

IFER

Memoria anual

2016

*ciberer*

Centro de Investigación Biomédica en Red  
Enfermedades Raras

# Índice

PRESENTACIÓN DEL DIRECTOR CIENTÍFICO .....	3
ORGANIZACIÓN	
Estructura organizacional .....	6
Directorio de grupos e instituciones .....	7
Presupuesto .....	10
Personal .....	10
Actividades destacables .....	11
Producción científica .....	14
PROGRAMAS CIENTÍFICOS	
Medicina Genética .....	20
Medicina Metabólica Hereditaria .....	21
Medicina Mitocondrial y Neuromuscular .....	22
Medicina Pediátrica y del Desarrollo .....	23
Patología Neurosensorial .....	23
Medicina Endocrina .....	24
Cáncer Hereditario, Enfermedades Hematológicas y Dermatológicas .....	25
PROGRAMAS TRANSVERSALES	
Programa de Formación .....	28
Programa de Aplicación del Conocimiento .....	29
Programa de Acción Cooperativa y Complementaria Intramurales .....	30
Programa de Internacionalización .....	31
Programa de Divulgación Científica Social .....	32
PLATAFORMAS	
CIBERER BIOBANK .....	34
ORPHANET .....	35
BIER .....	36
MAPER .....	37
SEFALer .....	38
PROTEOmAb .....	39
GRUPOS .....	41



**Pablo Lapunzina**, Director Científico

## Presentación del Director Científico

CIBERER celebra 10 años desde su creación en noviembre de 2006. El modelo CIBER es un apoyo vital para la investigación biomédica en nuestro país. Disponer de identidad como centro es un paso más allá en relación a las redes, tener una estructura de gestión y la capacidad de aplicar una estrategia científica propia es clave para el desarrollo de la investigación cooperativa y su coordinación.

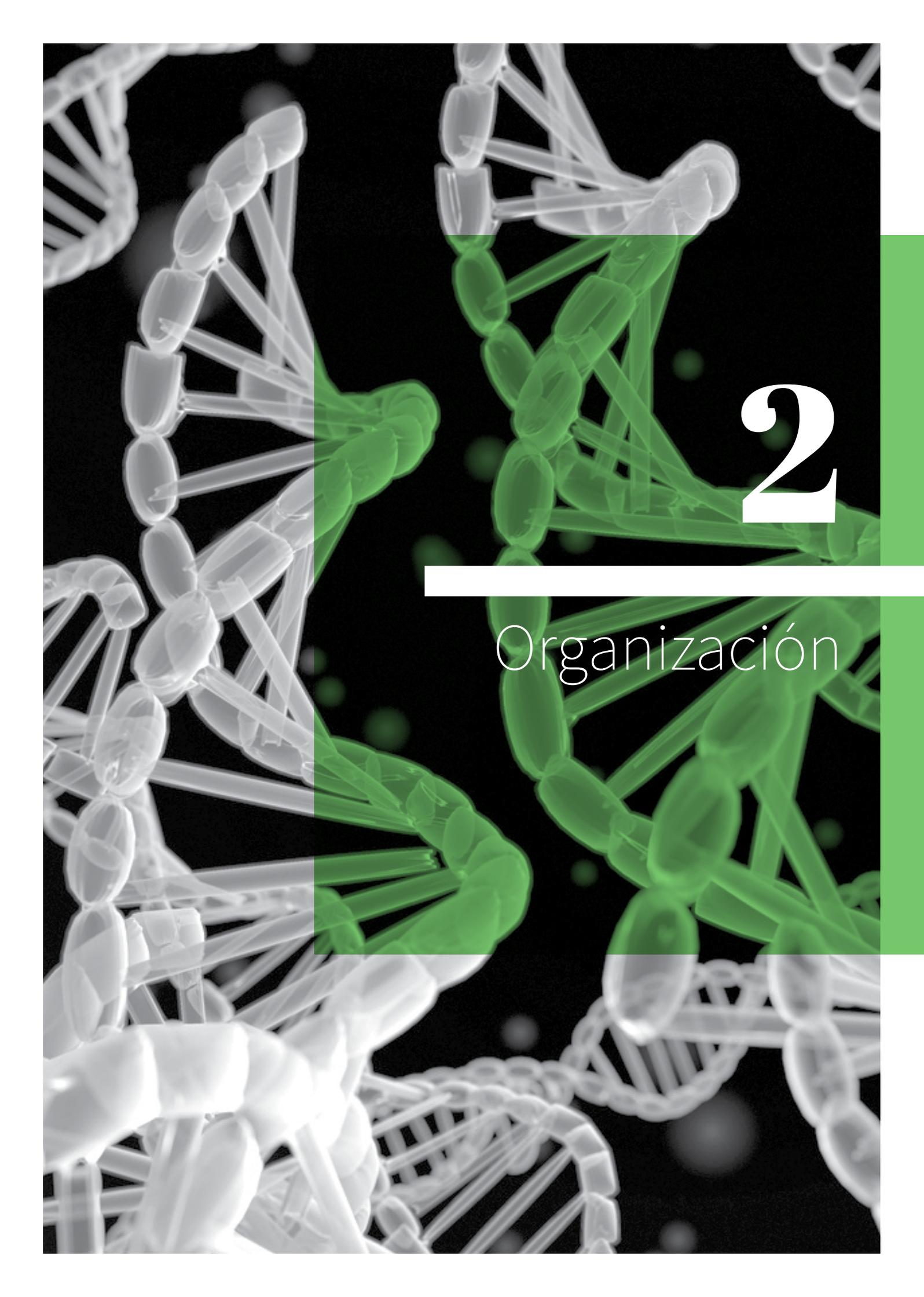
CIBERER es la red de referencia nacional para la investigación en enfermedades raras (ER) y, dado nuestro carácter multidisciplinar, obtenemos resultados en numerosos grupos de patologías raras. Nuestra ventaja es ser el único centro estatal capaz de conectar la generación de conocimiento básico con su aplicación clínica. Las ER, por su complejidad y diversidad, necesitan de una investigación diversificada y en red, sumando la disponibilidad de nuevas tecnologías y el conocimiento específico de cada patología, para obtener los mejores resultados de investigación. CIBERER tiene ahora, la obligación de dar respuesta a las necesidades que plantea ser un centro de excelencia de estas características y los retos en el ámbito de las ER para los próximos años: desarrollar nuevos tratamientos y mejorar el acceso al diagnóstico de las ER, siguiendo las políticas nacionales e internacionales.

En el diagnóstico de las ER, el mayor avance en los últimos años ha sido la incorporación de la tecnología de secuenciación masiva. Esta tecnología nos permite leer millones de secuencias de ADN a una velocidad sin precedentes y a un coste cada vez más reducido. Esto ha permitido hallar los genes responsables de un gran número de ER. Su potencial ha posibilitado el desarrollo de nuevas aplicaciones y pruebas biológicas que están implementándose masivamente en el diagnóstico postnatal y prenatal de enfermedades genéticas. Destacamos nuestro Programa de Enfermedades Raras No Diagnosticadas, ENoD. Su objetivo es el de contribuir a un diagnóstico molecular preciso de casos clínicos no resueltos tras aplicar “todos” los protocolos disponibles (adecuados) en la cartera de servicios del SNS.

Por otra parte, CIBERER sigue potenciando estrategias terapéuticas, y en este sentido participa directamente como promotor de medicamentos huérfanos. Actualmente es sponsor de un total de 6 medicamentos designados como huérfanos por la Agencia Europea del Medicamento (EMA), 3 de los cuales también han sido designados como tales por la agencia americana (FDA) (3 corresponden a terapia génica y 3 a reposicionamiento de fármacos).

Por último, CIBERER ha renovado en 2016 los miembros de su Comité de Dirección y de su Comité Científico Asesor Externo. Destacando la inclusión de los representantes de afectados en este último, que sin duda fortalecerá nuestra estructura y nuestro compromiso hacia los pacientes. Aprovecho para agradecer a todos los miembros del Comité de Dirección anterior su gran dedicación al centro y especialmente al Profesor Francesc Palau, “nuestro” Director Científico en estos últimos 10 años, por su compromiso y labor en el CIBERER.





# 2

## Organización

# Estructura Organizacional

El CIBERER es una de las áreas temáticas que componen el Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER), un consorcio de investigación español en el ámbito de la investigación biomédica con un gran potencial científico, dependiente del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) - Ministerio de Economía, Industria y Competitividad. En 2016 estaba compuesto por 8 áreas temáticas – que fueron ampliadas a 11 en 2017-.

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

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

El CIBERER, como consorcio público que es, está regido por un Consejo Rector y una Comisión Permanente (órganos de gobierno y dirección) en el que participan las 29 instituciones consorciadas. La estructura de organización está compuesta por la Dirección Científica a cargo del Dr. Lapunzina que junto al Comité de Dirección coordina la actividad de los 7 Programas de Investigación (PdI) en los que se distribuyen los grupos CIBERER. La Unidad Técnica CIBER y el equipo de Gestión Científica ofrecen el soporte administrativo y técnico necesario para el funcionamiento de la institución.

