tur, Martínez A y Portillo.

B.1. Efecto de diferentes alimentos con distinta capacidad saciante sobre la microbiota intestinal y el peso corporal. **Mes 12 y 24. Responsable:** Salas-Salvadó.

B.2. Estudio del efecto cerveza con y sin alcohol, efecto tomate y los subproductos en la presión arterial y biomarcadores de oxidación e inflamación. **Mes 12 y 24. Responsables:** Estruch, Lamuela.

B.3. Estudio de los efectos de componentes bioactivos de los alimentos en el metabolismo de los lípidos y los hidratos de carbono en modelos animales. Mecanismos nutrigenómicos y epigenéticos. **Mes 12 y 24. Responsable:** Portillo.

B.4. Averiguar los efectos del consumo de tomate y otros alimentos sobre los factores de riesgo vascular (presión arterial, perfil lipídico y marcadores de inflamación) relacionados con la arteriosclerosis. **Mes 12, 24 y 36. Responsables:** Lamuela, Estruch, Fitó, Corella, Ros, Lapetra, de la Osada, Salas-Salvadó, Lasunción.

B.5. Estudio de los efectos de vino y cerveza sobre los factores de riesgo vascular en el estudio PREDIMED y en estudios de intervención a corto plazo sobre los factores de riesgo vascular. **Mes 24. Responsables:** Estruch, Salas-Salvadó, Fiol, Arós, Serra-Majem, Fitó, Corella, Lapetra, Ros, Pintó, Sáez, Lamuela, Martínez-González, Gómez-Gracia, Ruiz-Gutiérrez, Tur, Martínez A y Portillo.

B.6. Averiguar el efecto de una dieta mediterránea sobre el metabolismo del colesterol, aterogeneidad de las partículas de LDL-colesterol, actividad de los receptores de la LDL, estrés oxidativo, determinación del índice omega-3 en membrana de eritrocitos y actividad SCD1 y NADPH oxidasa de los neutrófilos circulantes. **Mes 24. Responsables:** Ros, Lasunción, Fitó, Estruch, Ros, Fiol, Lapetra, Salas-Salvadó y Corella.

B.7. Efecto de la carga glicémica de la dieta sobre el peso corporal, inflamación y función vascular – Estudio GLYNDIET. **Mes 24. Responsables:** Salas-Salvadó.

B.8. Estudiar los efectos de los frutos secos sobre peso corporal, parámetros de adiposidad, función endotelial, síndrome metabólico, metabolismo óseo, deterioro cognitivo y degeneración macular. **Mes 24. Responsables:** Ros, Salas-Salvadó.

B.9. Estudiar el efecto del aceite de oliva enriquecido con ácido oleanólico sobre la incidencia y consecuencias metabólicas de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con prediabetes. **Mes 24. Responsable:** Lapetra.

B.10. Estudio de la relación entre metabolismo del folato, homocisteinemia, gestación, función placentaria, desarrollo fetal y desarrollo cognitivo en la infancia. **Mes 24. Responsable:** Salas-Salvadó.

B.11. Efecto de los componente minoritarios del aceite de oliva en el desarrollo de la aterosclerosis y el hígado graso en modelos modificados genéticamente (ratón y rata) y técnicas de alto rendimiento en transcriptómica y proteómica. **Mes 24. Responsable:** de la Osada.

B.12. Efecto de antioxidantes de origen vegetal sobre la función endotelial en un modelo preclínico. **Mes 24 Responsable:** Estruch

B.13. Consumo de bebidas en España en función de diferentes características demográficas y de estilo de vida. **Mes 24. Responsable:** Salas-Salvadó.

B.14. Efecto del consumo de bebidas azucaradas y el desarrollo de diabetes mellitus Tipo 2 y obesidad. **Mes 24. Responsables:** Fiol, Estruch, Fitó, Corella, Lapetra, Salas-Salvadó, Ros, Fiol, Arós, Serra-Majem, Pintó, Sáez, Lamuela, Martínez-González, Lapetra, Salas-Salvadó, Ros, Gómez-Gracia, Ruiz-Gutiérrez, Tur, Martínez A y Portillo.

Recursos económicos:

Grupos Líderes	Financiación
RAMON ESTRUCH RIBA	70.100 €
DOLORES CORELLA PIQUER	80.100 €
EMILIO ROS RAHOLA	80.100 €
JORDI SALAS SALVADO	80.100 €
JOSE LAPETRA PERALTA	60.100 €
MIGUEL ANGEL MARTINEZ GONZALEZ	80.100 €
VALENTINA RUIZ GUTIERREZ	60.100 €

ROSA MARIA LAMUELA RAVENTOS	60.100 €
ENRIQUE GOMEZ GRACIA	40.100 €
JOSEP ANTONI TUR MARI	60.100 €
Total	671.000 €
Gastos coordinación	40.000 €
Total Programa	711.000 €

2.2. Adipobiología.

La obesidad se ha convertido en las últimas décadas en una de las principales causas de muerte y discapacidad amenazando, por tanto, muchos de los logros sanitarios alcanzados durante el pasado siglo. Cabe destacar que la obesidad se define como un exceso de grasa, y no de peso corporal. Por esta razón, resulta imprescindible analizar en profundidad el funcionamiento y los mecanismos de regulación del compartimento graso o “adipobiología”. Existen fundamentalmente dos tipos de tejido adiposo, el blanco y el pardo o marrón, que difieren en su origen celular y principal localización, así como en sus características moleculares, funcionales e implicaciones fisiopatológicas. Mientras que el tejido adiposo pardo participa principalmente en la termogénesis, el tejido adiposo blanco es el más abundante en adultos, constituyendo el mayor reservorio energético del organismo. Recientemente, se ha identificado un tejido adiposo con características intermedias entre el pardo y el blanco, al que se ha denominado “brite” (de la contracción de “brown” y “white”) o beige.

Objetivo General

Se considera al tejido adiposo como un órgano endocrino extraordinariamente activo. Por tanto, la comprensión de los mecanismos moleculares subyacentes a la regulación de la masa adiposa y del metabolismo constituye un elemento clave para profundizar en su funcionamiento y control, identificar posibles dianas terapéuticas y prevenir el desarrollo de obesidad.

Subprogramas Coordinados

Este programa consta de 3 Subprogramas:

1. Análisis de la expresión génica relacionada con el control ponderal y las comorbilidades asociadas a la obesidad. Identificación de los factores transcriptómicos implicados en la fisiología y fisiopatología del tejido adiposo.
2. Adipoproteómica: identificación de nuevas señales liberadas por el tejido adiposo implicadas en la regulación de la homeostasis energética y el desarrollo de comorbilidades.
3. Estudio de los procesos de proliferación y diferenciación adipocitaria. Análisis de sus mecanismos de regulación en tejido adiposo blanco y pardo, así como su posible manipulación con fines diagnósticos y terapéuticos.

Grupos participantes: Casanueva, Fernández-Real, Frühbeck, Lasunción, Diéguez, López-Miranda, Martínez-Hernández, Portillo, Tena-Sempere, Tinahones y Villarroya.

2.2.1. Análisis de la expresión génica relacionada con el control ponderal y las comorbilidades asociadas a la obesidad. Identificación de los factores transcriptómicos implicados en la fisiología y fisiopatología del tejido adiposo.

A pesar de los importantes avances realizados, nuestra comprensión de la biología del tejido adiposo, sus alteraciones en el estado obeso y cómo ello condiciona la aparición de las múltiples comorbilidades asociadas a la obesidad es limitada. El conocimiento de la relevancia del exceso de tejido adiposo en su conjunto o de las distintas células que lo integran, así como la distribución específica de la adiposidad (visceral frente a subcutánea), proporcionará claves diagnósticas y terapéuticas. Por otra parte, estudios clínicos y experimentales recientes señalan la importancia para el desarrollo de la obesidad y/o sus complicaciones de nuevos factores no identificados previamente, que requieren estudios moleculares y celulares que establezcan sus mecanismos de acción.

Objetivo Principal:

Evaluar en modelos pre-clínicos y clínicos (moleculares, celulares, animales y humanos) los factores transcriptómicos implicados en la biología del adipocito y del conjunto del tejido adiposo. Establecer la relación entre sus alteraciones y la obesidad, así como evaluar su susceptibilidad de ser reguladas por fármacos o nutrientes con potenciales objetivos terapéuticos.

Objetivos Específicos:

A) Establecer los patrones de expresión diferencial de los tejidos adiposos obtenidos en condiciones fisiológicas normales y alteraciones ponderales a fin de identificar nuevos genes y/o patrones génicos alterados, que permitan novedosos enfoques de intervención farmacológica y/o nutricional. Análisis de la composición corporal y del perfil de expresión diferencial dependiente del efecto de importantes comorbilidades asociadas tales como diabetes tipo 2.

B) Analizar y caracterizar el papel de proteínas de membrana y del citoesqueleto en la fisiopatología del tejido adiposo y las complicaciones asociadas a la obesidad.

C) Estudiar la cronobiología de las rutas lipogénicas en el tejido adiposo.

D) Analizar la susceptibilidad de regulación y/o modificación por nutrientes con potenciales objetivos terapéuticos de las alteraciones en las organelas del tejido adiposo involucradas en la patogenia del síndrome metabólico asociado a la obesidad.

Hitos:

A.1. Listado y diagrama comparativos, así como determinación del comportamiento "opuesto" frente al "común" en la expresión de genes y vías metabólicas para la comparación entre tejidos adiposos de obesos normoglucémicos respecto a los procedentes de obesos con intolerancia hidrocarbonada y diabéticos tipo 2, por una parte, y pacientes con lipodistrofias parciales adquiridas por otra. **Mes 24.**

Responsable: Frühbeck, Tena-Sempere, Tinahones, Villarroya.

B.1. Análisis de la expresión y caracterización de los mecanismos de acción y efectores de proteínas asociadas a organelas y gotas lipídicas en adipocitos; interacción de las mismas con el retículo endoplásmico y elementos del citoesqueleto en la regulación del metabolismo lipídico. **Mes 24. Responsable:** Tena-Sempere, Frühbeck.

C.1. Definición *in vitro* del patrón circadiano para las rutas lipogénicas en preadipocitos y adipocitos maduros, así como efecto del ciclo circadiano sobre el condicionamiento de la expansión del tejido graso en función de los hábitos nutricionales. **Mes 24. Responsable:** Fernández-Real, Portillo.

D.1. Efecto de diferentes modelos de dieta sobre la función adipocitaria, así como la expresión génica postprandial en pacientes con síndrome metabólico y obesidad, así como en modelos animales. **Mes 24. Responsable:** López-Miranda, Martínez, Portillo, Tinahones.

2.2.2. Adipoproteómica: identificación de nuevas señales liberadas por el tejido adiposo implicadas en la regulación de la homeostasis energética y el desarrollo de comorbilidades.

El tejido adiposo es capaz de sintetizar y secretar un gran número de proteínas gracias a su extraordinaria actividad auto-, para- y endocrina. Existen proteínas cuya producción por parte del tejido adiposo no ha sido documentada, desconociéndose sus efectos fisiopatológicos, su relación con el tipo y localización del depósito graso, así como su regulación. La aplicación de técnicas proteómicas supondrá el descubrimiento de nuevas proteínas propias del tejido adiposo en distintas localizaciones, y permitirá establecer su papel en la obesidad para un mejor conocimiento de los eventos responsables de la alteración de la regulación homeostática energética y su relación con las comorbilidades asociadas.

Objetivo Principal:

Estudiar nuevos sistemas de señales del sistema adiposo (adipoquinas) responsables de la desregulación de la homeostasis energética en la obesidad. Se investigan las diferencias del proteoma o el conjunto de proteínas expresadas por el tejido adiposo visceral y subcutáneo abdominal en animales y pacientes obesos frente a individuos que no exhiben alteraciones en el control de su peso corporal y en las enfermedades asociadas a la obesidad.

Objetivos Específicos:

A) Estudiar el perfil proteico (proteoma y secretoma) diferencial comparando los tejidos adiposos de muestras procedentes de modelos animales experimentales con diferentes estados nutricionales y situaciones patológicas, así como en humanos en distintas condiciones fisiopatológicas.

B) Identificar nuevas moléculas circulantes producidas por el tejido adiposo en relación con la inflamación e insulino-resistencia asociadas a la obesidad y determinar su posible uso terapéutico/diagnóstico en las comorbilidades de la obesidad.

Hitos:

A.1. Análisis diferencial del perfil proteico y/o de redes de proteínas de adipocitos maduros y de estroma vascular procedentes de tejido adiposo subcutáneo y visceral de individuos delgados sanos y obesos. **Mes 24. Responsable:** Casanueva, López-

B.1. Comparación del perfil proteico y/o de redes de proteínas del tejido adiposo de obesos metabólicamente obesos frente al de obesos metabólicamente sanos e identificación de factores relacionados con el desarrollo de comorbilidades. **Mes 24. Responsable:** Fernández-Real, Frühbeck, Tena-Sempere, Tinahones.

B.2. Análisis diferencial del perfil proteico y/o de redes de proteínas mitocondriales del tejido adiposo en condiciones normales y de obesidad. **Mes 24. Responsable:** López-Miranda, Tena-Sempere, Tinahones, Villarroya.

2.2.3. Estudio de los procesos de proliferación y diferenciación adipocitaria. Análisis de sus mecanismos de regulación en tejido adiposo blanco y pardo, así como su posible manipulación con fines diagnósticos y terapéuticos.

El desarrollo de la obesidad incluye una extensiva remodelación de factores moleculares responsables del incremento en número (hiperplasia) y del tamaño (hipertrofia) de las células adiposas. La hiperplasia del tejido adiposo hace referencia a ambos aspectos de la biología del adipocito, sea el precursor inmaduro (preadipocito) o su forma diferenciada (adipocito maduro), así como el proceso de diferenciación que transforma el preadipocito en adipocito (adipogénesis).