## Integrantes del Comité de Dirección

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

Nombre	Cargo
Pablo Lapunzina	Director Científico
Susan Webb	Subdirectora Científica
Ángel Carracedo	Coordinador del Programa de Medicina Genética
Rafael Artuch	Coordinador del Programa de Medicina Metabólica Hereditaria
Francesc Palau	Coordinador del Programa de Medicina Mitocondrial y Neuromuscular
Montserrat Milà	Coordinadora del Programa de Medicina Pediátrica y del Desarrollo
Lluís Montoliu	Coordinador del Programa de Patología Neurosensorial
Susan Webb	Coordinadora del Programa de Medicina Endocrina
Juan Antonio Bueren	Coordinador del Programa de Cáncer Hereditario, Enfermedades Hematológicas y Dermatológicas
Luis Pérez Jurado	Coordinador del Programa de Programa de Formación
Manuel Sánchez	Gerente

## Comité Científico Asesor Externo

El Comité Científico Externo es un órgano de apoyo y asesoramiento científico, formado por personalidades relevantes en el ámbito de ciencias de la salud distinguidas por su trayectoria profesional o científica afín a los objetivos del centro. Se trata del órgano encargado de realizar la evaluación anual de la actividad del CIBERER y de sus grupos de investigación.

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

## Gestión Científica

Nombre	Cargo
Ingrid Mendes	Adjunta a la Dirección Científica
Beatriz Gómez	Gestora de Programas
Juan Luque	Gestor de Programas
Andrés Medrano	Responsable de Formación y Gestor de la Actividad

Contacto: <http://www.ciberer.es/quienes-somos/contacto>

## Unidad Técnica

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

# Directorio de Grupos e Instituciones

Jefe de Grupo	Institución	Centro	Prov. Centro
Antíñolo, Guillermo	Fund. Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla	Hospital Virgen del Rocío	Sevilla
Artuch Iriberrí, Rafael	Fundación para la Investigación y Docencia Sant Joan de Deu	Hospital Sant Joan de Déu	Barcelona
Ayuso, Carmen	Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz	Instituto de Investigación Sanitaria. Fundación Jiménez Díaz	Madrid
Benítez, Javier	Fundación Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas	Fundación Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas	Madrid
Bermejo Sánchez, María Eva	Instituto de Salud Carlos III	Centro de Investigación de Anomalías Congénitas	Madrid
Bernal, Juan	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols	Madrid
Botella Cubells, Luisa María	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Centro de Instituciones Biológicas	Madrid
Bovolenta, Paola	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Centro de Biología Molecular Severo Ochoa	Madrid
Bueren, Juan Antonio	Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT)	Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT)	Madrid
Cardellach López, Francesc	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Barcelona
Carracedo, Ángel	Universidad de Santiago de Compostela	Facultad de Medicina	A Coruña

Jefe de Grupo	Institución	Centro	Prov. Centro
Carrascosa, Antonio	Fundación Hospital Universitario Vall d' Hebron - Institut de Recerca (VHIR)	Hospital Universitario Vall d' Hebron	Barcelona
Castaño González, Luis	Asociación Instituto de Investigación Sanitaria de Biocruces	Hospital Universitario Cruces	Vizcaya
Cuezva, José Manuel	Universidad Autónoma de Madrid	Centro de Biología Molecular Severo Ochoa	Madrid
Dalmau Obrador, Josep	Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer	Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer	Barcelona
Del Río Nechaevsky, Marcela	Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT)	Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT)	Madrid
Dopazo Blazquez, Joaquín	Fundación Centro de Investigación Príncipe Felipe	Fundación Centro de Investigación Príncipe Felipe	Valencia
Estévez Povedano, Raúl	Universidad de Barcelona	Facultad de Medicina	Barcelona
Fernández Piqueras, José	Universidad Autónoma de Madrid	Centro de Biología Molecular Severo Ochoa	Madrid
Fillat, Cristina	Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer	Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer	Barcelona
Gallano Petit, María Pía	Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	Barcelona
Garesse, Rafael	Universidad Autónoma de Madrid	Universidad Autónoma de Madrid	Madrid
Giraldo Castellano, Pilar	Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud	Hospital Miguel Servet	Zaragoza
González Manchón, Consuelo	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Centro de Investigaciones Biológicas	MADRID
Gratacos, Eduard	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer	Barcelona
Grinberg, Daniel	Universidad de Barcelona	Facultad de Biología. Universidad de Barcelona	Barcelona
Illa Sendra, Isabel	Instituto de Investigación del Hospital de Santa Creu i Sant Pau	Instituto de Investigación del Hospital de Santa Creu i Sant Pau	Barcelona
Knecht, Erwin	Fundación Centro de Investigación Príncipe Felipe	Centro de Investigación Príncipe Felipe	Valencia
Lapunzina Badía, Pablo Daniel	Servicio Madrileño de Salud	Hospital La Paz	Madrid
López Trascasa, Margarita	Servicio Madrileño de Salud	Hospital La Paz	Madrid
Marfany Nadal, Gemma	Universidad de Barcelona	Departamento de Genética. Facultad de Biología	Barcelona
Martí Seves, Ramón	Fundación Hospital Universitario Vall d' Hebron - Institut de Recerca (VHIR)	Hospital Universitario Vall d' Hebron	Barcelona
Martín Casanueva, Miguel Ángel	Servicio Madrileño de Salud	Hospital Universitario 12 de Octubre	Madrid
Medina Torres, Miguel Ángel	Universidad de Málaga	Facultad de Ciencias Experimentales y de la Salud	Málaga
Milà, Montserrat	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Barcelona
Millán Salvador, José María	Fundación para la Investigación del Hospital la Fe	Hospital Universitario La Fe	Valencia
Montoliu Jose, Lluís	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Centro Nacional de Biotecnología	Madrid
Montoya Villarroya, Julio	Universidad de Zaragoza	Facultad de Veterinaria	Zaragoza
Moreno Pelayo, Miguel Ángel	Servicio Madrileño de Salud	Hospital Ramón y Cajal	Madrid
Navas, Plácido	Universidad Pablo de Olavide	Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa	Sevilla
Nunes, Virginia	Fundación IDIBELL	Hospital Durán y Reynals	Barcelona

Jefe de Grupo	Institución	Centro	Prov. Centro
Palacín, Manuel	Fundación privada Instituto de Recerca Biomédica (IRB-Barcelona)	Fundación privada Instituto de Recerca Biomédica (IRB-Barcelona)	Barcelona
Palau Martínez, Francesc	Fundación para la Investigación y Docencia Sant Joan de Deu	Hospital Sant Joan de Déu	Barcelona
Pallardo Calatayud, Federico	Universidad de Valencia	Facultad de Medicina de Valencia	Valencia
Pérez González, María Belén	Universidad Autónoma de Madrid	Centro de Biología Molecular Severo Ochoa	Madrid
Pérez Jurado, Luis	Universidad Pompeu Fabra	Facultad de Ciencias Experimentales y de la Salud	Barcelona
Perona Abellón, Rosario	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols	Madrid
Posada de la Paz, Manuel	Instituto de Salud Carlos III	Instituto de Investigación en Enfermedades Raras	Madrid
Pujol Onofre, Aurora	Fundación IDIBELL	Hospital Durán y Reynals	Barcelona
Ribes, Antonia	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Instituto de Bioquímica Clínica	Barcelona
Rodríguez de Córdoba, Santiago	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Centro de Investigaciones Biológicas	Madrid
Rubio Zamora, Vicente	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Instituto de Biomedicina de Valencia	Valencia
Ruiz Pérez, Víctor Luis	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols	Madrid
Salido, Eduardo	Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS)	Hospital Universitario de Canarias	Santa Cruz de Tenerife
Sanz, Pascual	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Instituto de Biomedicina de Valencia	Valencia
Satrústegui Gil Delgado, Jorgina	Universidad Autónoma de Madrid	Centro de Biología Molecular Severo Ochoa	Madrid
Serratos, José	Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz	Instituto de Investigación Sanitaria. Fundación Jiménez Díaz	Madrid
Surrallés, Jordi	Universidad Autónoma de Barcelona	Facultad de Biociencias	Barcelona
Varela Nieto, Isabel	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols	Madrid
Vicente García, Vicente	Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia (FFIS)	Hospital José María Morales	Murcia
Vilchez Padilla, Juan Jesús	Fundación para la Investigación del Hospital la Fe	Hospital Universitario de La Fe	Valencia
Webb, Susan	Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	Barcelona



# Presupuesto

INGRESOS				
Transferencia ISCIII	Subvenciones Proyectos	Prestaciones Servicios	Otros Ingresos	TOTAL
4.905.860,00	368.533,19	693.631,01	58.849,51	6.026.873,71

GASTOS				
Proyecto	Inventariable	Aprovisionamientos y otros gastos actividad	Personal	TOTAL
Dirección Científica, Secretaría Científica, Comunicación	0,00	178.234,14	39.678,90	217.913,04
Grupos	0,00	13.367,16	3.334.989,76	3.348.356,99
Formación	0,00	23.576,06	61.961,25	85.537,32
Programas	861,52	63.999,75	104.685,43	169.546,71
Plataformas	1.097,39	88.588,31	214.070,58	303.756,37
Trasferencia-Traslación	0,00	83.229,67	0,00	83.229,67
Proyectos Intramurales	24.744,61	369.490,57	1.579,82	395.815,00
Proyectos Externos	18.469,39	662.917,92	311.604,93	992.992,25
<b>TOTAL</b>	<b>45.172,91</b>	<b>1.483.403,58</b>	<b>4.068.570,67</b>	<b>5.597.147,35</b>

## Personal

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

	HOMBRE	MUJER	Total general
Diplomado	-	1	1
Doctor	17	55	72
Licenciado	11	33	44
Técnico	1	20	21
<b>TOTAL</b>	<b>29</b>	<b>109</b>	<b>138</b>

# Actividades destacables

## Proyectos

### NACIONALES

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

Estudio de las vías implicadas en los trastornos del espectro autista: Consecuencias funcionales de las variantes genéticas y epigenéticas.

Avances en la enfermedad de McArdle: Nuevas aproximaciones terapéuticas y desarrollo de un nuevo método diagnóstico no invasivo en pacientes.

Identificación y caracterización de mecanismos moleculares implicados en las Anomalías de la Diferenciación Sexual (ADS) mediante la aplicación de técnicas de secuenciación masiva y aCGH.

Atrofia muscular en envejecimiento y patologías neurometabólicas hereditarias: aproximación al diagnóstico e intervención. Parte 2: Aproximaciones a terapia basadas en el uso de iPSCs.

El Paisaje de la Biología Axonal y las Membranas Asociadas a Mitocondrias en la Enfermedad Neurogenética.

Proyecto COHORTE: Caracterización y contribución al diagnóstico genético en una cohorte de pacientes con discapacidad intelectual, autismo y/o epilepsia.

#### Agencia financiadora: Ministerio de Economía y Competitividad

Regulación de la replicación del DNA mitocondrial en la patología humana: Importancia de la homeostasis del pool de dNTPs.

Plataforma de apoyo a la internacionalización del CIBER\_BBN/ER/RES.

### Otros

Fundación Todos Somos Raros.

PIK3CA Overgrowth Syndromes: Diagnosis, Phenotype and Clinical Guidelines

### PROYECTOS INTERNACIONALES UE

European network and registry for homocystinurias and methylation defects (E-HOD).

Promoting Implementation of Recommendations on Policy, Information and Data for Rare Diseases (RD-ACTION).

Novel therapeutic perspectives for mitochondrial DNA depletion and deletion syndrome due to defective dNTP homeostasis: The specific case of TK2 deficiency.

Este proyecto financiado por la Fundación privada AFM- TELETHON.

## Transferencia

El CIBER tiene entre sus principales objetivos la traslación del conocimiento generado por sus investigadores, de forma que los resultados de investigación se desarrollen en protocolos, servicios y productos para la mejora de la práctica clínica y la calidad de vida de la población. Para ello, el departamento de Transferencia Tecnológica del CIBER sirve de nexo entre nuestros investigadores y empresas, entidades privadas, centros públicos de investigación y otros agentes de innovación para hacer efectiva la cooperación con los mismos y que los resultados de investigación puedan llegar a ser aplicados. Para conseguir este objetivo se trabaja en varias líneas:

- El contacto continuo con nuestros investigadores para monitorizar sus resultados y formarles en la gestión de la innovación.

En este sentido, los días 29 y 30 de noviembre de 2016 se organizó una Jornada de Transferencia Tecnológica en el marco del 30º aniversario del ISCIII. Durante la misma, expertos en distintas áreas compartieron sus conocimientos sobre propiedad industrial, creación de empresas, procesos de licencia, capital riesgo, ayudas a la internacionalización, etc.

- La protección de los resultados de investigación y gestión de la cooperación con otros agentes, evidenciada en la solicitud de patentes y la firma de contratos de licencia, entre otros acuerdos. Así a lo largo de 2016 en el CIBER se presentaron once nuevas solicitudes de patentes y un registro de software. Además, siete invenciones se encuentran en estudio de patentabilidad y una en redacción y se espera se presenten a principios de 2017. Por otra parte, se han firmado ocho contratos de licencia. Además, durante 2016 comenzaron varias negociaciones que se esperan finalicen con éxito en el primer trimestre de 2017. En ER se han solicitado durante el año 2016 tres nuevas patentes y se han firmado dos contratos de licencia con empresas y otros dos se encuentran en proceso de negociación. En concreto, dos de las licencias firmadas y una de las que hay en negociación, pertenecen a acuerdos con la empresa Rocket Pharmaceuticals. Las mismas están asociadas a un RCA (Research Cooperation Agreement, en sus siglas en inglés) y a un MRA (Master Research Agreement) para la financiación de varios proyectos preclínicos y clínicos. Se valora toda la actuación en más de 10 millones de euros.
- La presentación de los resultados de investigación y capacidades tecnológicas de nuestros grupos en jornadas de transferencia tecnológica. Entre otras muchas acciones y sólo a modo de ejemplo, CIBER tuvo stand y presencia institucional en BIOSPAIN 2016 (28-30 septiembre, Bilbao).
- El apoyo a la creación de empresas de base tecnológica nacidas de grupos del CIBER. Dentro del área de Enfermedades Raras, el CIBER participa desde el año 2014 en Epidisease (<http://www.epidisease.com/es/>), a la cual ha seguido apoyando en estos años y en concreto durante 2016 en las siguientes acciones:
  - Presentación al Programa “Mind the Gap” de la Fundación Botín (en fase final, pendiente de decisión).
  - Proyecto “Neotec” solicitado a CDTI (pendiente de resolución).
  - Finalista del programa FIPSE-MIT- IDEA2 Global.
  - Seleccionado por DCN para la entrada de inversores (presentación del proyecto en febrero de 2017 ante el Comité Científico).
- Otras actividades relacionadas con la innovación, la cooperación público-privada y la propiedad industrial e intelectual.

## Difusión

Durante 2016 el Departamento de Comunicación del CIBER ha realizado, diferentes acciones de difusión y divulgación con el objetivo de reforzar la visibilidad del Centro, así como dar a conocer la labor investigadora que realizan los grupos de sus ocho áreas temáticas.

Los hitos 2016 de la Comunicación del CIBERER son los siguientes:

- **EL CIBERER en los medios de Comunicación:**

En este periodo se enviaron 67 notas de prensa CIBER, 11 de ellas del CIBERER y 2 en colaboración entre varias áreas CIBER

Fecha	Área Temática	Titular
19/01/2016	CIBERER	La primera Jornada Nacional de la Enfermedad de Menkes acogerá la presentación de un proyecto de investigación sobre este trastorno ultra-raro
08/02/2016	CIBERER	Expertos internacionales explican sus avances en terapia génica para tratar enfermedades hematológicas
25/02/2016	CIBERER	La Región de Murcia cuenta con un grupo de referencia en enfermedades raras hematológicas que se ha incorporado al CIBERER
03/03/2016	CIBERER	Un grupo multidisciplinar de autores lanza el primer libro en español sobre la ética en la investigación de las enfermedades raras
07/03/2016	CIBERER	Investigadores del CIBERER utilizan la tecnología de edición genética CRISPR-Cas9 en diversos proyectos sobre enfermedades raras

Fecha	Área Temática	Titular
05/04/2016	CIBERER	Un vector de terapia génica para tratar la deficiencia en piruvato quinasa es declarado medicamento huérfano en Estados Unidos
17/05/2016	CIBERER	Un vector lentiviral para tratar la anemia de Fanconi es declarado medicamento huérfano en Estados Unidos
15/06/2016	CIBERER	Temsirolimus, designado medicamento huérfano para el tratamiento de la adrenoleucodistrofia
14/07/2016	CIBER/CIBERER	Patentado un nuevo kit para el diagnóstico y seguimiento de la Escoliosis Idiopática del Adolescente
21/07/2016	CIBERER	FEDER y CIBERER intensifican su colaboración en la investigación de las enfermedades raras
31/10/2016	CIBERER	Una investigación pionera contribuirá a mejorar el conocimiento de las enfermedades minoritarias mitocondriales
02/11/2016	CIBERER	Ubiquinol, designado medicamento huérfano para el tratamiento de la deficiencia primaria de coenzima Q10
16/11/2016	VARIOS CIBER	El CIBER acerca su investigación a la sociedad de la mano de la improvisación teatral en #ImproCiencia

Asimismo, se han registrado 1.121 apariciones en los medios de comunicación:

2016	Noticias	Audiencia
CIBERER	1.121	134.431.600

- **Boletín CIBER**

En este año se han elaborado y difundido 5 boletines de noticias CIBER, que incluye contenidos relevantes tanto del CIBERER como del resto de áreas temáticas. Los boletines digitales se enviaron a cerca de 4.000 suscriptores. <http://www.ciberisciii.es/comunicacion/boletines>

- **Web CIBERER**

Durante 2016 se han publicado en la web del CIBERER 161 noticias y 129 eventos en la agenda.

Estadísticas de visitas en la web 2016							
	Núm visitas a páginas	Sesiones*	Usuarios	Páginas/sesión	Duración media de la sesión	% rebote**	% nuevas sesiones
CIBERER	161.248	60.158	34.141	2,68	2:19	57,86	55,05

(\*) Sesiones: Una sesión es un conjunto de interacciones que tienen lugar en su sitio web en un periodo determinado. Por ejemplo, una única sesión puede contener varias páginas vistas.

(\*\*) Rebote: El porcentaje de rebote es el porcentaje de sesiones de una sola página, es decir, sesiones en las que el usuario ha abandonado su sitio en la página de entrada sin interactuar con ella.