La relación entre hipertrofia e hiperplasia para la expansión del tejido adiposo, así como las diferencias existentes entre los distintos depósitos y procesos de apoptosis pueden contribuir o alterar el desarrollo de la obesidad y sus consecuencias. Numerosos factores regulan estos procesos. Los microRNAs (miRNAs), por ejemplo, constituyen una familia de fragmentos de RNA no codificante y secuencia altamente conservada responsable de la regulación post-transcripcional de hasta el 30% de los genes en mamíferos, incluida la expresión de factores asociados a la adipogénesis.

El adipocito blanco y el pardo difieren en su origen celular, así como en sus características moleculares, funcionales y los factores determinantes del fenotipo final, por lo que profundizar en sus vías de diferenciación puede ser importante en un futuro cercano para la mejora de la salud de la población.

Objetivo Principal:

Analizar los factores implicados en la proliferación y diferenciación del tejido adiposo en la obesidad estudiando la relación entre hipertrofia e hiperplasia en el contexto de expansión del tejido adiposo, así como las diferencias existentes entre los distintos depósitos que pueden contribuir o alterar el desarrollo de la obesidad y sus complicaciones asociadas. Por otra parte, distinguir las características que condicionan el fenotipo de adipocito blanco frente a pardo y beige, éste último más recientemente identificado, así como su participación en el control de la homeostasis energética profundizando en la biología de las células precursoras y, en la biología del adipocito maduro identificando posibles dianas moleculares para la regulación de la homeostasis energética y el control metabólico.

Objetivos Específicos:

A) Analizar los mecanismos mediadores de la apoptosis en el tejido adiposo y su relación con la funcionalidad del mismo.

B) Identificar mecanismos moleculares de control diferencial del fenotipo del adipocito marrón y beige respecto al blanco y las vías de control de los procesos biológicos de gasto energético, como potenciales herramientas para reducir la masa ponderal y minimizar la comorbilidad sistémica en la obesidad.

Hitos:

A.1. Determinación de los niveles de apoptosis en el tejido adiposo visceral y subcutáneo de los diferentes fenotipos de pacientes obesos y controles sanos. Estudio de la implicación de la actividad apoptótica en la regulación de la proliferación del tejido adiposo, así como del papel de la apoptosis en la diferenciación de las células progenitoras. **Mes 24. Responsable:** Tinahones.

B.1. Impacto de factores nutricionales y extractos vegetales sobre la mitocondriogénesis y el metabolismo lipídico y energético en adipocitos blancos. **Mes 24 y 36. Responsable:** Palou, Portillo.

Recursos económicos:

Grupos Líderes	Financiación
GEMA FRÜHBECK MARTINEZ	70.100 €
JOSE MANUEL FERNANDEZ-REAL LEMOS	80.100 €
JOSE ALFREDO MARTINEZ HERNANDEZ	80.100 €
MARIA DEL PUY PORTILLO BAQUEDANO	60.100 €
MANUEL TENA SEMPERE	80.100 €
Total Grupo	370.500 €
Gastos coordinación	20.000 €
Total Programa	390.500 €

2.3 Complicaciones de la obesidad y Obesidad Infantil

La morbimortalidad asociada a la obesidad está ligada fundamentalmente a las enfermedades a las que se asocia. Un incremento en el riesgo cardiovascular en los sujetos obesos se ha comunicado repetidamente pero muchos de los mecanismos por lo que este hecho ocurre están por dilucidar. Ese incremento de riesgo cardiovascular está fundamentado principalmente por el incremento de otros factores de riesgo cardiovascular que se asocian a la obesidad (hipertensión, dislipemia, etc...) pero si la obesidad en sí es un factor de riesgo añadido es un tópico de actualidad y existen

opiniones contradictorias al respecto. El sedentarismo y determinados estilos de vida son también factores de riesgo bien reconocidos asociados a la obesidad y en la actualidad existe una notable preocupación por desarrollar estrategias que puedan modificar dichos estilos de vida. El cáncer es otra de la patología que se está vinculando a la morbilidad incrementada en los sujetos obesos, los mecanismos por los cuales esta asociación ocurre es un tema de actualidad. En estas enfermedades asociadas a la obesidad se están produciendo continuos avances que hacen que haya que actualizar las guías de práctica clínica, es ésta una tarea que provoca un retorno a la sociedad de la inversión que los estados realizan en investigación biosanitaria.

Objetivo General:

Estudiar las enfermedades asociadas a la obesidad que producen importante morbilidad en sujetos obesos y establecer guías de práctica clínica para el abordaje de estos pacientes.

Subprogramas Coordinados

Este programa consta de 5 Subprogramas:

1. Obesidad y riesgo cardiovascular
2. Obesidad, nutrición y cáncer.
3. Neurodegeneración y envejecimiento asociado a la obesidad
4. Guías de práctica clínica sobre el abordaje de las enfermedades asociadas a la obesidad.
5. Obesidad e infancia – adolescencia

Grupos participantes: Todos los grupos del CIBERObn

2.3.1. Obesidad y riesgo cardiovascular

En los últimos años la obesidad y sus consecuencias se han convertido en un importante problema de salud. Existe controversia en cuanto al impacto de la obesidad

en ausencia de otras patologías metabólicas asociadas sobre el pronóstico de los eventos clínicos de enfermedad cardiovascular (ECV). Sin embargo, se ha demostrado el impacto de la obesidad sobre las enfermedades cardiovasculares en pacientes con presencia de factores de riesgo cardiovascular. En efecto, existe una asociación con un aumento en el riesgo aterotrombótico, especialmente en pacientes con obesidad central.

En este subprograma se estudiarán cuatro factores importantes como son:

1. La importancia de los nutrientes como efecto biomodulador sobre múltiples mecanismos implicados en el desarrollo de la enfermedad, como la inflamación, la trombosis o el estrés oxidativo, cabe la posibilidad de que un cambio en el estilo de vida pueda amortiguar los mecanismos aterotrombóticos por procesos diferentes a la reducción de peso.
2. La alteración de la microbiota intestinal con el desarrollo de las enfermedades metabólicas, diabetes y obesidad. Desde el nacimiento el microbioma está implicado en la programación y control de muchas funciones fisiológicas, entre ellas contribuir de forma más eficiente a la digestión y absorción de determinados nutrientes.
3. El impacto del peso al nacer debido a que la obesidad es un proceso multifactorial, relacionado con alteraciones en diversos sistemas celulares. Los cambios que se observen en el nacimiento son debidos a factores fetales y genéticos ya que los ambientales aún no han iniciado su acción. La identificación temprana de marcadores de riesgo del desarrollo futuro de enfermedad ayudará a identificar aquellos sujetos en riesgo de desarrollar obesidad y factores de riesgo cardiometabólico.
4. El efecto del sedentarismo y determinados estilos de vida sobre la obesidad y el efecto de estrategias de intervención para modificar estos estilos de vida.

Objetivo Principal:

Identificar los mecanismos bioquímicos, celulares y moleculares mediante los que la obesidad, el tejido adiposo, los cambios metabólicos asociados a la obesidad y el estilo de vida regula la evolución de la aterotrombosis y la manifestación clínica de la enfermedad cardiovascular.

Objetivos Específicos:

A. Estudiar los efectos del estilo de vida (dieta y actividad física) en la señalización del tejido adiposo y la aterotrombosis. Definir las mejores opciones nutricionales para la prevención cardiovascular en enfermos obesos y de alto riesgo cardiovascular.

B. Analizar los efectos de la flora intestinal en animales y humanos con el fin de descubrir nuevos factores en la patogenia de la obesidad, la diabetes y la aterosclerosis. Estudiar el efecto de la nutrición sobre los cambios en el microbioma y la salud.

C. Estudio del impacto de la vida intrauterina en el desarrollo de obesidad y alteraciones metabólicas así como vasculares, tanto en su vertiente clínica como en las alteraciones moleculares que están asociadas a su desarrollo.

D. Impacto que los marcadores genéticos tienen en población general y en cohortes con alta prevalencia de obesidad así como pacientes con Trastorno de la Conducta Alimentaria (TCA), sobre todo pacientes con Trastorno por Atracón y sintomatología bulímica comórbida a la obesidad.

Hitos:

A.1. Obesidad mórbida y adaptación de los preadipocitos. **Mes 24 Responsable:** Tinahones

A.2. Determinar el efecto de diferentes modelos de dieta sobre la expresión de genes involucrados en el grado de desaturación de los ácidos grasos, resistencia a insulina y el grado de inflamación, en tejido adiposo de pacientes con síndrome metabólico. **Mes 24. Responsable:** López-Miranda

A.3. Proteómica diferencial en sujetos obesos con y sin enfermedad metabólica. **Mes 24. Responsable:** Tinahones, Tena, López-Miranda

A.4. Evaluación del efecto del sexo sobre la disfunción mitocondrial asociada a la obesidad inducida por la dieta y su relación con la expresión de la adipocina cardioprotectora adiponectina. **Mes 24. Responsable:** Fiol.

A.5. Analizar la capacidad del suero de pacientes obesos como aceptor de colesterol de los macrófagos y su relación con el riesgo cardiometabólico. **Mes 24. Responsable:** Lasunción.

A.6. Determinar el efecto del fenofibrato sobre la regulación de genes tras una sobrecarga grasa. **Mes 24. Responsable:** Tinahones.

A.7. Determinar la papel de la angiogénesis en la regulación de la expansión del tejido adiposo y su relación con las patologías metabólicas. **Mes 24. Responsable:** Tinahones.

B.1. Análisis de la relación entre microbiota y obesidad infantil. **Mes 24. Responsable:** Argente, Tinahones, Serra Majem.

C.1. Análisis del perfil proteómico y epigenético en células endoteliales y musculares lisas de cordón umbilical en niños con bajo peso al nacer y controles. **Mes 24. Responsable:** Lurbe, Serra Majem.

D.1. Identificación de marcadores tempranos de riesgo cardiometabólico en células sanguíneas (PBMC) y en plasma mediante metabolómica en población general. **Mes 24. Responsable:** Palou, Lurbe

2.3.2. Obesidad, nutrición y cáncer.

Los cánceres más frecuentes son mama, colón, pulmón, próstata y estómago, y la aparición de algunos de ellos se han relacionado con el seguimiento de determinados tipos de alimentación. Por otro lado uno de los aspectos menos conocidos por la población y por profesionales de la Sanidad, es la asociación de la obesidad con determinados tipos de neoplasias. Se pretende abordar el cáncer desde dos vertientes la primera mediante la nutrición para su prevención y la segunda mediante el diagnóstico y posteriormente el tratamiento.

En la primera línea, prevención del cáncer mediante la nutrición, se han encontrado varias evidencias científicas en estudios de cohorte donde se observa que el seguimiento de una dieta saludable (rica en frutas y legumbres) se asocia a un menor riesgo de cáncer colorrectal, mientras que una dieta rica en grasas saturadas y pobre en fibra parece incrementar el riesgo. Es más se encontró un efecto protector de consumo total de frutas frente al cáncer de pulmón. Por último, analizar las tasas de cáncer de mama en los distintos países europeos, se aprecia una incidencia menor en los países mediterráneos (España, Grecia y Portugal), que consumen una alimentación más rica en grasa, especialmente en ácidos grasos monoinsaturados

procedentes del aceite de oliva, comparado con los países del norte de Europa, lo que sugeriría que un consumo elevado de aceite de oliva podría disminuir el riesgo de cáncer de mama.

La segunda línea, diagnóstico del cáncer, se han descrito algunos estudios epidemiológicos que han demostrado una clara asociación entre obesidad y CCR. Asimismo, se ha puesto de manifiesto que los varones obesos presentan una mayor probabilidad de desarrollar cáncer de colon que las mujeres.

Factores epigenéticos, tal como la metilación de DNA, está probablemente involucrado en el desarrollo de la obesidad de manera que la reprogramación epigenética de la señalización de Wnt debe alterar también la obesidad modulando la adipogénesis.

Por otro lado, la obesidad como fuente de una intensa alteración metabólica, modifica los patrones fisiológicos de expresión génica de reguladores clave en múltiples tejidos, aumentando así el riesgo de aparición y desarrollo de distintos tipos de cáncer y empeorando en general su pronóstico. El tejido adiposo es un órgano con gran actividad que en la obesidad presenta un marcado incremento en el estado inflamatorio y prooxidativo. Estos factores proinflamatorios parecen mediar en las cascadas de señalización celular induciendo y manteniendo el fenotipo oncogénico de las células cancerosas.

Objetivo Principal:

Conocer los efectos de una dieta mediterránea rica en aceite de oliva virgen o frutos sobre la incidencia de nuevos cánceres en una población con alto riesgo vascular, comparado con una dieta baja en todo tipo de grasa y aumentar los datos epidemiológicos que demuestren la asociación obesidad-cáncer y clarificar el peso de la adiposidad en el pronóstico y la eficacia del tratamiento; dilucidar los mecanismos celulares y moleculares por los que el exceso de grasa incrementa la aparición de neoplasias; dilucidar si determinadas aproximaciones nutricionales pueden prevenir su aparición.

Objetivos específicos:

A. Comparación de los efectos de las tres intervenciones dietéticas del estudio PREDIMED sobre la incidencia de nuevos casos de cáncer de mama, colon, pulmón,

próstata, y gástrico diagnosticados durante el seguimiento de los 7.447 participantes incluidos del estudio.

B. Estudiar la obesidad y su relación con el cáncer de colon. Mecanismo molecular de la transcripción y factores epigenéticos. Dilucidar si determinadas aproximaciones nutricionales pueden prevenir la aparición de un fenotipo oncogénico o la promoción de una transformación tumoral. Papel de la pérdida de peso inducida por restricción calórica de la dieta y ejercicio físico.

C. Identificación de genes y/o patrones génicos alterados relacionados con el desarrollo de cáncer de colon en el contexto de obesidad e insulino-resistencia, que permitan novedosos enfoques de intervención farmacológica y/o nutricional. Análisis de marcadores circulantes con posible utilidad diagnóstica y de pronóstico.

D. Estudiar el papel de las señales metabólicas, inflamatorias y neuroendocrinas relacionadas con la obesidad en el desarrollo, pronóstico y tratamiento de tumores hormono-dependientes.

Hitos:

A.1. Valoración de los efectos de las tres dietas PREDIMED sobre la incidencia de nuevos cánceres diagnosticados durante el seguimiento anual de los 7.447 participantes. **Mes 12,24 y 36. Responsables:** Estruch, Fitó, Ros, Fiol, Lapetra, Salas-Salvadó, Corella y RETIC.

A.2. Valoración del papel de patrones dietéticos identificados a priori y a posteriori e incidencia y recurrencia de cáncer. **Mes 24. Responsable:** Fiol.

B.1. Exploración de los efectos preventivos de la pérdida de peso inducida por restricción calórica de la dieta y ejercicio físico sobre la susceptibilidad a la carcinogénesis evaluando factores promotores de cáncer (inflamación, estrés oxidativo, reparación del DNA y proliferación celular) en modelos animales de obesidad y en pacientes obesos sin patología oncológica. **Mes 24. Responsable:** Casanueva.

C.1. Determinar la relación existente entre los niveles de expresión génica y las concentraciones circulantes de marcadores tumorales, de inflamación y adipocinas emergentes. **Mes 24. Responsable:** Frühbeck

D.1. Caracterizar el impacto de la obesidad de inicio temprano y/o inducida por dieta alta en grasa en el desarrollo y evolución de lesiones pre-neoplásicas y neoplásicas en el epitelio de superficie ovárico, en un modelo pre-clínico de androgenización neonatal e identificar los mecanismos moleculares subyacentes (especialmente, alteraciones en rutas de señal de insulina y del estado energético celular como mTOR) **Mes 24. Responsable:** Tena-Sempere.

D.2. Análisis de factores cancerígenos periféricos en situaciones de desnutrición y comparación con marcadores obtenidos en situaciones de obesidad. **Mes 24. Responsable:** Fernández-Aranda, Tena-Sempere

D.3. Evaluar los efectos biológicos de señales metabólicas y neuroendocrinas en líneas celulares de cáncer de mama, especialmente sobre parámetros de relevancia clínica (grado de proliferación, apoptosis, etc.) e identificar posibles dianas moleculares de interés. **Mes 24. Responsable:** Tena- Sempere.

2.3.3. Envejecimiento y obesidad.

La senescencia celular esta posicionándose como un factor muy importante para explicar la disfunción de los diferentes tejidos. No existe una correlación lineal entre edad cronológica y senectud de los tejidos. En la obesidad y las complicaciones derivadas de la misma este factor está empezando a ser estudiado.

Cada vez hay más evidencia de que proteínas bien conocidas por su papel en el control del ciclo celular y la tumorigénesis, y que están frecuentemente alteradas en el cáncer, también están implicadas en la regulación del metabolismo y la homeostasis energética, y en particular en el desarrollo adipocitario. La proteína del retinoblastoma (pRb), por ejemplo, es un regulador crucial del ciclo celular y se requiere para la diferenciación terminal de los adipocitos, habiéndose descrito la interacción física y funcional de la pRb con factores de transcripción adipogénicos.

Otro ejemplo es la lactoferrina y delta-lactoferrina, con un importante rol en el control de ciclo celular, que presenta acción anti-cancerígena por diversas vías y a la vez participa en procesos de diferenciación celular y desarrollo en tejidos no tumorales (ej. en el desarrollo de la mucosa intestinal, en la involución de la glándula mamaria después de la lactancia y en la osteogénesis). Recientemente se ha descrito un efecto dual de la lactoferrina en la adipogénesis, anti-adipogénico en 3T3-L1 inhibiendo la

expansión clonal (posiblemente activando pRb y AMPK) y adipogénico en preadipocitos humanos, posiblemente a través de la ruta Akt.

Un tercer ejemplo lo ofrece la proteína p53, mejor conocida como proteína supresora tumoral, pero cuya activación en el tejido adiposo se ha relacionado recientemente con la inflamación en este tejido y la resistencia a la insulina a nivel sistémico.

Objetivo Principal:

Estudiar el papel de la senescencia celular en las enfermedades asociadas a la obesidad.

Objetivos específicos:

A. Dilucidar el papel de proteínas relacionadas con el ciclo celular y el envejecimiento celular sobre el control metabólico y el desarrollo de la obesidad.

Hitos:

A.1. Análisis del impacto de la silenciación de la pRb sobre respuestas a la insulina en hepatocitos y células musculares. **Mes 24. Responsable:** Palou.

A.2. Análisis de la implicación de la p107 y la p130 en 3T3-L1 y en adipocitos humanos para estudiar su posible papel en la adipogénesis. **Mes 24. Responsables:** Fernández-Real, Palou.

A.3. Influencia de p53 sobre la respuesta a diferentes dietas en relación a ingesta y gasto energético. **Mes 24. Responsables:** Diéguez.

2.3.4. Guías de práctica clínica sobre el abordaje de las enfermedades asociadas a la obesidad

En las últimas décadas ha surgido un gran interés mundial en el desarrollo de guías de práctica clínica (GPC) y en el movimiento de la medicina basada en evidencia. Las GPC se han convertido en una propuesta de los sistemas de salud para mejorar la calidad, disminuir la heterogeneidad de la atención médica y hacer más organizado y eficiente el manejo de los recursos.

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) son un conjunto de “recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a profesionales y pacientes a tomar decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada, y a seleccionar las opciones diagnósticas o terapéuticas más adecuadas a la hora de abordar un problema de salud o una condición clínica específica”.

El CIBERObn es un marco donde existe una masa crítica que permitirá la elaboración de estos instrumentos para reducir la variabilidad y mejorar la práctica clínica y en definitiva que la investigación tenga un retorno en la sociedad.

Objetivo Principal:

A. Elaborar guías de práctica clínica sobre el abordaje de las enfermedades asociadas en el paciente obeso.

Objetivos específicos:

A.1) Elaborar un guía sobre el abordaje de los factores de riesgo cardiovascular en el sujeto obeso.

A.2) Actualización de la Guía de Obesidad Infantil.

2.3.5. Obesidad e infancia – adolescencia.

El incremento de la prevalencia de la obesidad se asocia a un aumento del coste económico derivado del tratamiento de las enfermedades asociadas, representando en España alrededor del 7% del gasto sanitario en 2007. La obesidad desarrollada en la infancia y adolescencia suele persistir en el adulto, reduciendo las expectativas de vida, por lo que es necesaria la prevención desde la infancia.

Las obesidades infantiles constituyen un asunto prioritario de salud en la sociedad actual debido a su heterogeneidad etiológica, a sus comorbilidades per se y al hecho de que se convertirán en los adultos obesos del mañana.

Las líneas de investigación a desarrollar son:

Primera.- Abarca los aspectos más clínicos, auxológicos, de composición corporal en tejido graso, óseo y muscular y de niveles de adipocinas. Además, incluye la investigación del patrón de crecimiento prepuberal y puberal en niños y adolescentes

afectos de sobrepeso u obesidad, intentando esclarecer las posibles alteraciones en el inicio y desarrollo de la pubertad y sus eventuales complicaciones en la adquisición de los caracteres sexuales secundarios y la función sexual y reproductora. Se han recogido en torno a 1000 a niños y adolescentes, prepuberales y puberales, caucásicos y de raza hispana, resistentes a la insulina o no, con pérdida ponderal o no. Requieren seguimiento longitudinal todos los pacientes con pérdida ponderal.

Segunda.- Plantea una aproximación a las bases genéticas de la obesidad infantil, no solamente realizando el diagnóstico molecular de enfermedades monogénicas mediante el análisis de los potenciales genes implicados, sino del estudio de regiones de homocigosidad que permitan identificar nuevos genes involucrados, así como deleciones o duplicaciones. Se han diagnosticado algunas entidades sindrómicas –loci improntados mediante MLPA-, tres mutaciones en MC4R (dos de ellas nuevas, en las que se han efectuado estudios funcionales y ya hay un manuscrito enviado) y 5 SNPs descritos, dos familias con un mismo gen afecto en estudio detallado y 10 pacientes sobre 77 (13%) con variantes en número de copia (CNVs) no descritas en controles (8 duplicaciones y 2 deleciones), todas ellas heredadas. Se requiere su análisis en profundidad, al tiempo que estudiar una cohorte nueva de pacientes obesos.

Tercera.- Se apoya en estudios destinados a la identificación de nuevos marcadores séricos alterados en el comienzo de la obesidad, siendo necesario investigar el perfil de expresión proteómica en el tejido subcutáneo de pacientes afectos de obesidad mórbida. Se están analizando datos referentes a nuevos marcadores bioquímicos y estudios proteómicos.

Cuarta.- Conformar el tratamiento sólido de medidas terapéuticas en la obesidad mórbida, incluyendo preferentemente el empleo de la terapia conductual.

Quinta.- Enfatiza la importancia del desarrollo de un banco de datos y muestras de niños obesos.

Sexta y Séptima.- Se fundamentan en la identificación de nuevos mecanismos neuroendocrinos implicados en el desarrollo y cambios puberales en el metabolismo, así como en los mecanismos implicados en el desarrollo de la resistencia central a la insulina y leptina empleando modelos preclínicos.

En efecto, la pubertad está asociada con claros cambios metabólicos encontrándose implicadas distintas hormonas como la leptina y los esteroides sexuales, así como cambios estructurales en circuitos centrales que controlan el metabolismo. Además,

las comorbidades asociadas con la obesidad, como la diabetes mellitus tipo 2, pueden estar asociadas no sólo con la predisposición genética, sino también con el tiempo y grado de obesidad. El empleo de modelos animales permite una mejor comprensión de los factores centrales involucrados.

Objetivo Principal:

Desarrollar una investigación clínica y básica sobre obesidad infantil, incluyendo aspectos auxológicos y de composición corporal, bioquímicos, hormonales, metabólicos, puberales y de función reproductora y genéticos. Los estudios de proteómica en suero y tejido adiposo, así como los básicos, analizando el control neuroendocrino del metabolismo, al inicio y durante la pubertad son fundamentales para el correcto desarrollo.

Objetivos Específicos:

A. Determinar los aspectos clínicos, hormonales y auxológicos del crecimiento en el niño y adolescente obesos, cambios de masa grasa subcutánea-visceral, masa muscular y ósea, tanto al diagnóstico como tras pérdida ponderal, estudiando el efecto del sexo y etnia sobre estos factores.

B. Identificar genes y variantes genéticas asociadas a obesidad mórbida de inicio temprano.

C. Investigar nuevos marcadores bioquímicos y biológicos mediante estudios proteómicos en niños y adolescentes con obesidad.

D. Establecer un banco de datos y muestras de niños obesos. El banco de datos está establecido, disponiéndose de una seroteca, plasmateca y ADNteca en torno a 800 niños y adolescentes obesos en la actualidad.

E. Caracterizar los cambios puberales en la morfología y función de las células gliales hipotálamicas y los sistemas neuropeptidérgicos Kiss1/GPR54 y NKB/NK3 y la respuesta a la leptina tras alteraciones del estado nutricional en etapas tempranas del desarrollo.

F. Determinar la asociación temporal entre la aparición de inflamación central con la aparición de la resistencia central a la leptina e insulina, los cambios metabólicos sistémicos y la diabetes tipo 2 y los mecanismos involucrados.

Hitos:

A.1. Estudio de la evolución de las características del crecimiento prepuberal y maduración ósea en niños obesos comparado a niños no obesos, así como comparando niños obesos normoinsulinémicos e hiperinsulinémicos analizando si la pérdida de peso influencia el patrón de crecimiento en el niño obeso. **Mes 12, 24 y 36.**

Responsables: Argente, Frühbeck

A.2. Explorar las características de la maduración esquelética y la adquisición de masa ósea en niños y adolescentes afectos de obesidad, así como las particularidades de su medición mediante densitometría, respecto a controles y tras pérdida ponderal. **Mes 24. Responsable:** Argente.

A.3. Investigar la función y oxidación mitocondrial de ácidos grasos en el tejido adiposo de ratas obesas de ambos sexos y su relación con la regulación de la sensibilidad a la insulina mediada por adiponectina. **Mes 24. Responsables:** Argente, Fiol, Remesar.

B.1. Estudios epigenómicos con el fin de determinar los niveles globales de metilación genómica y la metilación diferencial en regiones reguladoras en una nueva cohorte de niños con obesidad mórbida temprana. **Mes 24. Responsables:** Argente.

B.2. Caracterización de los reordenamientos y alteraciones monogénicas o epigenéticas y estudios funcionales de los genes identificados en la primera cohorte de niños con obesidad mórbida temprana. **Mes 24. Responsables:** Argente.

B.3. Integración de la información clínica, metabólica, epidemiológica, genómica y epigenómica para establecer correlaciones entre los subtipos clínicos y endofenotipos y las regiones genómicas y genes para el asesoramiento genético. **Mes 24. Responsables:** Argente, Fernández-Real.

C.1. Evaluar la existencia de otras deficiencias nutricionales (hierro y proteína fijadora de retinol número 4) en niños y adolescentes afectos de obesidad y su relación con la intensidad de la misma y las alteraciones metabólicas presentes. **Mes 24. Responsable:** Argente

C.2. Caracterización de un perfil lipídico y proteómico diferencial en función del sexo y de la etnia. **Mes 24. Responsables:** Argente, Frühbeck.

D.1. Ampliar la seroteca y la ADNteca, tanto al diagnóstico como tras pérdida ponderal. Se realizará análisis de expresión génica diferencial a partir de la fracción

celular de la sangre recogida en tubos PAXgene. **Meses 12, 24, 36. Responsables:** Argente.

E.1. Establecer la participación de los sistemas hipotalámicos kisspeptina y NKB y sus reguladores neuroendocrinos en el control metabólico de la pubertad e implicaciones terapéuticas (sistemas kisspeptina y análogo Kp-10) en el hipogonadismo hipogonadotrópico en obesidad. **Mes 24. Responsables:** Argente, Tena-Sempere

E.2. Comprobar las alteraciones en los niveles circulantes de kisspeptinas al inicio de la pubertad y/o en situaciones de sobrepeso. **Mes 24. Responsables:** Argente, Tena-Sempere

F.1. Estudiar si los cambios en la ingesta y el peso corporal, así como el aumento de la resistencia insulínica, que progresa hasta la aparición de diabetes en los ratones deficientes en IRS2 se acompaña de un aumento del estrés oxidativo y el aumento de la muerte celular en el cerebro. **Mes 24. Responsables:** Argente.