- **Redes Sociales**

Principales indicadores de la presencia del CIBERER en Twitter:

	Seguidores		Actualizaciones		Klout (Influencia)	
	Enero	Diciembre	Enero	Diciembre	Enero	Diciembre
CIBERER	3078	3610	3883	5049	55	54

- **Memoria Anual CIBERER**

El área de Comunicación del CIBER en colaboración con el CIBERER coordinó el contenido de la memoria CIBERER 2015 en español/ inglés, elaborando y difundiendo 2 memorias en formato interactivo (Flipbook) y pdf. Se han distribuido a través de la página web y de la cuenta de Twitter: <http://www.ciberisciii.es/comunicacion/memorias-anales>

- **Semana de la Ciencia CIBER #ImproCiencia**

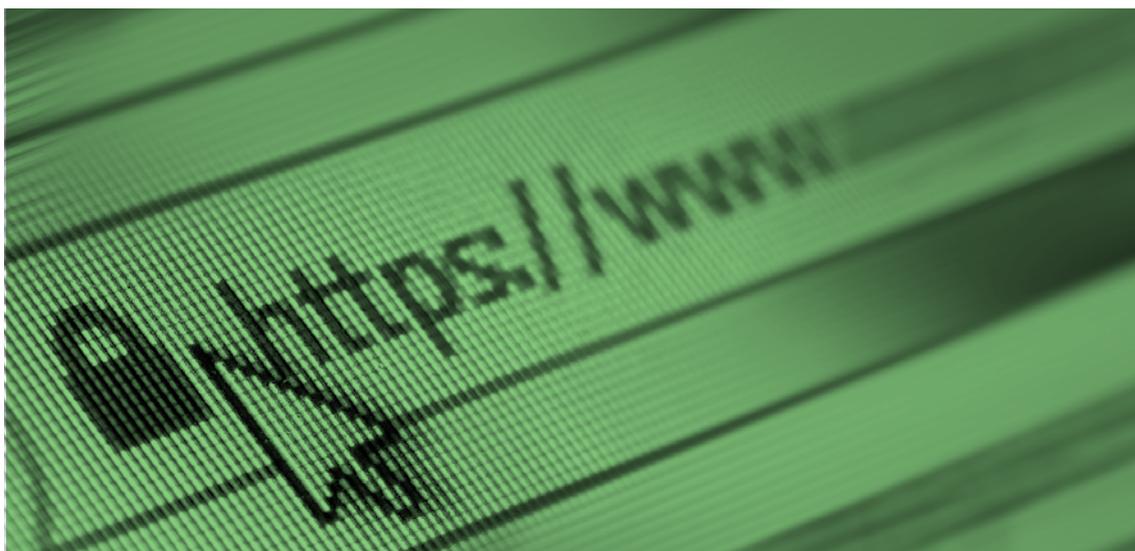
El evento de divulgación #ImproCiencia, celebrado el 16 de noviembre en Madrid, unió ciencia e improvisación teatral para explicar de una manera lúdica la investigación biomédica que realiza el CIBER en sus ocho áreas temáticas. Por su parte, CIBERER presentó el ensayo clínico para aplicación de la terapia génica en Anemia de Fanconi, coordinado por el Dr. Juan Antonio Bueren.

## Producción Científica

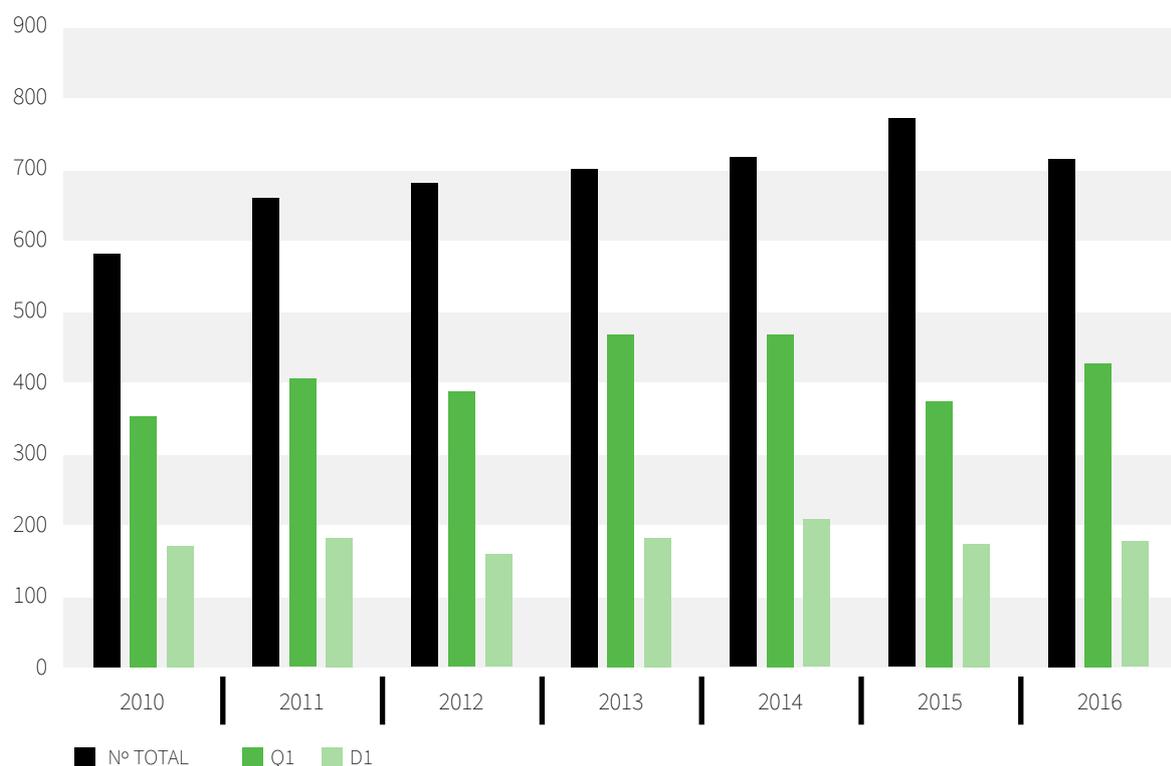
La evolución gráfica de las publicaciones CIBERER pueden apreciarse en los siguientes gráficos en los que se analizan los datos entre el año 2010 y 2016. También se detallan las publicaciones por grupo para el presente año, así como las colaboraciones interCIBER e intraCIBER.

### Publicaciones

Publicaciones por año							
CIBERER	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Nº Totales	584	662	683	704	720	775	718
Q1	354	407	389	470	470	375	429
D1	171	182	159	182	208	174	177



## EVOLUCIÓN DE PUBLICACIONES CIBERER 2010-2016



## Publicaciones más relevantes del CIBERER durante 2016 según factor de impacto

Publicación	Factor Impacto
Latorre-Pellicer A., Moreno-Loshuertos R., Lechuga-Vieco A.V., Sanchez-Cabo F., Torroja C., Acin-Perez R. et al. Mitochondrial and nuclear DNA matching shapes metabolism and healthy ageing. <i>Nature</i> . 2016;535(7613):561-565.	38,891
Dunning A.M., Michailidou K., Kuchenbaecker K.B., Thompson D., French J.D., Beesley J. et al. Breast cancer risk variants at 6q25 display different phenotype associations and regulate ESR1, RMND1 and CCDC170. <i>Nature Genetics</i> . 2016;48(4):374-38.	38,138
Zhou W., Machiela M.J., Freedman N.D., Rothman N., Malats N., Dagnall C. et al. Mosaic loss of chromosome Y is associated with common variation near TCL1A. <i>Nature Genetics</i> . 2016;48(5):563-568.	37,369
Kenna K.P., Van Doormaal P.T.C., Dekker A.M., Ticozzi N., Kenna B.J., Diekstra F.P. et al. NEK1 variants confer susceptibility to amyotrophic lateral sclerosis. <i>Nature Genetics</i> . 2016;48(9):1037-1042.	34,661
Van Rheenen W., Shatunov A., Dekker A.M., McLaughlin R.L., Diekstra F.P., Pulit S.L. et al. Genome-wide association analyses identify new risk variants and the genetic architecture of amyotrophic lateral sclerosis. <i>Nature Genetics</i> . 2016;48(9):1043-1048.	34,090
de la Torre R., de Sola S., Hernandez G., Farre M., Pujol J., Rodriguez J. et al. Safety and efficacy of cognitive training plus epigallocatechin-3-gallate in young adults with Down's syndrome (TESDAD): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. <i>The Lancet Neurology</i> . 2016;15(8):801-810.	34,090

Publicación	Factor Impacto
Scialo F., Sriram A., Fernandez-Ayala D., Gubina N., Lohmus M., Nelson G. et al. Mitochondrial ROS Produced via Reverse Electron Transport Extend Animal Lifespan. Cell Metabolism. 2016;23(4):725-734.	27,184
Mitchell S.J., Madrigal-Matute J., Scheibye-Knudsen M., Fang E., Aon M., Gonzalez-Reyes J.A. et al. Effects of Sex, Strain, and Energy Intake on Hallmarks of Aging in Mice. Cell Metabolism. 2016;23(6):1093-1112.	22,003
Toledo R.A., Burnichon N., Cascon A., Benn D.E., Bayley J.-P., Welander J. et al. Consensus Statement on next-generation-sequencing-based diagnostic testing of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. Nature Reviews Endocrinology. 2016.	18,960
Dopazo J., Amadoz A., Bleda M., Garcia-Alonso L., Aleman A., Garcia-Garcia F. et al. 267 Spanish Exomes Reveal Population-Specific Differences in Disease-Related Genetic Variation. Molecular Biology and Evolution. 2016;33(5):1205-1218.	18,699