Recursos económicos:

Grupos Líderes	Financiación
FRANCISCO TINAHONES MADUEÑO	80.100 €
JOSE LOPEZ MIRANDA	80.100 €
MIGUEL FIOL SALA	60.100 €
FERNANDO AROS BORAU	60.100 €
GUILLERMO SAEZ TORMO	40.100 €
XAVIER PINTO SALA	60.100 €
MIGUEL ANGEL LASUNCION RIPA	40.100 €
Total	420.700 €
Gastos coordinación	20.000 €
Total Programa	440.700 €

2.4 Neurocognición y Factores Ambientales-Biológicos.

A pesar de que la obesidad y los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) se estudian y tratan habitualmente como patologías independientes, diversos estudios epidemiológicos y traslacionales han identificado factores de riesgo y protectores,

comunes entre ambos trastornos, que incluyen desde rasgos de personalidad y factores ambientales compartidos hasta factores genéticos. Estos estudios sugieren la existencia de un solapamiento entre ambos tipos de trastornos, planteando la hipótesis de un continuum entre ambos. Esta hipótesis se ha visto confirmada por los resultados de estudios sobre comorbilidad psiquiátrica y genéticos familiares e investigaciones traslacionales, que analizan la asociación entre obesidad y TCA, y especialmente trastorno por atracón y síndromes bulímicos.

Hasta el momento, si bien se han encontrado aspectos comunes entre obesidad y TCA, tanto a nivel fenotípico (conducta de sobreingesta, preocupación excesiva por controlar el peso), como respecto a factores de riesgo ambientales (baja autoestima, locus de control externo, críticas relacionadas con el peso) y biológico-genéticos (BDNF, MC4R, FTO, ghrelina, ..), existen escasos estudios que analicen en detalle estos aspectos desde una vertiente multidimensional (factores ambientales, neuropsicológicos y biológicos), que permitan identificar endofenotipos comunes y/o analizar las interacciones existentes entre aspectos ambientales y biológicos.

Con este proyecto se pretende combinar, desde un punto de vista multidisciplinar, aspectos propios de la biología, las neurociencias y la psicología, en situaciones extremas de peso, partiendo de amplios postulados funcionales e integradores.

Objetivo General:

Identificar factores ambientales compartidos y no compartidos, asociados al funcionamiento neurocognitivo, así como sus interacciones con factores biológicos específicos (endocrinos y genéticos), en situaciones extremas de peso.

Subprogramas Coordinados

Este programa consta de dos Subprogramas:

1. Neurocognición, factores ambientales y factores endocrino-metabólico-genéticos en situaciones extremas de peso.
2. Neurocognición y análisis longitudinal en condiciones extremas de peso: estabilidad de endofenotipos específicos y su asociación con la respuesta al tratamiento.

Grupos participantes: Fernández-Aranda, Casanueva, Tinahones, Frühbeck, Fernández-Real, Fitó, Botella, Remesar, Serra-Majem, Pintó.

2.4.1. Neurocognición, factores ambientales y factores endocrino-metabólico-genéticos en situaciones extremas de peso.

Las tareas neurocognitivas, como las funciones sensoriales y la toma de decisiones, tienen un sustrato común en el cortex orbitofrontal. Si bien se ha evidenciado que tanto el sistema de recompensa-hedónico como el de percepción parecen estar relacionados con la conducta alimentaria, hasta el momento, no han sido estudiadas en profundidad las vulnerabilidades neurocognitivas y genéticas (tales como opioides y cannabinoides endógenos) en situaciones extremas de peso.

Por otra parte, y de forma indirectamente relacionada, estudios sobre neurodesarrollo (ciclo actividad-sueño) han demostrado la existencia de una asociación entre obesidad y otros trastornos alimentarios afines (ej. trastorno por atracón, night eating syndrome), en los que una corta duración del sueño se asocia a aumento del apetito, frecuencia de ingestas y aumento de peso.

Objetivo Principal:

Analizar alteraciones neurocognitivas, sensoriales y del neurodesarrollo en situaciones extremas de peso corporal y su interacción con factores ambientales y biológicos (endocrino-hormonales-genéticos).

Objetivos Específicos:

- A. Explorar las diferencias neuropsicológicas (funciones ejecutivas y atención), ambientales, sensoriales, psicopatológicas y del neurodesarrollo en situaciones extremas de peso (diferentes subtipos de TCA, obesidad con y sin TCA comórbido, al ser comparados con grupos de controles sanos).
- B. Identificar los patrones diferenciales de cambio de los niveles circulantes de factores endocrino-metabólicos y genéticos relacionados con el equilibrio energético en TCA y obesidad, en relación a grupos control.
- C. Explorar la interacción entre el funcionamiento endocrino-hormonal-genético (funcionamiento hormonal y cannabinoides endógenos en el metabolismo energético,

entre otros), cognitivo (rendimiento neuropsicológico), sensorial (sistema olfativo-sensorial), psicopatológico (depresión y psicopatología general), y la exposición a compuestos orgánicos persistentes (disruptores hormonales ambientales) en base al Índice de Masa Corporal (IMC), y determinación de endofenotipos asociados a la variabilidad del IMC y a la ingesta anormal de alimentos.

Hitos:

A.1) Ampliación y recogida total de muestras clínicas. Análisis comparativos de datos sobre aspectos psicopatológicos, emocionales, de neurocognición, medioambientales y de personalidad en Obesos, Trastornos de la alimentación afines y situaciones extremas de peso. Caracterización fenotípica en relación al IMC. **Mes 12, 24 y 36. Responsables:** Fernández-Aranda, Casanueva, Tinahones, Frühbeck, Fernández-Real, Fitó, Botella, Serra-Majem.

A.2) Análisis de datos sobre estado de ánimo, actividad y calidad de vida en sujetos en situaciones extremas de peso. **Mes 24 y 36. Responsables:** Fernández-Aranda, Tinahones, Casanueva, Frühbeck, Fernández-Real, Fitó, Botella, Remesar, Serra-Majem.

B.1) Caracterización de pacientes con situaciones extremas de peso, y con TCA afines, en base a parámetros endocrino-metabólicos-genéticos (sistema opioide, cannabinoides endógenos, hormonas y marcadores cardio-vasculares) y modelos integradores. **Mes 12, 24 y 36. Responsables:** Fernández-Aranda, Tinahones, Casanueva, Frühbeck, Fernández-Real, Fitó, Botella, Remesar, Pintó.

C.1) Análisis de la interacción entre factores ambientales-neurocognitivos y biológicos (vías funcionales endocrino-metabólicas-genéticas-ambientales) y modelos integradores. Determinación de endofenotipos y vulnerabilidades compartidas en sujetos con situaciones extremas de peso y patrones de ingesta anómalos. **Mes 24 y 36. Responsable:** Fernández-Aranda, Tinahones, Casanueva, Frühbeck, Fernández-Real, Fitó, Botella, Remesar, Pintó, Serra-Majem.

2.4.2 Neurocognición y análisis longitudinal en condiciones extremas de peso: estabilidad de endofenotipos específicos y su asociación con la respuesta al tratamiento.

Los grupos con trastornos de la conducta alimentaria a lo largo del tiempo comparten ciertos rasgos psicológicos/biológicos que sólo difieren en relación a la frecuencia o la severidad de estas características. Los mecanismos cerebrales subyacentes en las situaciones extremas de alimentación/peso (EWC) son similares a los que en última instancia resultan del consumo de drogas en la adicción. El consumo de estas es debido a sus propiedades gratificantes, que han sido relacionadas con aumentos en la actividad dopaminérgica en los circuitos de recompensa del cerebro.

Dentro del sistema de refuerzo cerebral, el córtex orbito frontal (COF) parece ser la región más estrechamente relacionada con el EWC. El COF provee información acerca de la magnitud del refuerzo, el esperado refuerzo, y la subjetiva utilidad del refuerzo a través de la representación del valor de un estímulo (en este caso la comida) y las correlaciones con lo agradable / desagradable de las características de olfato y gusto de este estímulo. Estos sistemas sensoriales proveen información sobre el valor hedónico y el contenido energético de dicho alimento antes de su consumo, y por ello puede contribuir a las expectativas incluidas en la anticipación del hambre y el placer y en la cantidad de alimentos a ser ingeridos.

Evaluaciones neuropsicológicas y clínicas de los sujetos con EWC por separado han confirmado su habilidad disminuida para inhibir las conducta y también el deterioro en la toma de decisiones medidos con instrumentos cognitivos específicos y la sensibilidad a la recompensa. Así mismo, existe una alta evidencia que apoya la participación de los endocannabinoides en los procesos apetitivos y de ingesta. Por otro lado, en trastornos mentales, diferentes estudios piloto han analizado los resultados en el funcionamiento neurocognitivo tras un tratamiento y han hallado que los pacientes mejoran en diferentes funciones neurocognitivas (principalmente del funcionamiento ejecutivo y la gestión de las emociones).

En situaciones extremas de peso, existen muy pocos estudios en la literatura. Los escasos estudios que existen, hacen referencia específicamente a la anorexia nerviosa, y apuntan a un resultado prometedor en incremento de la flexibilidad

cognitiva tras un tratamiento neurocognitivo específico. Hasta el momento, en ninguno de ellos se abordan situaciones extremas de peso, y los que consideran algunos trastornos presentan limitaciones metodológicas.

Objetivo Principal:

Analizar la estabilidad del funcionamiento neurocognitivo en condiciones extremas de peso (de la Anorexia nerviosa a la Obesidad), durante un tratamiento y analizar los posibles factores asociados a la respuesta terapéutica.

Objetivos Específicos:

A. Analizar posibles cambios en endofenotipos neurocognitivos (funciones ejecutivas y atención), del neurodesarrollo y sensoriales (sueño, olfato-gusto), en situaciones extremas de peso (de la Anorexia nerviosa a la Obesidad, pasando por trastornos alimentarios afines), tras un tratamiento habitual.

B. Identificar factores predictores de eficacia terapéutica, tanto clínicos, neuropsicológicos, de personalidad y endocrinológicos, en situaciones extremas de peso (de la Anorexia nerviosa a la Obesidad, pasando por trastornos alimentarios afines).

C. Explorar la eficacia de un tratamiento experimental de estimulación cognitiva (braintraining) en la modulación del funcionamiento neurocognitivo, en situaciones extremas de peso.

Hitos:

A.1. Recogida de muestras, evaluación y análisis comparativos de datos neurocognitivos, olfativo-sensoriales y del neurodesarrollo en muestras clínicas, con situaciones extremas de peso, a lo largo de un tratamiento. **Mes 24 y 36. Responsable:** Fernández-Aranda, Casanueva, Tinahones, Frühbeck, Fernández-Real, Fitó.

B.1. Análisis de predictores neurocognitivos, metabólicos y endocrinológicos, en situaciones extremas de peso (Anorexia nerviosa y Obesidad) tras un tratamiento. **Mes 24 y 36. Responsables:** Fernández-Aranda, Tinahones, Casanueva, Frühbeck, Fernández-Real, Fitó, Remesar, Pintó.

C.1. Análisis de eficacia de un tratamiento de *braintraining* en muestras clínicas con situaciones extremas de peso/alimentación, para la modulación de parámetros neurocognitivos. Estudios de casos-control. **Mes 24 y 36: Responsables:** Fernández-Aranda, Fitó, Casanueva.

Recursos económicos:

Grupos Líderes	Financiación
FERNANDO FERNANDEZ ARANDA	70.100 €
MONSERRAT FITO	70.100 €
LLUIS SERRA MAJEM	70.100 €
Total	210.300 €
Gastos coordinación	20.000 €
Total Programa	230.300 €

2.5 Nuevas Estrategias y Biomarcadores en la Prevención y Tratamiento de la Obesidad y Trastornos de la Alimentación.

El constante aumento de la obesidad en los países desarrollados revela que los enfoques clásicos dietético-nutricionales, farmacológicos y comportamentales aplicados durante décadas, han sido un fracaso, y especialmente ineficaces en el mantenimiento del peso perdido y en la prevención de la obesidad. La inmensa mayoría de los que pierden peso lo recuperan a los pocos años y mientras que ha sido recurrente la culpabilización de los pacientes (poca fuerza de voluntad y escasa disciplina), la realidad es que la evidencia se acumula sobre los mecanismos biológicos que contribuyen al control del peso corporal.

Entre estos mecanismos están los que favorecen el desarrollo del sobrepeso y ciertas formas de obesidad y sus complicaciones y, central en las hipótesis que nos ocupan, los factores que determinan respuestas diferentes, incluso individualizadas, determinantes o no de desajustes del sistema fisiológico de control del peso corporal

cuyo conocimiento nos lleva, a su vez, a considerar no la obesidad sino las obesidades, y numerosos trastornos de la alimentación relacionados, con factores específicos que los caracterizan, la mayoría aún sin resolver.

Se están desarrollando líneas de investigación avanzadas, con diversos modelos y enfoques, tanto en humanos como en animales experimentales, que facilitan profundizar en el conocimiento y aplicación de nuevos biomarcadores tempranos en el control de la obesidad y alteraciones asociadas y en la identificación de nuevas claves en el uso de la actividad física en el control de la obesidad aplicando las nuevas estrategia y tecnologías de e-terapia.

Se pretende incardinar y explotar así potenciales sinergias, tanto en el contexto europeo como en el nacional. Es importante la conexión con la industria alimentaria y farmacológica, mediante el desarrollo de actividades y conciertos de transferencia/traslación de conocimientos generados, e incidir en los desarrollos legislativos que, en materia de alimentación y declaraciones de salud, están cambiando los paradigmas del desarrollo económico del binomio alimentación-salud en el marco europeo.

Objetivo General:

Identificación de nuevos biomarcadores nutrigenómicos, desarrollo de sistemas e-inteligentes y terapias nutricionales, ejercicio y otras conductuales para la prevención y reversión de la obesidad y trastornos afines.