## Nº de publicaciones por grupo 2016

Jefes de grupo	Total publicaciones	Q 1	D 1
U701   Martí Seves, Ramón	13	9	6
U702   Antiñolo, Guillermo	12	5	1
U703   Artuch Iriberry, Rafael	37	14	6
U704   Ayuso, Carmen	20	13	1
U705   Gallano Petit, María Pía	6	2	1
U706   Benítez, Javier	47	35	13
U707   Botella Cubells, Luisa María	8	5	1
U708   Bernal, Juan	4	2	1
U709   Bovolenta, Paola	4	1	1
U710   Bueren, Juan Antonio	15	10	3
U711   Carracedo, Ángel	14	7	3
U712   Carrascosa, Antonio	5	3	-
U713   Cuezva, José Manuel	8	5	-
U714   Del Río Nechaevsky, Marcela	16	11	3
U715   Dopazo Blázquez, Joaquín	24	19	11
U716   Fillat, Cristina	7	6	2
U717   Garesse, Rafael	15	13	2
U718   Marfany Nadal, Gemma	4	2	-
U719   Gratacos, Eduard	48	36	18
U720   Grinberg, Daniel	14	10	3
U721   Knecht, Erwin	4	2	-
U722   Cardellach López, Francesc	14	8	5
U723   Martín Casanueva, Miguel Ángel	32	17	7
U724   Bermejo Sánchez, María Eva	5	2	-
U725A   Castaño González, Luis	17	6	1
U726   Milà, Montserrat	55	27	17
U727   Montoya Villarroya, Julio	10	7	2

Jefes de grupo		Total publicaciones	Q 1	D 1
U728	Moreno Pelayo, Miguel Ángel	1	1	1
U729	Navas, Plácido	26	14	7
U730	Nunes, Virginia	1	1	1
U731	Palacín, Manuel	6	4	3
U732	Palau Martínez, Francesc	6	4	2
U733	Pallardo Calatayud, Federico	3	2	-
U734	González Manchón, Consuelo	5	4	1
U735	Pérez Jurado, Luis	17	11	7
U737	Ribes, Antonia	20	8	2
U738	Rodríguez de Córdoba, Santiago	9	3	1
U739	Rubio Zamora, Vicente	7	7	3
U740	Salido, Eduardo	10	8	3
U741	Medina Torres, Miguel Ángel	8	5	1
U742	Sanz, Pascual	7	5	-
U743	Satrústegui Gil Delgado, Jorgina	8	7	2
U744	Serratos, José	8	4	2
U745	Surallés, Jordi	1	-	-
U746	Pérez González, María Belén	12	5	3
U747	Webb, Susan	15	5	-
U749	Fernández Piqueras, José	5	5	3
U750	Estévez Povedano, Raúl	2	1	-
U752	Giraldo Castellano, Pilar	20	8	4
U753	Lapunzina Badia, Pablo Daniel	25	8	2
U754	López Trascasa, Margarita	14	-	-
U755	Millán Salvador, José María	13	8	-
U756	Montoliu Jose, Lluís	4	3	3
U757	Perona Abellón, Rosario	5	4	-
U758	Posada de la Paz, Manuel	20	17	1
U759	Pujol Onofre, Aurora	8	5	5
U760	Ruiz Pérez, Víctor Luis	2	1	-
U761	Varela Nieto, Isabel	14	6	3
U762	Illa Sendra, Isabel	15	9	5
U763	Vilchez Padilla, Juan Jesús	16	8	6
U764	Dalmau Obrador, Josep	20	15	13
U765	Vicente García, Vicente	20	15	4

## COLABORACIONES

Colaboraciones	2015	2016
Publicaciones intraCIBER	88	87
Publicaciones interCIBER	87	99





# 3

Programas  
Científicos

# Medicina Genética

Coordinador: **Ángel Carracedo**

El programa de Medicina Genética sigue liderando la puesta en marcha de la implementación de la NGS y otras aplicaciones ómicas a la práctica diagnóstica de los hospitales.

La acción más estratégica en este sentido ha sido el proyecto CIBERER colaborativo, liderado por el grupo del Dr. Dopazo (U715), para desarrollar un sistema piloto de almacenamiento y gestión de datos genómicos (exomas o paneles grandes). En el proyecto participaron siete hospitales de cuatro comunidades autónomas: La Paz, Fundación Jiménez Díaz, Ramón y Cajal, CBM (Madrid), Virgen del Rocío (Sevilla), Hospital del Mar (Barcelona), HU La Fe (Valencia). Esta y otras iniciativas nos siguen permitiendo descubrir nuevos genes involucrados en ER y un ejemplo de ello son los descubrimientos como:

- En el campo de la trombofilia hereditaria, destacamos la identificación de la base molecular de una proporción muy relevante de casos con deficiencia de antitrombina sin mutaciones en el gen codificante (SERPINC1) por el grupo del Dr. Vicente (U765).
- Por otra parte, se publicó el primer catálogo de la variación genética de la población española sana. Trabajo realizado conjuntamente por el grupo del Dr. Dopazo (U715) y el Dr. Antiñolo (U702). Dopazo et al, *Mol Biol Evol.* 2016 Jan 13.

En las líneas de investigación sobre terapias ha habido gran actividad este año.

El grupo de Dr. Sanz (U742) junto con el Dr. Serratos (U744) han tratado ratones modelo de la enfermedad de Lafora deficientes en malina con diferentes compuestos con el fin de comprobar si mejoraban sus síntomas neurológicos. Los resultados indican la posible utilidad de estos compuestos para frenar el desarrollo de la enfermedad (Berthier et al., 2016, *Mol. Neurobiol.*, 53: 1296-1309). Como resultado de estos hallazgos se ha obtenido de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) la designación de medicamento huérfano para la metformina en el tratamiento de la enfermedad de Lafora.

También en 2016, la EMA aceptó la denominación del temsirolimus como medicamento huérfano para el tratamiento de la X-adrenoleucodistrofia, en base a una publicación y una patente europea (EP14382353.2) del CIBERER. Un trabajo colaborativo entre el grupo del Dr. Knetch U721 y el grupo de la Dra. Pujol (U759)

Por último se ha enviado el dossier a la EMA, para la designación del propranolol como medicamento huérfano para Von Hippel-Lindau que ha sido aprobado en enero de 2017. También se ha elaborado un protocolo de ensayo clínico para HHT, presentado a la AEMPs, para un ensayo clínico en el Ramón y Cajal con un compuesto antiangiogénico.

En el aspecto de formación podemos destacar la organización de la segunda edición del curso “Complemento y patología renal” en el Hospital Universitario La Paz coordinado por la Unidad CIBERER U754 (Dra. Margarita López), que contó con financiación del CIBERER y en el que participaron un total de 140 profesionales del ámbito sanitario nacional.



# Medicina Metabólica Hereditaria

Coordinador: **Rafael Artuch**

Durante 2016 los 12 grupos y 6 grupos clínicos vinculados del Programa han obtenido resultados científicos relevantes y han puesto numerosas acciones estratégicas en marcha para abordar ER cuyo aspecto fundamental es la alteración de la homeostasis causada por mutaciones en genes relacionados con el metabolismo intermediario. Destacamos algunos hitos y actividades:

## PARTICIPACIÓN DE GRUPOS EN LAS SIGUIENTES REDES EUROPEAS DE REFERENCIA:

- Rare Neuromuscular Diseases (EURO-NMD): Mireia del Toro. del Hospital Vall d´ Hebron-GCV 9.
- Rare Hereditary Metabolic Disorders (METAB-ERN): M<sup>a</sup> Luz Couce del Hospital de Santiago de Compostela-GCV 5, Luis Aldámiz Echevarría. Del Hospital de Cruces-GCV 10, Mireia del Toro del Hospital Vall d´ Hebron-GCV 9 y Rafael Artuch del Hospital San Joan de Déu-U703.
- Rare Neurological Diseases (ERN-RND): Rafael Artuch del Hospital San Joan de Deu-U703, y Mireia del Toro. Hospital Vall d´ Hebron-GCV 9.

## HITOS EN LOS ASPECTOS TERAPÉUTICOS Y CLÍNICOS DE ESTAS ENFERMEDADES:

- Designación de 2 medicamentos huérfanos por la Agencia Europea del Medicamento (EMA):
  - Temsirolimus, como medicamento huérfano para el tratamiento de la adrenoleucodistrofia. Los estudios sobre la posible aplicación de este medicamento huérfano para el tratamiento de la X-adrenoleucodistrofia, que se han limitado hasta ahora a modelos animales de la enfermedad, han sido desarrollados por la U759 (Dra. Pujol) y U721 (Dr. Knecht).
  - Ubiquinol como medicamento huérfano para el tratamiento de la deficiencia primaria de coenzima Q10. Los estudios sobre la posible aplicación de este medicamento huérfano para el tratamiento de la deficiencia primaria de coenzima Q10 han sido dirigidos por la U729 (Dr. Navas) , con la colaboración de la U703 (Dr. Artruch).
- Estrategias terapéuticas en diversas enfermedades estudiadas en el Pdl como la hiperoxaluria, la MLC, o la primera prueba de concepto de un posible tratamiento para el trastorno de la glicosilación PMM2-CDG.

## REUNIONES, EVENTOS DE INTERÉS:

- Unas 150 personas asistieron a la 6ª edición de la Jornada del Grupo de Enfermedades Minoritarias del Adulto en el Hospital Clínic en mayo , coorganizado por la U737 (Dra. Ribes).
- 12 Congreso del Grupo Europeo de Enfermedad de Gaucher (EWGGD) celebrado en Zaragoza en junio con la asistencia de 278 investigadores, profesionales de la salud y pacientes de la European Gaucher Alliance, procedentes de 42 países y en el que se presentaron mas de 80 trabajos. Participaron varios investigadores CIBERER pertenecientes a diferentes grupos. Organizado por la U752 (Dra. Giraldo).
- Especialistas y familias participaron en la primera jornada de la Asociación de familias con deficiencia de GLUT-1. Participaron diversos investigadores del CIBERER de las Unidades 703 (Dr. Artuch), 729 (Dr. Navas), 746 (Dr. González), GCV6 (Dra. Pérez González) y GCV5 (Dra. Couce).