Subprogramas Coordinados

Este programa consta de dos Subprogramas:

1. Identificación y uso de nuevos biomarcadores y de nutrientes y otros factores específicos para el control de funciones saludables y en la prevención de la obesidad.
2. Nuevas claves en el uso del ejercicio físico para el tratamiento de la obesidad.

Grupos participantes: Lurbe, Botella, Fernández-Aranda, Palou, Remesar, Tinahones, Argente, Portillo, Tur, Martínez, Lamuela

2.5.1. Identificación y uso de nuevos biomarcadores y de nutrientes y otros factores específicos para el control de funciones saludables y en la prevención de la obesidad

Debido al aumento de la incidencia de la obesidad y sus comorbilidades, su prevención constituye un importante reto. Dado que la obesidad está estrechamente unida a la alimentación y la nutrición, existe un gran interés en la búsqueda de componentes de los alimentos que puedan ayudar en el control de la obesidad, potencialmente útiles como componentes de alimentos funcionales. La nueva legislación europea sobre declaraciones de salud y nutricionales en los alimentos se apoya en el uso de factores de riesgo y biomarcadores de función que sirvan de base para la substanciación científica de las alegaciones de propiedades saludables que se permiten incorporar a los alimentos (health claims). Sin embargo, la mayoría de los biomarcadores y factores de riesgo aceptados actualmente reflejan estados intermedios/avanzados de una determinada enfermedad, más que el mantenimiento de (o la capacidad de mantener) la funcionalidad e integridad fisiológica. La falta de este tipo de biomarcadores (biomarcadores tempranos de salud) es una importante limitación para desarrollos nuevos y competitivos en el sector emergente de la alimentación funcional.

En la estrategia general seguida en este subprograma confluyen diferentes proyectos financiados por la CE y el gobierno español. En primer lugar, englobado en el proyecto europeo que coordinamos desde este CIBER, el BIOCLAIMS (“BIOMarkers of Robustness of Metabolic Homeostasis for Nutrigenomics derived Health CLAIMS Made on Food”, FP7-244995) dentro del campo de “Alimentación, agricultura y pesca, y biotecnología” (KBBE-2009-2-2-03), está la identificación de patrones de biomarcadores tempranos, indicadores de robustez/flexibilidad homeostática y fenotipo saludable, de modelos animales que se sabe están protegidos frente a la obesidad en la edad adulta o son propensos a ella y biomarcadores predictivos de desarrollo de alteraciones de la homeostasis energética en modelos animales adultos, en los que se ha inducido obesidad mediante distintos tipos de dieta hiperlipídica.

El segundo aspecto estratégico está englobado en nuestra contribución como partners en el proyecto europeo DIABAT (“Recruitment and activation of brown adipocytes as preventive and curative therapy for type 2 diabetes and obesity”, FP7-278373), dentro

del campo “Salud” (HEALTH.2011.2.4.3-2) que pretende avanzar en el conocimiento de la función, la disfunción y la regulación fisiológica de los adipocitos marrones para desarrollar estrategias innovadoras terapéuticas y preventivas. Los adipocitos marrones, en contraposición con los blancos, están especializados en gasto energético mediante el desacoplamiento (dependiente de UCP1) de la cadena respiratoria y la fosforilación oxidativa. Las células BRITE, adipocitos con características de adipocitos marrones presentes en depósitos de grasa blanca, emergen como una herramienta potencial en el control de la obesidad y la diabetes. Aquí se pretende identificar compuestos capaces de inducir la aparición de adipocitos marrones/BRITE para prevenir y tratar la obesidad. De modo paralelo, se estudiará el efecto de un aumento de la oxidación de ácidos grasos por sobreexpresión de la carnitina palmitoil transferasa (CPT1) en modelos de propensión a la obesidad, así como el efecto de la modulación de la actividad de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) mediante compuestos bioactivos en el tratamiento y prevención de la obesidad. A estos objetivos contribuye también el proyecto del Plan Nacional “Combinación de resveratrol y quercetina en la prevención de la obesidad: posible efecto sinérgico” (AGL2011-27406).

El tercer aspecto se engloba en el proyecto Europeo I.FAMILY (“Determinants of eating behaviour in European children, adolescents and their parents”, FP7-266044) (KBBE.2010.2.1-01) que pretende estudiar la interacción e impacto de los determinantes principales del comportamiento dietético o alimentario y de la elección/preferencia de alimentos en niños y adolescentes.

Finalmente, el cuarto bloque se engloba en el proyecto EPIMILK (“Detección y caracterización de compuestos bioactivos en la leche. Un enfoque nutriepigenético contra la obesidad”, AGL2012-33692). La finalidad de este proyecto es identificar y desarrollar nuevas estrategias nutricionales y alimentos (y sus biomarcadores) para la prevención de la obesidad basados en la intervención alimentaria-nutricional en las primeras etapas de la vida. El proyecto se fundamenta en la hipótesis de que la alimentación durante el desarrollo perinatal puede modular la expresión del genoma y tener consecuencias a lo largo de toda la vida, e incluso para la descendencia del individuo.

Adicionalmente, se conecta con el seguimiento de la implementación de la nueva Regulación Europea CE 1924/2006, sobre declaraciones nutricionales y de salud

(health claims) en los alimentos, que está transformando los referentes de innovación en el sector alimentario relacionado con la salud.

Los resultados de este subprograma posibilitarán llevar a cabo intervenciones nutricionales tempranas, o incluso terapias correctivas, y alimentos mejorados para la prevención de enfermedades crónicas, como la obesidad.

Objetivo Principal:

Continuar con la identificación de posibles biomarcadores tempranos, indicadores de robustez/flexibilidad homeostática y fenotipo saludable, de modelos animales protegidos o propensos a la obesidad, con el objetivo último adicional de validarlos para posibles desarrollos de health claims en alimentos. Asimismo, se identificarán diferentes nutrientes y otros factores de interés en la prevención de la obesidad y alteraciones asociadas.

Objetivos Específicos:

A. Identificación, caracterización y validación de biomarcadores de susceptibilidad a la obesidad en etapas tempranas de la vida y su respuesta a diferentes formas de estrés metabólico, en modelos animales que están protegidos frente a la obesidad en la edad adulta o son propensos a ella, así como en modelos animales adultos con sobrepeso/obesidad inducida por la dieta.

B. Nuevas dianas terapéuticas y su interacción con compuestos bioactivos en el tratamiento y prevención de la obesidad.

D. Estudio de factores en la leche materna con posibles efectos en la programación temprana de la susceptibilidad a la obesidad.

Hitos:

A.1. Caracterización tisular y fisiológica mediante enfoques nutrigenómicos de los modelos. **Mes 24. Responsable:** Palou, Portillo

A.2. Análisis de la relación entre expresión génica de biomarcadores en sangre humana, implicación de variantes polimórficas y fenotipos de trastorno de conducta alimentaria y peso corporal. **Mes 24. Responsable:** Palou, Fernández-Aranda

A.3. Validación en humanos de biomarcadores de interés identificados en animales y en otras poblaciones o cohortes. **Mes 24. Responsable:** Palou, Lurbe, Martínez

A.4. Validación de biomarcadores de cumplimentación nutricional para evaluar el efecto funcional del consumo de alimentos, con compuestos bioactivos, en ensayos de intervención en humanos, **Mes: 24, 36. Responsable:** Lamuela

B.1. Identificación de compuestos bioactivos capaces de modular la actividad de la AMPk (proteína quinasa activada por AMP) como diana para el control de la obesidad y de la enfermedad hepática grasa en modelos celulares y animales. **Mes 12, 24, 36. Responsable:** Tur, Portillo, Palou

B.2. Identificación de compuestos bioactivos que modulen miRNA involucrados en el control de la homeostasis de la glucosa y en el metabolismo energético. **Mes 12, 24, 36. Responsable:** Tur, Portillo

C.1. Estudio nutrigenómico, de los mecanismos de acción y aplicabilidad de compuestos/condiciones identificados como posibles bioactivos en la leche materna en la programación temprana de la susceptibilidad a la obesidad. **Mes 36. Responsable:** Palou

C.2. Puesta en común de los resultados en diferentes poblaciones de los niveles de leptina y adiponectina en leche y sangre del lactante y su asociación con la ganancia de peso. **Mes 36. Responsable:** Palou, Argente, Lurbe

2.5.2 Nuevas claves en el uso del ejercicio físico para el tratamiento/prevencción de la obesidad

Los estilos de vida sedentarios y los bajos niveles de actividad física son elementos relevantes en la epidemia de obesidad, junto con los cambios en los hábitos de alimentación. La contribución de la actividad física a la pérdida y/o mantenimiento del peso corporal es un hecho que no admite discusión unido a otra serie de beneficios como son la mejora de la capacidad cardiorespiratoria, aumento del bienestar psicológico y social, mejora del rendimiento académico así como fomento de actitudes saludables frente a conductas o hábitos nocivos (consumo de tabaco, alcohol, drogas).

Además, la actividad física no sólo juega un papel relevante en el sobrepeso y la obesidad. Los estudios en población general indican que su práctica de modo regular,

estable y moderada ayuda a mejorar tanto la salud física como la psicológica, incrementando la calidad de vida de las personas. Las investigaciones concuerdan en recomendar la práctica de la actividad física y enfatizan la necesidad de diseñar e implantar programas que promuevan un estilo de vida activo, algo que se reclama de manera urgente desde la OMS y otras instituciones. Para ello, es necesario comprender con mayor profundidad las variables que influyen en la promoción de esta conducta y cuáles son los factores más relevantes a la hora de modificarla.

Para la introducción del ejercicio físico como parte del tratamiento de la obesidad, se precisa conocer si existen limitaciones biomecánicas, derivadas de alteraciones ortopédicas frecuentes en la obesidad, y de la capacidad cardiorespiratoria. Para evitar en lo posible estas limitaciones es necesaria una implementación individualizada del ejercicio físico la cual puede conseguirse mediante un programa reglado que contemple evaluación ortopédica y de la capacidad cardiorespiratoria así como sistemas que faciliten la adherencia al tratamiento.

En los pacientes obesos la alteración de la movilidad ocasiona alteraciones ortopédicas graves. Estas producen afectaciones estructurales que causan alteraciones funcionales en la marcha, como la disminución de la velocidad y la cadencia, el aumento del tiempo de duración de un ciclo de marcha, un mayor tiempo de doble apoyo y una mayor anchura de paso.

La capacidad cardiorespiratoria, evaluada mediante el consumo máximo de oxígeno, ha demostrado ser un marcador del estado fisiológico de un individuo y de su capacidad de los sistemas respiratorio y cardiaco. Está nos ofrece la posibilidad de evaluar la capacidad para realizar ejercicio físico con el fin de adaptar individualmente el programa que pueda ser realizado sin someter al sistema cardiocirculatorio a esfuerzos excesivos. Su utilización durante el seguimiento de los pacientes ofrece una evaluación precisa de los progresos alcanzados con la terapia.

Optimizar la adherencia a los programas de ejercicio físico en el tiempo precisa facilitar su realización mediante esquemas flexibles, motivar al paciente adaptando las metas, proporcionando estímulos y reduciendo el nivel de esfuerzo subjetivo para evitar el abandono del programa. Este diseño de programa integral de actividad física en los obesos puede ampliarse con la introducción de formas alternativas para la promoción de la actividad física como pueden ser los videojuegos activos.

En la estrategia seguida en este subprograma confluyen diferentes proyectos de investigación, entre que destacan: “Nuevas tecnologías y promoción de la actividad física en niños: variables que influyen en la adherencia y su potencial en el tratamiento de la obesidad infantil” (PSI2011-25767), ACTIVEAGE (“Capacity building for physical activity programs for aging people” –EAC/S06/2012–) y PREDIMED-PLUS.

Objetivo Principal:

Desarrollar un programa de ejercicio físico para el tratamiento de la obesidad que permita su implementación y mantenimiento mediante estrategias de individualización y herramientas de apoyo desarrolladas específicamente para mejora de la obesidad y sus complicaciones.

Colateralmente, se incorpora una línea de estudio que pretende caracterizar el efecto del ejercicio físico regular, sobre la expresión génica en modelos animales y en humanos y su implicación en la prevención y tratamiento de la obesidad.

Objetivos Específicos:

A. Adaptación de protocolos de pruebas de esfuerzo específicas para la población pediátrica. Desarrollo e implementación de una plataforma biomédica, con el apoyo de las nuevas tecnologías, que facilite la evaluación y diagnóstico de la capacidad cardiorespiratoria dentro de la valoración habitual del niño y adolescente obeso. Desarrollo e implementación de una versión de la plataforma biomédica tecnológica de realización de pruebas de esfuerzo adaptada para adultos obesos.

B. Desarrollo de nuevos programas de intervención de ejercicio físico ambulatorio para la mejora de la condición física de los pacientes obesos y con trastornos afines de la alimentación. Evaluación de la eficacia de los distintos módulos de ejercicio físico, mediante el análisis de la mejora de la composición corporal, del estado de forma física y su mantenimiento a lo largo del tiempo. Estudio del efecto en la reducción de los factores de riesgo cardiometabólico.

C. Estudio de los mecanismos (emociones, atención, auto-eficacia, satisfacción, etc.) implicados en el paso del sedentarismo a la actividad a través de una muestra de niños con problemas de obesidad y sobrepeso.

D. Caracterización del perfil transcriptómico y de señales derivadas de la contracción muscular en respuesta al ejercicio físico regular en humanos y su implicación en la prevención y tratamiento de la obesidad.

Hitos:

A.1. Protocolización de pruebas de esfuerzo específicas para la población pediátrica y procedimiento a seguir en pacientes; desarrollo de una plataforma tecnológica para generación de informes de la prueba de esfuerzo; y diseño de escenarios de realidad virtual para el apoyo y mejora de la motivación durante la prueba de esfuerzo. **Mes 12.**

Responsable: Lurbe

A.2. Evaluación del riesgo cardiometabólico, morfología y función de grandes vasos.