## ESTRECHA COLABORACIÓN CON PACIENTES

- Donación de 32.400 euros gracias a la Asociación síndrome del Opitz C para la investigación en la identificación del gen responsable de esta patología que desarrolla la U720 (Dr. Grinberg).
- Campaña de micromecenazgo que recauda 20.000 euros promovida por familias afectadas destinados para la investigación en esta enfermedad la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (X-ALD) llevada a cabo por la U759 (Dra. Pujol).

# Medicina Mitocondrial y Neuromuscular

Coordinador: **Francesc Palau**

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

En el plano científico cabe destacar los avances en relación con el abordaje de enfermedades que tienen como diana fisiopatológica la mitocondria y afectan al balance bioenergético del individuo, a través del estudio de la comunicación genoma-mitocondria y de la fisiopatología y mecanismos de enfermedad en modelos celulares e iPSC, de la promoción de la investigación traslacional y de la investigación terapéutica desde el desarrollo de modelos de animales a la preclínica, biomarcadores, especialmente en patologías neuromusculares.

Entre los hitos del campo terapéutico puede destacarse la designación como medicamento huérfano por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) del Ubiquinol para el tratamiento de la deficiencia primaria de coenzima Q10. También cabe reseñarla búsqueda de estrategias terapéuticas para enfermedades mitocondriales con nucleósidos o las aproximaciones con terapia génica.

Desde el punto de vista traslacional destaca la implicación de grupos del Pdl en las siguientes Redes Europeas de Referencia: Rare Neuromuscular Diseases, Rare Hereditary Metabolic Disorders y Rare Neurological Diseases.

También hay una importante actividad de los grupos del Pdl en cuanto a Registros: Registro Español de Enfermedades Neuromusculares NMD-ES, Registro de Enfermedades Mitocondriales (en colaboración con AEPMI-Asociación de Enfermos de Patologías Mitocondriales y la Fundación Ana Carolina Díaz Mahou) y Registro de McArdle (EUROMAC).

En cuanto a la aportación transversal al CIBERER en su conjunto, destaca la coordinación de la Plataforma de fenotipado del metabolismo energético PROTEOmAB.

Los grupos del programa también han colaborado con asociaciones de pacientes, tales como AEPMI, cuyo presidente tuvo la ocasión de participar en la Reunión Anual del Programa en representación de la Asociación y ASEM (Federación Española de Enfermedades Neuromusculares), con quien se firmó este año un convenio de colaboración.

Destaca también el acuerdo de colaboración firmado entre el CIBERER, la Obra Social “la Caixa” y la Fundación Mencía, para llevar a cabo un proyecto de investigación preclínica de una enfermedad mitocondrial liderado por la U701 (Dr. Martí).

Los grupos del Programa organizaron diversas reuniones o eventos de interés entre los que pueden destacarse los siguientes:

- *4ª Reunión Científica Anual del Programa de Investigación*, celebrada el 12 de diciembre en el Hospital 12 de Octubre de Madrid.
- *I Jornada Nacional de la Enfermedad de Menkes*, organizada por el CIBERER, el Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona y la Asociación Amigos de Nono, los días 29 y 30 de enero en Barcelona.
- *II Jornadas de Investigación Traslacional en Enfermedades Raras: Últimos Avances en Enfermedades Neuromusculares*, organizada por el Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC) junto a la Asociación de Enfermedades Neuromusculares de Córdoba (ASENCO) en colaboración con el CIBERER, los días 11 y 12 de noviembre en Córdoba.
- *Jornada TREAT CMT sobre investigación traslacional, medicina experimental y terapéutica de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT)*, el 23 de noviembre en el ISCIII.

# Medicina Pediátrica y del Desarrollo

Coordinadora: **Montserrat Milà**

A continuación se resumen las principales actividades y resultados ligados a los objetivos definidos en el Plan de Acción 2016:

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

El punto más destacado, en cuanto a esfuerzo transversal ha sido la puesta en marcha del proyecto transversal: “Caracterización y contribución al diagnóstico genético en una cohorte de pacientes con discapacidad intelectual, autismo y/o epilepsia”. En este proyecto participan tres grupos de investigación de pleno derecho –U726 (Dra. Milà), U735 (Dr. Jurado) y U753 (Dr. Lapunzina)– de este Pdl, junto con un grupo del Pdl de Medicina Genética (U715, Dr. Dopazo) y los cuatro grupos clínicos vinculados al Programa de Medicina Pediátrica y Desarrollo (GCV01, 02, 03 y 04). Se ha desarrollado una herramienta en línea para la recogida de la información clínica de los casos y se ha iniciado esta recopilación con más de 70 casos incluidos y con el horizonte de llegar a un mínimo de 200.

Más allá de esto son numerosas las publicaciones individuales de los grupos dentro de esta línea, descritas con más detalle a la hora de hablar de cada grupo.

- **Desarrollar herramientas para la investigación epidemiológica en enfermedades raras.**

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

- **Contribuir a la formación de los profesionales sanitarios y a la de la población general.**

Dirigida a los clínicos se celebró una Jornada de Dismorfología en el Hospital de la Paz (U753, Dr. Lapunzina); una jornada sobre la premutación XGFRAIL en el marco de la AEGH (GCV04 y U726, Dra. Milà); una jornada para pacientes y familias afectados por el Síndrome de Williams (U735, Dr. Jurado) y la Reunión Anual y Curso de Actualización de Defectos Congénitos dirigida a clínicos de toda España (U724, Dra. Bermejo).

# Patología Neurosensorial

Coordinador: **Lluís Montoliu**

Durante 2016 los 7 grupos que componen el Programa han obtenido importantes resultados científicos, de difusión y de colaboración con asociaciones de pacientes, tanto de manera independiente, como en colaboración con otros grupos del CIBERER.

A nivel científico cabe destacar el desarrollo de nuevos modelos celulares y animales de ER, orientados sobre todo hacia el liderazgo en la investigación preclínica de las ER neurosensoriales, así como al desarrollo de herramientas diagnósticas genómicas y el descubrimiento de nuevos genes.

A nivel de colaboración cabe destacar que en la convocatoria ACCI de 2016 todos los grupos del programa tienen al menos un proyecto concedido e incluso 2 grupos están presentes en 3 propuestas.

Merece una mención especial, el hecho que 6 grupos del Programa estén participando en un proyecto intramural: “Fenotipación y análisis de los nuevos modelos animales y celulares de enfermedades neurosensoriales generados mediante la tecnología de CRISPR-Cas9”, que consolida la continuidad del proyecto intramural anteriormente concedido y refuerza el posicionamiento estratégico y las colaboraciones existentes entre los grupos.

El programa celebró su 6ª Reunión Científica Anual, el 1 de diciembre en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid, además de la que tuvo lugar en el marco de la Reunión Anual del CIBERER.

Por su parte, los grupos del programa organizaron diversos **eventos científicos** con financiación CIBERER, entre los que destacan el Simposio Internacional “Plataformas Internacionales de investigación biomédica y su valor en el estudio de las enfermedades raras” (Fundación Ramón Areces, 3 y 4 de noviembre, Madrid), “Avanzando hacia las nuevas terapias: Retos actuales de los pacientes” junto con la Asociación ES Retina Asturias (Universitat de Barcelona, 8 de octubre) y la “V Jornada de Lengua de Signos Española aplicada a la Consulta de Genética”, (Hospital Clínico San Carlos, 11 de marzo). Así como otros tantos eventos científicos con financiación propia en los que había una clara visibilidad de su pertenencia al CIBERER.

En relación al ámbito de **formación**, se han organizado varios cursos CIBERER por grupos del programa, uno sobre fenotipado de animales (organizado desde la Plataforma SEFALER, cuya coordinación corre de una de la unidad U761, Dra. Varela y de la que también forma parte la U756, Dr. Montoliu) y otro sobre modelos alternativos al ratón por la unidad U728 (Dr. Moreno) y otro sobre herramientas para edición génica por la U756, Dr. Montoliu (junto con U710, Dr. Bueren y VIVEbioTECH).

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

Desde el Programa también se ha apoyado la producción de un cortometraje documental “¿Lo ves?” que también ha contado con la financiación de la ONCE y con el patrocinio de la Fundación Divina Pastora y la Asociación de Ayuda a personas con Albinismo (ALBA). Escrito y dirigido por Patty Bonet, que tiene la condición genética de albinismo, muestra las limitaciones visuales a las que se enfrenta su autora en situaciones cotidianas.

## Medicina Endocrina

Coordinadora: **Susan Webb**

Durante 2016 el programa de Medicina Endocrina ha desarrollado la fase principal del proyecto: “Adenomas corticotropos silentes: ¿Constituyen un subtipo de adenoma hipofisario no funcionantes de comportamiento clínico más agresivo?” Financiado desde CIBERER para aunar a los Grupos Clínicos Vinculados del programa con los grupos de pleno derecho liderados por la Dra. Webb y el Dr. Castaño. En este proyecto se han podido estudiar de forma conjunta las colecciones de casos clínicos de los grupos hasta ahora dispersas para revisar la clasificación de este tipo de adenomas.