Mes 24. Responsable: Lurbe

B.1. Desarrollo de módulos de ejercicio físico, de presencia física hospitalaria y domiciliaria. **Mes 24. Responsables:** Lurbe, Tur

B.2. Desarrollo de una camiseta biomédica y una plataforma Web para el análisis y evaluación domiciliaria de los patrones de actividad física. **Mes 24. Responsable:** Lurbe

F.2) Identificación de los mecanismos implicados en el paso del sedentarismo a la actividad en una muestra infantil obesa o con sobrepeso. **Mes 24 y 36. Responsable:** Botella.

C.1. Expresión génica en modelos animales en respuesta al ejercicio físico regular y en respuesta a nutrientes. **Mes 24. Responsable:** Palou

C.2. Expresión génica in vivo e in vitro en humanos en respuesta al ejercicio físico regular y en respuesta a nutrientes. **Mes 24, 36. Responsable:** Tur

C.3. Identificación de biomarcadores capaces de modular diferentes actividades celulares dirigidas a mejorar la funcionalidad de tejidos afectados en la obesidad. **Mes 12, 24, 36. Responsable:** Tur

D.1. Identificar biomarcadores asociados a la realización de actividad física que potencialmente puedan relacionarse con la protección frente a la obesidad, la inflamación y el estrés oxidativo. **Mes 12, 24, 36. Responsable:** Tur

D.2. Transferir información a modelos básicos de laboratorio para dilucidar los mecanismos de acción de los biomarcadores identificados en humanos. **Mes 12, 24, 36. Responsable:** Tur.

Recursos económicos:

Grupos Líderes	Financiación
ANDREU PALOU OLIVER	70.100 €
CRISTINA BOTELLA ARBONA	60.100 €
EMPAR LURBE FERRER	70.100 €
XAVIER REMESAR	60.100 €
JESUS ARGENTE OLIVER	70.100 €
Total	330.500 €
Gastos coordinación	20.000 €
Total Programa	350.500 €

2.6. Fisiopatología de la homeostasis del peso corporal

El presente programa, en continuidad con sus tareas en el periodo anterior, pretende implementar estudios multidisciplinares en diversos modelos preclínicos y clínicos de alteración de la homeostasis energética, como base para la generación de conocimientos fisiológicos (acerca de los mecanismos de control del balance energético y funciones corporales relacionadas) y patológicos (relacionados con sus alteraciones en condiciones de sobrepeso), que puedan ser trasladables a la práctica clínica de la obesidad y sus comorbilidades asociadas.

Las actividades permitirán implementar estudios dirigidos a la identificación de nuevos mecanismos etiopatogénicos y dianas terapéuticas con potencial traslacional en el ámbito de la obesidad y sus complicaciones, esencialmente mediante el estudio de modelos pre-clínicos. Cabe destacar que el armamentarium nutricional y farmacológico del que se dispone para el tratamiento de la obesidad es muy escaso pudiendo ser calificado el panorama de desolador en el momento actual. Se investigará el potencial de distintos sistemas de señalamiento inter- e intracelular que determinan la homeostasis energética para explorarlos como diana terapéutica contra la obesidad.

Con este fin, se ha diseñado una estrategia que contempla la identificación de nuevas señales involucradas en el control de la ingesta y del gasto energético, actuando tanto a nivel central como en tejidos periféricos especialmente relevantes a nivel metabólico como son el hígado, músculo y tejidos adiposos.

Por otra parte, se pone énfasis en establecer, mediante modelos experimentales pre-clínicos, las interacciones de los mecanismos de control del peso corporal y su disfunción con determinantes biológicos (sexo, procesos reproductivos).

La identificación de nuevos agonistas/antagonistas de distintas señales hormonales y/o adipoquinas que afectan la homeostasis del peso corporal, la inflamación, el metabolismo lipídico o las alteraciones cardiovasculares y hepáticas asociadas a la obesidad puede conllevar una mejora real en las perspectivas de salud de los pacientes obesos.

Objetivo General:

Establecer los factores biológicos y el señalamiento intra- e inter-celular que controlan la homeostasis del peso corporal, así como las alteraciones en estos procesos que se producen en la obesidad

Subprogramas Coordinados

Este programa consta de cuatro Subprogramas:

1. Influencia de factores gonadales y nutricionales, eventos madurativos tempranos y cambios transgeneracionales en el desarrollo de la obesidad.
2. Mecanismos gestacionales y de la lactancia en la programación de la obesidad en el adulto.
3. Mecanismos subyacentes a cirugía bariátrica, identificando procesos para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas no quirúrgicas.
4. Señales aferentes y eferentes implicadas en el control de la homeostasis energética y metabólica. Integración en el sistema nervioso central.

Grupos participantes: Diéguez, Argente, Casanueva, Remesar, Villarroya, Tena-Sempere, Frühbeck, Lasunción, Osada, Palou, Fitó, Fernández-Real

2.6.1. Influencia de factores gonadales y nutricionales, eventos madurativos tempranos y cambios transgeneracionales en el desarrollo de la obesidad.

La participación de diversos factores en distintas etapas del desarrollo contribuye de forma variable a la aparición de la obesidad. El efecto de la exposición del individuo a diferentes tipos de dieta en etapas tempranas del desarrollo ha sido objeto de algunos estudios. No obstante, los efectos y mecanismos de acción de factores gonadales en interacción con la dieta son poco conocidos. El impacto y las consecuencias a largo plazo de la incidencia combinada de estos factores, sobretudo en etapas críticas/tempranas del desarrollo y la influencia que las alteraciones metabólicas provocadas por factores gonadales puedan tener efectos transgeneracionales en la descendencia deben ser identificados.

El desarrollo de este subprograma durante el bienio 2010-2012 ha permitido la generación de modelos pre-clínicos de obesidad por la acción de diversos insultos obesogénicos, así como la obtención y el análisis inicial de muestras de diversos tejidos de interés metabólico (hipotálamo, grasa blanca, grasa parda, hígado, músculo). Los estudios moleculares y endocrinos realizados hasta la fecha han sentado las bases para la caracterización del impacto que las manipulaciones obesogénicas indicadas presentan sobre tejidos diana de gran relevancia metabólica (indicados arriba), y han permitido iniciar la evaluación de los efectos que diversos grados de obesidad presentan sobre parámetros clave del desarrollo y la función del eje reproductor, cuyos correlatos clínicos podrían ser cuadros (de prevalencia creciente) de alteraciones de la pubertad e hipogonadismo. Igualmente, algunos de los modelos generados han posibilitado análisis preliminares acerca del posible impacto transgeneracional de algunos de estos insultos obesogénicos; aspecto éste novedoso y de posible interés traslacional.

Objetivo Principal:

Evaluar en modelos pre-clínicos la influencia combinada de factores nutricionales y gonadales (sobrealimentación postnatal, androgenización temprana, dieta alta en grasa), cambios madurativos tempranos y eventos transgeneracionales, en el desarrollo de fenotipo obeso y su impacto sobre funciones corporales relevantes, como la pubertad y la reproducción, con la identificación de posibles biomarcadores diagnósticos y nuevas dianas terapéuticas.

Objetivos Específicos:

- A. Analizar la influencia de la sobrealimentación postnatal, exposición a esteroides sexuales y el tipo de dieta sobre el desarrollo de alteraciones metabólicas asociadas a diversos grados de sobrepeso/obesidad en edad adulta.
- B. Estudiar el papel de factores obesogénicos sobre el desarrollo del sistema hipotalámico y sobre cambios mitocondriales en tejidos relevantes.
- C. Determinar los cambios en la función (hormonogénesis, gametogénesis) y/o la homeostasis lipídica en las gónadas por efecto de los factores obesogénicos
- D. Determinar las acciones de estrógenos y andrógenos sobre la regulación del balance energético y sus interacciones.
- E. Establecer el posible impacto transgeneracional de diversos grados de obesidad (especialmente paterna) sobre distintos parámetros metabólicos, puberales y reproductores en la progenie de ambos sexos.

Hitos:

A.1. Caracterización del hígado graso no alcohólico resultante de los insultos obesogénicos. Análisis de las gotas lipídicas y sus proteínas constituyentes. **Mes 24. Responsable:** Osada.

A.2. Caracterización de cambios de expresión de miRNAs seleccionados en tejidos metabólicos relevantes (hígado, adiposo blanco, músculo), y correlación con cambios en la homeostasis de la glucemia y otras alteraciones hormonales y metabólicas, tras los diversos insultos obesogénicos. **Mes 24. Responsable:** Tena-Sempere

B.1. Integración y validación funcional de cambios transcriptómicos y/o de biogénesis mitocondrial en tejidos metabólicos relevantes inducidos por los estímulos

obesogénicos, dirigidos definición de rutas alteradas como posibles mecanismos etiopatogénicos y/o dianas terapéuticas. **Mes 24. Responsable:** Villarroya, Tena-Sempere.

C.1. Efecto de los distintos insultos obesogénicos sobre la composición de lípidos y la expresión y localización de proteínas clave en el metabolismo de lípidos de los testículos y la fertilidad de los gametos. **Mes 24. Responsable:** Tena-Sempere, Lasunción.

D.1. Caracterización del efecto de la manipulación genética y farmacológica de la ruta de mTOR sobre las acciones de los estrógenos sobre regulación de la ingesta, el gasto energético y el metabolismo. **Mes 24. Responsable:** Diéguez.

D.2. Estudio del efecto de la androgenización neonatal en ratas sobre la organización y morfología de la glía hipotalámica **Mes 24. Responsable:** Argente.

E.1. Caracterización fenotípica y neuroendocrina de las alteraciones de la homeostasis del peso corporal, la pubertad y la reproducción en modelos de insultos obesogénicos transgeneracionales, con especial atención a la caracterización de la influencia de la obesidad paterna sobre parámetros metabólicos y reproductores en la progenie. **Mes 24. Responsable:** Tena-Sempere.

2.6.2. Mecanismos gestacionales y de la lactancia implicados en la programación de la obesidad en el adulto.

Existe una creciente comprensión de la importancia de factores prenatales o determinados por las fases iniciales de la lactancia en la determinación de la susceptibilidad al desarrollo de obesidad en la vida adulta. Tanto los datos clínicos y epidemiológicos como modelos animales confirman esta importancia.

La caracterización de los determinantes nutricionales y hormonales maternos que determinan una correcta señalización metabólica y hormonal en el neonato durante las etapas críticas de la gestación y lactancia es de máxima importancia para ejercer una adecuada intervención en las madres que contribuya a disminuir el riesgo de una programación temprana hacia fenotipos susceptibles de desarrollar obesidad adulta.

Objetivo Principal:

Establecer en modelos pre-clínicos la influencia que ejercen determinantes nutricionales y hormonales durante la gestación y la lactancia sobre el fenotipo metabólico y ponderal de la descendencia. Identificación de actores moleculares críticos para la correcta homeostasis metabólica, y consecuencias saludables en la descendencia, durante la gestación y la lactancia.

Objetivos Específicos:

A. Identificación de factores reguladores críticos en la homeostasis metabólica en la gestación y lactancia

B. Determinación de factores nutricionales y hormonales durante la gestación y lactancia que inciden en alteraciones en el metabolismo y adiposidad de la descendencia

Hitos:

A.1. Implicación del factor regulador intracelular C/EBPbeta en el control de la homeostasis energética en la gestación y lactancia. Masa corporal, ingesta, gasto energético, y parámetros de metabolismo glucídico y lipídico periférico durante la preñez/lactancia en ratones normales y deficientes en C/EBPbeta **Mes 24.**

Responsable: Villarroya.

B.2. Caracterización de la diferente susceptibilidad a la obesidad en edad adulta, en función del género, asociada a la suplementación de la dieta materna con leucina durante la lactancia. **Mes 24. Responsable:** Palou

2.6.3 Mecanismos subyacentes a cirugía bariátrica, identificando procesos para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas no quirúrgicas.

La cirugía bariátrica (CB) constituye una alternativa eficaz en el tratamiento de la obesidad mórbida resistente al tratamiento convencional. No obstante, los mecanismos de acción subyacentes a los efectos observados no han sido plenamente

dilucidados. De hecho, dependiendo del tipo de técnica quirúrgica aplicada los resultados antropométricos y metabólicos varían.

La profundización en los aspectos diferenciales de los 2 tipos más frecuentes de cirugía puede aportar claves mecanísticas para el desarrollo de novedosas estrategias terapéuticas a largo plazo.

Objetivo Principal:

Analizar las diferencias en los resultados de distintas técnicas de cirugía bariátrica tanto en modelos animales experimentales como en pacientes.

Objetivos Específicos:

A. Identificar los posibles mecanismos de acción diferenciales subyacentes al distinto grado de resolución de la obesidad y sus comorbilidades en la cirugía bariátrica restrictiva frente a la mixta.

Hitos:

A.1. Confrontar la evolución de las variables antropométricas y metabólicas de la gastrectomía tubular frente al bypass gástrico en pacientes. **Mes 24. Responsable:** Frühbeck.

A.2. Estudio del impacto diferencial sobre la homeostasis energética y las complicaciones metabólicas asociadas en modelos quirúrgicos. **Mes 24. Responsable:** Frühbeck, Diéguez, Tena-Sempere, Villarroya.

A.3. Correlacionar los cambios en el balance energético y las comorbilidades identificados en el punto anterior con la expresión génica, así como las concentraciones circulantes de moléculas derivadas del tejido adiposo implicadas en el control de la diferenciación y activación del tejido adiposo marrón y beige. **Mes 36. Responsable:** Frühbeck, Diéguez, Tena-Sempere, Villarroya.

2.6.4. Señales aferentes y eferentes implicadas en el control de la homeostasis energética y metabólica. Integración en el sistema nervioso central.

La intercomunicación entre el sistema nervioso central y sistemas periféricos, especialmente el sistema gastrointestinal, constituye uno de los principales ejes reguladores del balance energético y el peso corporal. Cambios en la regulación del comportamiento alimentario y en el sistema nervioso autónomo y su control sobre el gasto energético vienen determinados por un complejo sistema de señales aferentes y eferentes, cuyos actores moleculares y mecanismos de acción en parte desconocemos todavía.

Diversos factores hormonales, estableciendo relaciones de “cross-talk” entre sí, influyen el sistema nervioso central desde los tejidos y órganos periféricos. Entre ellos, existen factores emergentes cuya importancia está siendo reconocida recientemente, y, de hecho, las tareas desarrolladas anteriormente por el Programa 8 en su anterior sub-programa 5, han contribuido a reconocer la importancia de factores como ghrelina, obestatina y otros en sus acciones centrales y periféricas sobre el control del metabolismo energético.

Por otra parte, distintos sensores intracelulares (AMPkinasa, mTOR) están emergiendo como componentes críticos de la señalización intracelular central en respuesta a estímulos implicados en la homeostasis energética y como mediadores de la respuesta central a señales periféricas y locales.

La identificación y caracterización de los factores periféricos y de los mediadores moleculares extracelulares y intracelulares que actúan a nivel central y determinan el “cross-talk” entre sistemas endocrinos periféricos y el sistema nervioso central es esencial para identificar nuevas dianas terapéuticas de aplicación farmacológica o nutricional para el control del peso corporal. Ello conlleva una compleja investigación que requiere en buena parte de modelos animales, pre-clínicos, para la investigación de la señalización inter-órganos y la neuroendocrinología que controla la homeostasis energética.

Objetivo Principal:

Identificar y caracterizar factores hormonales periféricos y mediadores moleculares extracelulares e intracelulares que actúan a nivel central y periférico, y controlan la homeostasis del peso corporal.

Objetivos Específicos:

A) Mecanismos de secreción y acción de factores endocrinos de origen gastrointestinal y efectos sobre control del peso corporal. Interacción con el sistema endocannabinoide.

B. Papel del estrés de retículo (ER stress) en la regulación del balance energético.

C. Estudio de las alteraciones ponderales y de homeostasis lipídica por efecto de los antipsicóticos, y su interrelación con otros metabolismos.

D. Señalización derivada del metabolismo nitrogenado en el síndrome metabólico y/o obesidad.

Hitos:

A.1. Identificación y caracterización de fosfatasa implicadas en la regulación de la actividad adipogénica de Akt. Papel sobre la acción de ghrelina en el tejido adiposo.

Mes 24. Responsable: Casanueva

A.2. Regulación de la secreción y acciones de la nesfatina gástrica sobre la homeostasis energética en función de la edad, de la acción de estrógenos, de la acción de la testosterona y en interacción con la ghrelina gástrica. **Mes 24.**

Responsable: Casanueva

A.3. Efectos del liraglutide administrado a nivel central sobre la ingesta, gasto energético y metabolismo lipídico en ratones alimentados con dieta estándar y dieta alta en grasa. Implicación del sistema FGF21 **Mes 24. Responsable:** Diéguez, Villarroja

B.1. Efecto de la manipulación genética y farmacológica del ER stress hipotalámico sobre la ingesta, el gasto energético y el metabolismo periférico. **Mes 24.**

Responsable: Diéguez

B.2. Determinación de el efecto de agentes farmacológicos dirigidos a modular la actividad de CPT-I hipotalámica sobre la ingesta. **Mes 24. Responsable:** Remesar

C.1. Efectos de los antipsicóticos sobre la composición lipídica y la expresión génica en el hígado de la rata. **Mes 24. Responsable:** Lasunción

D.1. Efecto de las dietas hiperproteicas sobre la modulación del gasto energético. **Mes 24. Responsable:** Remesar

Recursos económicos:

Grupos Líderes	Financiación
FRANCES VILLARROYA GUMBAU	70.100 €
CARLOS DIEGUEZ GONZALEZ	80.100 €
JESUS DE LA OSADA GARCIA	40.100 €
FELIPE CASANUEVA FREIJO	70.100 €
Total	260.400 €
Gastos coordinación	20.000 €
Total Programa	280.400 €

3. PROGRAMAS ESTRUCTURALES

3.1 Formación del CIBERObn y Plataformas

3.1.1 Formación del CIBERObn

Consideraciones Generales

El Programa de Formación del CIBERObn nace de la necesidad de establecer un plan estructurado de actividades docentes y relacionadas que:

1. Permitan mejorar el grado de conocimientos y destrezas de los miembros de los grupos del CIBER, en particular los más jóvenes.
2. Integren una visión de la investigación desde los diversos puntos de vista: clínica, básica, poblacional, y de transferencia del conocimiento.
3. Mejoren la competencia profesional, que permita la adaptación a las necesidades futuras del trabajo investigador del CIBER.
4. Posibiliten la incorporación de jóvenes talentos a la investigación biomédica, ciencias de la salud o evaluación de tecnologías sanitarias.

Un Plan Formativo de este tipo debe contemplar:

- a) Un análisis de las necesidades formativas.
- b) El objeto de las actividades de formación y población diana.
- c) Una correcta organización y priorización de las diversas actividades de formación.
- d) Trazabilidad definida por indicadores anuales de cumplimiento y progreso.

Además, el Programa de Formación debe adaptarse a las necesidades y circunstancias reales del personal del CIBER, de las propias líneas y prioridades de su investigación, y, por supuesto, de los ritmos y exigencias de la labor asistencial en el sistema sanitario. Por otra parte, además de estas adecuaciones generales, el Programa ha de tener en cuenta las peculiaridades propias del área Obesidad y Nutrición.

• *Objeto de las actividades de formación y población diana.*

El Programa de Formación del CIBERObn va dirigido a todos los miembros de los grupos pertenecientes al mismo, dado que la necesidad de formación continua es universal. Sin embargo, el acento fundamental del Programa va dirigido, como es lógico, a los miembros más jóvenes de los equipos, siendo los objetivos promocionar la formación de investigadores en obesidad y nutrición, y ayudar a consolidar la carrera profesional de éstos como investigadores independientes en esta área temática.

Por la naturaleza de este programa, los miembros de los grupos que constituyen el CIBERObn podrán solicitar fondos con cargo a este capítulo solamente para financiar actividades de formación que faciliten la investigación (básica, clínica, epidemiológica y en servicios de salud) relacionada con las líneas de investigación de las cuatro áreas temáticas que componen el CIBERObn:

1. Dieta, nutrición y prevención de enfermedades.
2. Factores de riesgos ambientales y biológicos.
3. Investigación traslacional de las bases fisiopatológicas de la obesidad y su tratamiento.
4. Biología molecular y fisiología de la homeostasis energética

Antecedentes

Las actividades de formación del CIBERObn, ajustadas a lo dispuesto en sus bases de constitución (disponibilidad de hasta 2% de fondos anuales totales), se han centrado principalmente hasta la fecha en la implementación de un programa de movilidad, dirigido fundamental -aunque no exclusivamente- a investigadores jóvenes del CIBER, que permitiera el desarrollo de estancia breves (de un máximo de 3-6 meses) en centros del propio CIBER, centros asociados o, previa justificación, centros externos al CIBER (nacionales o extranjeros). Este programa, que se inició a finales de 2007 y ha tenido un desarrollo efectivo de 8 años (2008-2014), ha financiado la realización de 58 estancias formativas, con un total de fondos empleados de aproximadamente 137.625 euros. El desarrollo de este programa se considera satisfactorio, si bien se reconoce que el grado de utilización de recursos ha sido

inferior al tope máximo disponible en este capítulo. En cualquier caso, la implementación de este programa ha permitido, además de servir al objetivo formativo indicado, impulsar numerosas colaboraciones entre grupos de nuestro CIBER que previsiblemente se plasmarán en publicaciones conjuntas en el próximo bienio.

Como complemento a estas actividades formativas, el CIBERObn ha participado muy activamente, junto con otras instituciones tales como el INB y el Instituto Maimónides de Investigaciones Biomédicas de Córdoba (IMIBIC), en la organización, financiación y desarrollo del curso “*Genómica aplicada a la práctica clínica*”, dirigido a personal sanitario e investigador (no sólo del CIBERObn) y del que se han celebrado hasta la fecha cuatro ediciones (Córdoba –inaugural en Marzo de 2009, Málaga, Barcelona y Madrid). Índice del grado de implicación del CIBERObn en el desarrollo de esta actividad, todas las ediciones de este curso han sido auspiciadas por centros consorciados del CIBERObn, que prestaron (junto a la Gerencia y el Área de Formación) apoyo logístico y sede para la celebración de las mismas. En el año 2010 se programaron ediciones sucesivas en Valencia y Santiago.

Por último, debe entenderse igualmente como actividad de tipo formativo los simposios internacionales sobre Obesidad y Nutrición organizados anualmente por el CIBERObn desde su constitución, de los que se han desarrollado ya tres ediciones hasta la fecha (Santiago, 2007; La Toja, 2008; La Toja, 2009; Málaga 2011, Madrid 2013).

Justificación

Aunque entendemos que el desarrollo de las actividades antes indicadas ha permitido cubrir parte de la misión formativa del CIBERObn en las áreas de Obesidad y Nutrición, en línea con lo recogido en las bases de su constitución como Centro de Investigación en red, se considera igualmente llegado el momento de dar un mayor impulso a este capítulo (como se indicaba en la evaluación de nuestro CIBER), permitiendo la implementación de un Programa de Formación propiamente dicho, que conforme de una parte una oferta de formación más integral para los miembros del CIBERObn, y que de otra parte sirva como herramienta para transformar a este centro en un referente nacional, y eventualmente internacional, en todo lo relativo a actividades formativas en el ámbito de la obesidad y la nutrición aplicada a la salud.

Estructura General del Programa de Formación: Cuatrienio 2010-2013

El Programa de Formación del CIBERObn (**PdF-CIBERObn**) se plantea en torno a los siguientes programas:

A. Programa de **fomento de interés** de investigación en fisiopatología de obesidad y nutrición.

A.1. Subprograma de apoyo y formación de investigadores jóvenes/emergentes

A.2. Subprograma de apoyo de Tesis Doctorales en Obesidad y Nutrición

A.3. Subprograma de prácticas en laboratorios CIBERObn

A.4. Subprograma de publicidad y orientación de jóvenes investigadores del CIBERObn

B. Programa de **Becas de Iniciación y Continuación** de investigación del CIBERObn.

B.1. Subprograma de ayudas a la iniciación a la investigación del CIBERObn

B.2. Subprograma de ayudas a la continuación de la investigación del CIBERObn

B.3. Subprograma de intensificación de profesionales sanitarios especialistas

C. Programa de **Movilidad** del CIBERObn.

C.1. Subprograma de movilidad intraCIBER

C.2. Subprograma de movilidad extraCIBER

C.3. Subprograma de movilidad CIBERObn-Empresas

D. Programa de **Actividades Docentes Superiores** del CIBERObn.

D.1. Subprograma de apoyo a actividades formativas de post-grado

D.2. Subprograma de formación en *Nuevas Fronteras* de Obesidad y Nutrición

D.3. Subprograma de apoyo a cursos especializados relacionados

E. Programa de Formación Técnica y de Gestión del CIBERObn.

E.1. Subprograma de Formación de personal técnico y relacionado

E.2. Subprograma de Formación de personal administrativo y de gestión de la investigación

Adicionalmente, el Plan contempla la implementación de un programa de **Evaluación y Seguimiento de la Calidad** de las Actividades Formativas del CIBERObn.

Participación de los grupos

Por sus características y contenidos, se hace imprescindible que todos los grupos CIBERObn participen activamente en la organización y desarrollo de las distintas actividades formativas contempladas en este programa. El Comité de Dirección arbitrará un sistema de valoración que permita trasladar dicha participación a la valoración científica de los grupos, con su consecuente impacto en términos de reparto de fondos.

Recursos económicos:

Formación	40.000 €
------------------	----------

3.1.2 Plataformas

Introducción

Actualmente para el avance y desarrollo de la investigación biomédica es de gran importancia disponer de un gran número de muestras biológicas, como son los tejidos, suero, plasma, ADN, proteínas, etc.

El almacenamiento de tal cantidad de muestras de origen diferente y la cada vez más estrecha colaboración entre laboratorios hace que el envío de muestras se realice con frecuencia, haciendo necesario un estricto control.

Para este fin se crean los denominados biobancos, establecimientos públicos o privados sin ánimo de lucro, que acogen una colección de muestras biológicas concebida con fines diagnósticos o de investigación biomédica y organizada como una unidad técnica con criterios de calidad, orden y destino al servicio de la sociedad en general y de la comunidad científica en particular.

Sin duda los biobancos van a ser en breve una herramienta básica en la investigación biomédica, pero para ello es preciso sentar las bases que deben garantizar su eficacia.

En primer lugar es indispensable definir el objetivo para el que se crea, ya sea de carácter poblacional sin ningún tipo de especialización o especializado en alguna patología, ya que cada objetivo requiere de una estrategia distinta.

Todo biobanco necesita desarrollar 5 puntos:

- Disponer de *Consentimientos Informados rigurosos*, de acuerdo con la *Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica* y con la *Ley Orgánica 15/1999, de 13 diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal*.
- *Estandarizar los procedimientos y protocolos*, garantizando la calidad en la obtención, procesamiento, preservación y almacenamiento de las muestras. Así como la correcta cumplimentación de los cuestionarios lo hará en la calidad de la información clínica asociada a las muestras.
- *Asegurar la trazabilidad de las muestras*, adquiriendo la infraestructura necesaria para ello y utilizar métodos únicos de codificación.
- *Gestión eficaz del biobanco y sus muestras*, utilizando aplicaciones informáticas creadas para tal fin.
- *Disponer de personal especializado*, dedicado al biobanco y conocedor del mismo.

Cabe esperar que una vez hecho el esfuerzo que supone la puesta en marcha de un biobanco y su mantenimiento el beneficio que se obtenga de él sea múltiple, ayudando a los investigadores en su tarea, a los pacientes en el diagnóstico precoz y tratamiento de sus enfermedades y finalmente a la sociedad en general previniendo enfermedades, identificando factores de riesgo y creando riqueza y conocimiento.