Más allá de la importante aportación de los Grupos Clínicos Vinculados hay que tener en cuenta que este Programa de Investigación está conformado por tan solo tres grupos de investigación de pleno derecho y un cuarto grupo asociado.

Desde el Programa de Medicina Endocrina se ha trabajado con fondos propios de CIBER en la difusión de la investigación y el contacto con el paciente a través de diversas acciones en 2016: organizando la Jornada “Las hormonas tiroideas y su música. Hormonas tiroideas y desarrollo del sistema nervioso central Patologías asociadas: de lo común a lo raro”, liderada por la Dra. Morte (U708), donde se divulgó desde una perspectiva innovadora las causas y la fisiología de estos trastornos. También se ha actuado en la adaptación y traducción de contenidos en línea en forma de videos divulgativos dirigidos a afectados por insuficiencia suprarrenal por parte de la investigadora adscrita I. Crespo (U747).

En cuanto a avances científicos destacados, la descripción de bases epigenéticas del síndrome de Cushing, nuevas herramientas para su evaluación y manejo clínico. También para la acromegalia con la publicación de un estudio en relación a la calidad de vida en colaboración con los afectados, junto a otras en relación a tratamientos de la deficiencia de Mct8.

# Cáncer Hereditario, Enfermedades Hematológicas y Dermatológicas

Coordinador: **Juan Antonio Bueren**

Durante el año 2016 se han conseguido una serie de hitos relevantes por parte de los grupos que conforman este programa.

En el aspecto de nuevas terapias podemos destacar la puesta en marcha del primer ensayo clínico de pacientes con anemia de Fanconi del subtipo A mediante corrección con vectores lentivirales de células madre movilizadas a sangre periférica y la obtención de la designación de dos medicamentos huérfanos tanto en Europa como en EEUU para el tratamiento de la deficiencia en piruvato quinasa eritrocitaria y deficiencia de adhesión leucocitaria tipo -I desarrollos liderados desde el grupo del Dr. Bueren (U710).

Además, se están dando pasos importantes para el desarrollo de estrategias de terapia por edición génica para anemia de Fanconi, deficiencia en piruvato quinasa eritrocitaria y Epidermolisis Bullosa distrófica recesiva (EBDR), esta última liderada por el equipo de la Dra. Marcela del Río (U714).

El grupo de la Dra. Perona (U757) ha establecido un modelo animal en el cual con el tratamiento de nanopartículas cargadas con el GSE4, se ha logrado con éxito revertir la fibrosis pulmonar idiopática en protocolos preventivos y curativos.

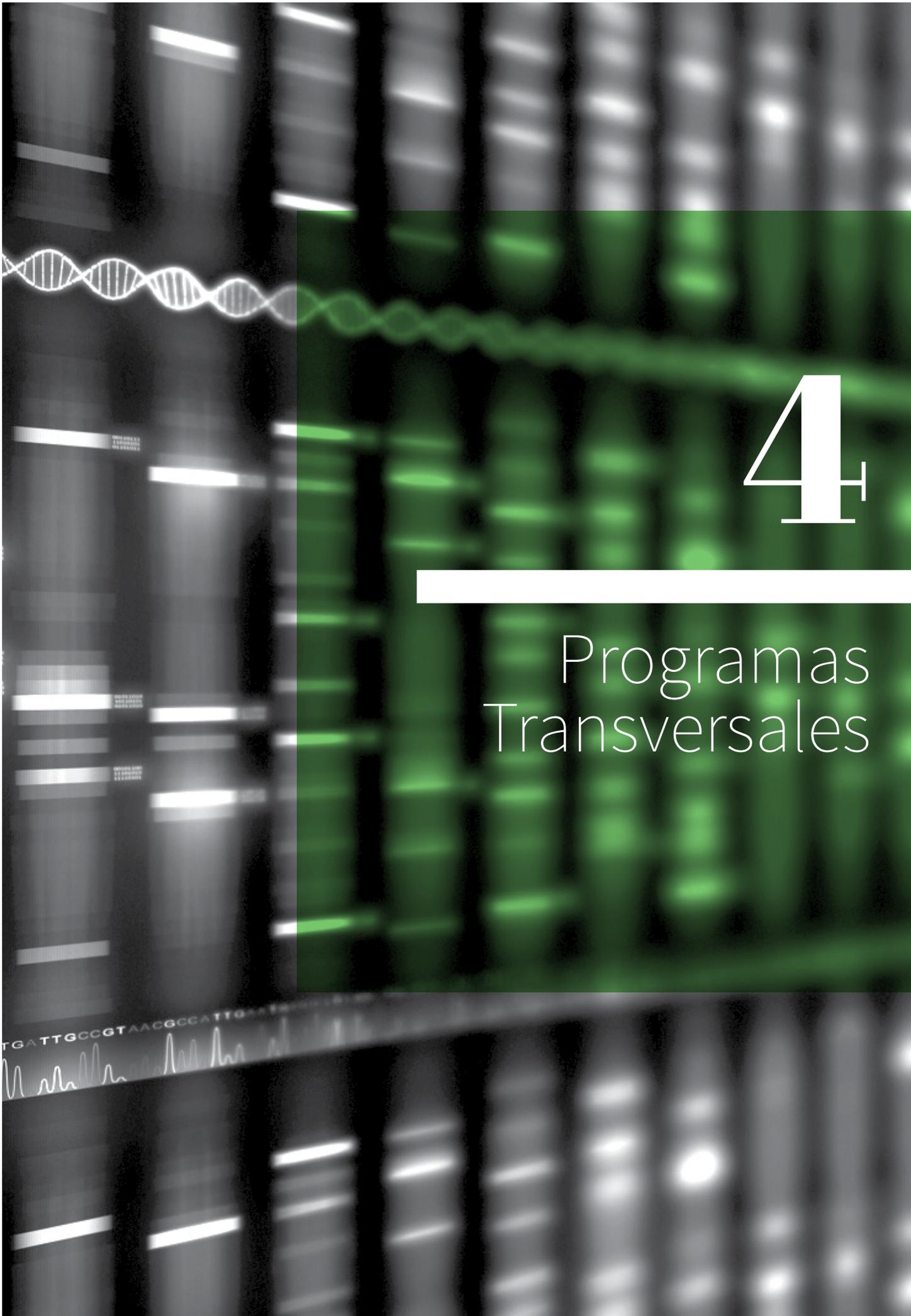
En la parte más orientada a biomarcadores y diagnóstico es de destacar el trabajo del grupo del Dr. Fernández-Piqueras (U749) sobre la demostración del efecto funcional de diferentes mutaciones en el gen JAK2 que contribuyen al desarrollo de los linfomas linfoblásticos T indicando la conveniencia de usar NGS y de nuevos protocolos de tratamiento (Roncero et al. Leukemia. 2016).

El grupo del Dr. Surrallés (U745) ha identificado dos nuevos componentes de la ruta Fanconi/BRCA cuyas mutaciones causan anemia de Fanconi y un nuevo síndrome Fanconi-like de predisposición tumoral. Por otra parte, el grupo del Dr. Benítez (U706) ha identificado nuevas variantes en el gen OGG1 que afectan al riesgo de cáncer en personas portadoras de mutaciones en BRCA1 y BRCA2 ( Benitez-Buelga et al Oncotarget. 2016 May 3;7(18)).

EL grupo del Dr. Pallardó desarrolló la patente "*Mass spectrometry-based methods for the detection of circulating histones H3 and H2B in plasma from sepsis or septic shock (ss) patients (Patente europea EP 16 382 509.4)*", como nuevo método diagnóstico y pronóstico.







4<sub>H</sub>

Programas  
Transversales

# Programa de Formación

El Programa de Formación CIBERER ha desarrollado sus actuaciones fundamentales en 2016 en tres líneas generales:

- Cursos: Organización y convocatorias de ayudas para la asistencia.
- Ayudas a la movilidad.
- Ayudas predoctorales 2016.

## Cursos: Organización y convocatorias de ayudas para la asistencia

- CIBERER *Course on Genomic Data Analysis*, 28 al 30 de septiembre de 2016, en el Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia. Curso CIBERER organizado desde la plataforma de BIER (U715). Permitió la formación en métodos de filtrado de variantes genéticas y de interpretación de su significación en cuanto a potenciales causantes de patología para 20 investigadores, 11 de los cuales recibieron ayuda para la formación CIBERER para viaje y alojamiento.
- Introducción a la Investigación en Animales Modificados Genéticamente (4ª Edición) 23, 24 y 25 de Noviembre de 2016. Facultad de Veterinaria UCM-Hospital Clínico Veterinario UCM, Madrid. Organizado desde la plataforma SEFALER de CIBERER y coordinado por las Dras. Varela y Murillo (U761). Facilitó la formación práctica con diversos modelos, principalmente murinos, conocimiento fundamental para la caracterización de fisiopatología de las ER y la evaluación de terapias en modelos de enfermedad.
- 2ª Ed. Curso sobre ensayos funcionales en modelos alternativos al ratón en Investigación Biomédica. 25 al 28 de octubre de 2016. Hospital Ramón y Cajal-IRYCIS, Madrid. Segunda edición de este curso organizado por CIBERER desde la U728 de los Dres. Moreno y Morín. La disponibilidad de una ingente información genética contrasta con la dificultad de validar la significación clínica de nuevas variantes, por ello es cada vez más necesario conocer el manejo de modelos alternativos para este proceso

Convocatorias de ayudas para la asistencia a cursos y actividades de formación organizadas desde grupos CIBERER:

- “*Auditory Neuroscience. Summer School 2016*” UAM, Madrid, 6 a 8 de julio de 2016. 2 ayudas concedidas
- “*ESO, CNIO and NRCO Conference on Familial Cancer*”, Madrid, 19 y 20 de mayo de 2016. 3 ayudas concedidas.