Dada la carencia que existe en España de un biobanco especializado en la recolección de tejido adiposo, muestras asociadas y sus datos clínicos para el estudio de enfermedades de gran prevalencia y en constante aumento en nuestra población, como la obesidad, la diabetes y las enfermedades asociadas a ellas, existe la necesidad de disponer de él para seguir desarrollando la actividad diaria de una forma rigurosa y para disponer de muestras que garanticen unos resultados fiables y de calidad.

Recursos económicos:

FAT BANK	24.000 €
----------	----------

3.2 Empresas

3.2.1. Innovación Empresarial

Objetivo General

Dar soporte científico-técnico a la actividad de I+D+i desarrollada por empresas, nacionales e internacionales, de sectores diana, en el ámbito de las ciencias de la salud y en concreto en el área temática de la alimentación, nutrición, obesidad y trastornos de la alimentación asociados.

Estrategia

Creación de un anillo empresarial entorno a la actividad investigadora del CIBERObn incluyendo los siguientes sectores empresariales diana: Farmaindustria, Biotecnología y Agroalimentación. El marco legal de actuación se sustentará a través de; Acuerdos de confidencialidad, Convenios de colaboración empresarial y formación, Convenios de Consorcios público-privados, Alianzas estratégicas y Contratos de Servicios

Actuaciones y objetivos generales.

Se establecen dos niveles superiores de actuación con su correspondiente objetivo general:

- A. Cooperación empresarial. Fomentar la participación, compatible con las acciones CIBER, en proyectos colaborativos de investigación con empresas, tanto en el ámbito nacional (Plan Nacional de I+D+i) como internacional (Programa Marco).**
- B. Servicios I+D+i. Promover actuaciones que permita crear y desarrollar la cartera de servicios del CIBERObn.**

B.1 Asesoría científico-técnica a empresas

- a. Revisión bibliográfica contrastada e indexada
- b. Vigilancia tecnológica
- c. Know-how de los grupos de investigación

B.2 Estudios de intervención nutricional de soporte para Alegaciones de Salud en el etiquetado. La actividad de investigación biomédica cooperativa y traslacional se concentra en la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición. El equipo de investigadores del Consorcio CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN) se caracteriza por; Contrastada excelencia investigadora en biomedicina, Multidisciplinaridad en el abordaje estudios, Experiencia referenciada en estudios biomédicos, nutricionales, dietéticos y poblacionales, Conocimiento de la tecnología biomédica, Acceso y ágil desempeño en los sistemas de asistencia sanitaria, Experiencia en gestión de la I+D+i en Ciencias de la Salud, Cooperatividad y sinergias ya manifiestas en el marco del consorcio

B.3. Otros Servicios de I+D+i

- a. Vigilancia tecnológica
- b. Modelos experimentales para estudios *in vitro* e *in vivo*
- c. Modelos *in silico*.
- d. Acciones de formación
 - i. Ponencias, conferencias empresas

- ii. Estancias en grupos CIBERObn
- e. Bolsa de trabajo jóvenes doctores y técnicos.
- f. Plan de difusión de resultados
 - i. Publicaciones indexadas
 - ii. Campaña multimedia
 - iii. Web

3.2.2. Emprendedores

Dar soporte técnico, de gestión y administrativo a los grupos de investigación CIBERObn para proyectar los resultados de investigación a través de acciones emprendedoras para:

- a. La creación de empresas
- b. La explotación de patentes

3.3 Comunicación

Introducción

El plan de comunicación es un planteamiento de los problemas, carencias o necesidades que tiene una entidad/organización con sus posibles soluciones, contando en su haber con todos los datos necesarios para ejecutar dichas soluciones.

Para ello es necesario definir la situación actual de la entidad (CIBERObn), los objetivos que se desean alcanzar, los públicos que hay que tener en cuenta (a quiénes afectan, quién pueden ayudarnos a lograr los objetivos, a quién hay que dirigirse, etc), las estrategias y las técnicas que definirán las actuaciones a seguir, la planificación de dichas actuaciones, el presupuesto a invertir, la evaluación del plan y, por último, los resultados finales obtenidos.

Objetivos generales

A. Conseguir que el CIBERObn sea capaz de transmitir a sus interlocutores, internos y externos, las capacidades que definen su identidad e intencionalidad.



B. Posicionar una imagen pública, interna y externa, que genere los atributos de potencia, innovación, eficacia, eficiencia, competencia y calidad con los que desarrolla su actividad de investigación.

C. Reforzar e incrementar su visibilidad y notoriedad pública a través de la comunicación, difusión y divulgación de los estudios de investigación que desarrolla.

D. Convertirlo en referente para instituciones públicas, entidades del sector, empresas del campo de la alimentación y medios de comunicación en materia de biología y psicología sobre la obesidad y los trastornos alimentarios afines. Trabajar la doble vertiente: científica y social.

Herramientas

1. Mailing
2. Alertas Informativas
3. Newsletter corporativo
4. Acciones con medios de comunicación (emisión de notas informativas, gestión de entrevistas y reportajes atemporales y/o de actualidad, ruedas de prensa, seminarios y jornadas, otros)
5. Acciones de carácter social (participación en congresos y/o salones sectoriales y foros de ámbito autonómico, nacional e internacional, simposios, otros)
6. Redes sociales (blog corporativo, Twitter, Slideshare y Vimeo)

Principales actores

1. CIBERObn
2. Medios de comunicación (generalistas y especializados)
3. Entidades públicas (asociaciones, fundaciones, Administración, otras)
4. Entidades privadas (industria alimentaria, tecnológica, farmacéutica, otras).

Acciones específicas

A. Comunicación interna:

A.1) Web Corporativa. Actualización periódica de la web corporativa (<http://www.ciberobn.es>).

A.2) Mailing. Envío de toda aquella información de interés para asociados tanto sectorial como corporativa (participación en jornadas y seminarios médicos, convocatorias públicas de empleo...).

A.3) Contacto permanente con jefes de grupo o investigadores CIBERObn. A fin de conocer líneas y estudios de investigación en curso y detectar asuntos noticiables.

A.4) Curso de portavocías. Seminario sectorial orientado a establecer un “manual de comunicación” entre los interlocutores del CIBERObn: conveniencia de tiempos y mensajes, emisores y receptores, terminología, traslación de información técnica a un lenguaje común, etc.

A.5) Activar una red de facilitadores. Un grupo conformado por integrantes de las distintas áreas, representantes provenientes de diferentes niveles jerárquicos que comunican a la gerencia todos aquellos temas que preocupan a sus compañeros para que puedan ser abordados en distintas instancias. Y al mismo tiempo, distribuyen entre sus compañeros la información de la gerencia.

A.6) Fomentar la celebración de reuniones por su condición motivante y su contribución al fomento de la participación.

A.7) Aprovechar al máximo las ventajas de intranet.

A.8) Alerta informativa obesidad y nutrición. Envío semanal de las informaciones que recogen los medios de comunicación relacionadas con el campo de la Obesidad y la Nutrición a todos los IPs del CIBERObn y a otros miembros de la comunidad científica que así lo han manifestado.

A.9) Newsletter corporativa. Una vez presentados todos los grupos de investigación del CIBERObn, el newsletter corporativo modificará su enfoque para profundizar

periódicamente, habitualmente de manera mensual, en temas que resulten de interés para los investigadores de la red consorciada. Quedaría pendiente el marcaje y concreción de dichas temáticas así como las posibles fuentes de consulta para poder elaborar el boletín electrónico.

A.10) Redes sociales. Se recomienda la creación de un blog corporativo en el que la comunidad médico-científica y los pacientes puedan intercambiar conocimientos y opiniones sobre temas de interés para ambos colectivos. Y la inclusión del CIBERObn en Twitter, dado que permite:

1. Divulgar en tiempo real las últimas novedades de la red consorciada (investigaciones recientes, temas de interés a los que conviene dar máxima proyección, seminarios y cursos corporativos...) por lo que es una excelente herramienta de autopromoción.
2. Desarrollar un contenido más directo y atractivo que se traducirá en una comunicación más atrayente para su público objetivo.
3. Incrementar la Comunidad de destinatarios del CIBERObn.
4. Obtener comentarios que ayuden a mejorar la actividad del Centro. generar más tráfico hacia la web corporativa.
5. Estar en contacto con profesionales de interés para la red consorciada.
6. Mantenerse informado sobre los temas y noticias de mayor interés para el conjunto de la sociedad.
7. Modernizar la imagen de la red consorciada, presentándose "en sociedad" como una compañía que sabe sacar partido de las nuevas tecnologías.

También se recomienda alojar en Slideshare temas de interés del CIBERObn, un espacio gratuito donde los usuarios pueden enviar material en Powerpoint u OponeOffice que se almacenan en formato Flash para ser visualizadas online. Una opción interesante para compartir presentaciones en la red y que ayudan a posicionar al CIBERObn como centro de referencia en materia de obesidad y nutrición. Slideshare también permite compartir estas presentaciones a través de correo electrónico o

incluirlo con su propio reproductor en la página web corporativa de la entidad que sube el material. Y cuando se disponga de más material audiovisual subirlo a Vimeo.

B. Comunicación externa

B.1) Impulso al plan empresas. Establecer reuniones de negocio con empresas de interés para la red consorciada (empresas del campo del I+D, agroalimentarias...) y desarrollar acciones para divulgar públicamente dichas colaboraciones y para presentar a la sociedad los resultados obtenidos. También se plantea la posibilidad de crear una empresa ad hoc (spin off) que permita al CIBERObn aprovechar las sinergias del mundo empresarial. Colaboradores: empresas agroalimentarias, del sector I+D...

B.2) Impulso y difusión del plan de RRHH. Dar a conocer públicamente el plan de Recursos Humanos activado por el CIBERObn, orientado hacia la capacitación complementaria de los miembros del Consorcio. Y concebido como una herramienta para transformar este centro en un referente nacional e internacional en todo lo relativo a actividades formativas en el ámbito de la obesidad y la nutrición aplicada a la salud. Para ello se propone difundir, entre otras líneas de formación, las becas lanzadera, el programa de movilidad y las becas de gestión.

B.3) Simposio científico del CIBERObn. Dar continuidad a un encuentro de trabajo que permite analizar, a través de un extenso programa científico, las principales líneas de investigación en materia de obesidad y nutrición.

B.4) Seminario de periodismo y salud: obesidad y nutrición. Cómo comunicar. Jornada dirigida a todos aquellos periodistas que trabajan en las secciones de salud/medicina de los medios generalistas andaluces, así como a los directores de comunicación de los centros hospitalarios de Andalucía que busca acercar las claves de la comunicación ante los asuntos relacionados con la salud, centrados en obesidad y nutrición (trastornos alimentarios, conducta social alimentaria, retos de futuro, obesidad-consecuencias médicas y sociales...). La actividad se plantea como continuación de la primera edición que tuvo lugar en Santiago de Compostela, en febrero de 2009.

B.5) Edición de una guía práctica sobre obesidad infantil. Elaboración, edición e implementación en escenario clínico de una guía práctica –manual de uso- sobre

obesidad infantil que recoja el procedimiento a seguir por cualquier médico de atención primaria de todos aquellos centros hospitalarios donde el CIBERObn tenga presencia a través de sus investigadores. Se incluirán recomendaciones básicas sobre menús infantiles y protocolo de actuación en comedores escolares.

B.6) Lanzamiento de propuesta de un plan integral de obesidad. Elaboración de un documento base con definición, objetivos, estrategia, contexto, actuaciones, herramientas... de un Plan Integral de Obesidad autonómico o nacional (dependerá de la colaboración con la Administración). Importante convergencia del programa con otros que ya estén en circulación (Estrategia NAOS).

B.7) Lanzamiento de propuesta del observatorio sobre nutrición y obesidad. Elaboración de un documento base que contenga la definición del Observatorio y hoja de ruta a seguir. Búsqueda de colaboradores y vías de financiación. Estudio comparativo con otras experiencias, públicas o privadas, de similar temática (ej. Valorar iniciativa del Observatorio nutricional de Eroski, sobre nutrición y bienestar para posibles colaboraciones o integraciones futuras). La puesta en marcha de este Observatorio facilitaría la implementación de distintos programas alimentarios y sanitarios que fijarían las pautas para acometer políticas en materia de salud pública a distintos niveles. El objetivo principal del Observatorio será convertirse en un sistema permanentemente actualizado que integre información, elaboración de estadísticas globales y específicas, análisis y proyecciones sobre el área de trabajo del CIBERObn, permitiendo nutrir de información a organismos nacionales e internacionales implicados en el diseño de actuaciones políticas, así como a universidades e institutos de investigación relacionados.

B.8) Elaboración de un audiovisual corporativo del CIBERObn. Crear una tarjeta de presentación audiovisual de la red consorciada que permita acercar el CIBERObn a la sociedad de una manera más atractiva.

B.9) Previsión emisión de notas informativas y reportajes de actualidad y/o atemporales con una periodicidad mínima de un comunicado al mes compatible con los temas de actualidad que vayan surgiendo de los estudios en curso de los ocho programas de investigación y que requieran tratamiento inmediato. Así como temas noticiables vinculados a la actualidad

4. Estructura organizativa

Estructura Funcional

El CIBER del área temática de fisiopatología de la obesidad y nutrición, de acuerdo con la decisión del Consejo Rector, ha sido estructurado en 6 programas.

- Programa 1: “Nutrición”. Coordinador: Dr. Ramon Estruch y Dra. Lamuela
- Programa 2: "Adipobiología" Coordinador: Dra. Gema Fruhbeck
- Programa 3: " Complicaciones de la obesidad y Obesidad Infantil" Coordinador Dr Francisco Tinahones Madueño
- Programa 4: “Neurocognición y Factores Ambientales-Biológicos: Coordinador Dr. Fernando Fernández-Aranda
- Programa 5: “Nuevas Estrategias y Biomarcadores en la Prevención y Tratamiento de la Obesidad y Trastornos de la Alimentación. Coordinador: Dr. Andreu Palou
- Programa 6: “Fisiopatología de la homeostasis del peso corporal. Coordinador: Dr. Francesc Villarroya

Existen las siguientes programas transversales:

- Formación del CIBERObn y Plataformas: Coordinador: Dr. Manuel Tena-Sempere
- Comunicación: Dirección Científica
- Empresas: Gerencia