## Ayudas a la movilidad

CIBERER en 2016 siguió con su programa de movilidad para fomentar la formación de los investigadores y la colaboración entre los grupos de la red. En concreto en 2016 se pudieron establecer 12 concesiones de ayuda a la movilidad, 8 de ellas intramurales, dos a grupos CIBERSAM y dos movilidades internacionales.

## Ayudas predoctorales 2016

Las ayudas predoctorales CIBERER son una herramienta específica para atraer a recién licenciados a los grupos CIBERER. Tras un año en blanco en 2015, en 2016 se pudo lanzar una nueva convocatoria, con 10 beneficiarios concedidos de un total de 18 solicitudes válidas. Este año además de mantenerse la alta nota de corte se añadió como requisito que tuviesen el máster finalizado en este ejercicio.

# Programa de Aplicación del Conocimiento

## Traslación

Sin duda alguna entre los hitos del CIBERER en material de traslación, en 2016 destacan sin ninguna la actividad desarrollada en materia de promoción de medicamentos huérfanos.

En 2016 CIBERER obtuvo como sponsor la designación de 4 medicamentos huérfanos por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y 3 por la agencia americana (FDA). Lo que supone un total de 6 medicamentos huérfanos por la EMA, 3 de los cuales también lo son por la FDA.

Tres de estos medicamentos corresponden a terapia génica y los otros tres son reposicionamientos, es decir, fármacos que ya se utilizan para otras patologías que están siendo evaluados para su uso en alguna enfermedad rara.

Los 6 medicamentos huérfanos promovidos por el CIBERER son:

- Vector lentiviral conteniendo el gen de la anemia de Fanconi A (FANCA) para el tratamiento de esta enfermedad. Lidera Juan A. Bueren U710 (designado por la EMA y la FDA).
- Vector lentiviral conteniendo el gen piruvato quinasa de hígado y eritroide (PKLR) para el tratamiento de la deficiencia en piruvato quinasa. Lidera José Carlos Segovia U710 (designado por la EMA y la FDA).
- Células madre hematopoyéticas modificadas con un vector lentiviral que contiene el gen CD18 (ITGB2) para tratar la deficiencia de adhesión leucocitaria tipo I. Lidera Juan A. Bueren U710 (EMA y FDA).
- Temsirolimus para la adrenoleucodistrofia. Lideran Aurora Pujol U759 y Erwin Knecht U721 (designado por la EMA).
- Ubiquinol para el síndrome de deficiencia primaria de coenzima Q10. Lideran Plácido Navas U720 y Rafael Artuch U703 (designado por la EMA).
- Metformina para la enfermedad de Lafora. Lideran Pascual Sanz U742 y José Serratosa U733 (designado por la EMA).

También se ha solicitado un Protocol Assistance para el Vector lentiviral conteniendo el gen piruvato quinasa de hígado y eritroide (PKLR) para el tratamiento de la deficiencia en piruvato quinasa de José Carlos Segovia U710.

Una vez concluido el proceso de designación, se abre un largo camino de búsqueda de fuentes de financiación y de desarrollo de ensayos clínicos hasta obtener la autorización de comercialización por parte de las agencias reguladoras. Un proceso en el que es fundamental apoyar a los investigadores para poner en valor sus proyectos.

## Transferencia

Durante 2016 se han solicitado 3 patentes, 2 de ellas europeas y 1 americana:

- Mass spectrometry-based methods for the detection of circulating histones H3 and H2b in plasma from sepsis or Septic Shock (SS) patients por el grupo de Federico Pallardó U733 (EP 16 382 509).
- Nuevos usos terapéuticos de TUDCA para adrenoleucodistrofia, desarrollado por el grupo de Aurora Pujol - U759 (EP16382602).
- “Gene therapy for patients with Fanconi anemia” desarrollado por el equipo de Juan Antonio Bueren - U710 (EP15382545 5).

Durante 2016 se han realizado 2 acuerdos de licencia para la tecnología CIBER. El primero en terapia génica con lentivirus para deficiencia en Piruvato Kinasa y anemia de Fanconi y el segundo en síndrome de deficiencia en la adhesión leucocitaria tipo 1.

# Programa de Acción Cooperativa y Complementaria Intramurales

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

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

# Programa de Internacionalización

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

Durante 2016 la plataforma ha centrado sus actividades en dos áreas principales el fomento de la participación de los de los grupos CIBER en proyectos internacionales y la mejora de la visibilidad de CIBER a nivel internacional.

En relación al fomento de la participación de los grupos CIBER en proyectos internacionales y, con el mejorar la calidad de las propuestas presentadas, la PAI ha realizado de 4 jornadas específicas de difusión de las ventajas de la internacionalización y la impartición 3 cursos específicos de escritura y gestión de proyectos europeos dirigidos a investigadores y gestores dentro del entorno CIBER (Aspectos relevantes en la presentación y justificación de propuestas europeas en el entorno CIBER” (abril 2016, 70 asistentes) y “Escritura de propuestas colaborativas exitosas en el marco del H2020” ( Edición Madrid junio 2016, 40 asistentes, Edición Barcelona, Septiembre 2016, 44 asistentes) con una gran aceptación por parte de los asistentes.

Con el fin de aumentar la calidad de las propuestas y mejorar el retorno la PAI ha puesto en marcha un Servicio de Edición de propuestas ha realizado las siguientes actividades: 1) Resolución de dudas y posicionamiento de propuestas (se contrasta la idea científica con la con la convocatoria y se emite un informe razonado con recomendaciones sobre cómo adaptar la idea, necesidad de socios estratégicos, etc...) la PAI ha recibido más de 27 consultas en este sentido. 2) Edición de propuestas (PAI ha editado más de 20 propuestas) 3) Valoración de resultados (en propuestas previas o no enviadas a través de la PAI) se realiza una crítica razonada del resultado y se proponen áreas de mejora (12 peticiones en el periodo). 3) Búsqueda de socios estratégicos (6 peticiones en el periodo, más 6 socios externos que han contactado a CIBER para proponer una colaboración conjunta).

Gracias a ello, durante 2016 CIBER ha presentado 36 nuevas propuestas, 4 nuevos proyectos concedidos. Se han recibido expresiones de interés para la presentación de 10 nuevas propuestas. Dentro de este campo también cabe destacar que CIBER ha recibido 5 nuevos contactos por parte de grupos de investigación o empresas con el fin de establecer acuerdos para la presentación conjunta de propuestas en el entorno H2020, en la actualidad 2 de esos contactos se han materializado en la presentación real de 2 propuestas H2020.

En el campo de mejora de la visibilidad de CIBER a nivel internacional, CIBER ha realizado una intensa labor mediante la asistencia a más de 18 eventos (incluyendo jornadas, infodays y eventos de búsqueda de socios). La plataforma, también ha puesto un especial énfasis en el establecimiento de una relación fluida con los distintos representantes nacionales, puntos nacionales de contacto mediante reuniones específicas, sirviendo como punto de contacto a nivel institucional. Con el fin de mejorar la presencia internacional, se han realizado reuniones específicas con los NCPs y con la responsable del programa H2020 con el fin de establecer una relación más fluida. Gracias a este aumento de la comunicación, CIBER ha sido invitado al Foro de definición estratégica del WP2018-2020 y participado activamente en la definición de los programas de trabajo 2017 y convocatorias IMI como expertos científicos. También se ha decidido incluir postular a CIBER para la participación en las acciones conjuntas JA-01, 02, 03, 04, 05-2016 donde se ha ofrecido la posibilidad de participar como centros asociados en las acciones. Reseñar que, gracias a la campaña de captación de expertos promovida por la PAI, CIBER ha incluido en la base de datos de Cordis más de 15 nuevos perfiles y ha promovido la actualización de los existentes. Como consecuencia de esta actividad la investigadora CIBERER Carmen Ayuso ha sido seleccionada para formar parte del grupo de expertos de Ética e integridad científica, en el marco del programa Ciencia con y para la Sociedad de Horizonte 2020 (SwafS-Ética), mientras que las investigadoras Mercedes Serrano y Isabel Varela, perfiles de reciente creación, han sido contactadas para su participación como evaluadoras.

# Programa de Divulgación Científica Social

Con su programa de divulgación científica social, CIBERER presenta de forma continua a la sociedad el trabajo de los grupos de investigación, sus proyectos, las enfermedades en las que investigan y el nuevo conocimiento generado.

CIBERER ha trabajado intensamente para convertir su página web ([www.ciberer.es](http://www.ciberer.es)) en un instrumento eficaz. Prueba de ello, es una de las páginas web científica más importante en el área de biomedicina según los ranking del Scopus. A través del portal, se ha publicado más de 160 noticias y 120 actos sobre la actividad del centro y de interés en el campo de las ER. Además, en 2016 se ha puesto su nueva versión en inglés. Por otra parte, CIBERER ha publicado 11 notas de prensa a lo largo del año, la mayoría con un alto número de apariciones en los medios de comunicación.

También cabe resaltar la elaboración del Boletín Electrónico del CIBERER, una publicación de gran efectividad para, por un lado, divulgar la investigación en ER realizada en CIBERER y por otro, hacer llegar, a los investigadores contratados y adscritos a nuestra Institución, afectados, agentes implicados en el ámbito, toda la información de interés sobre ER. Así, durante el 2016, se ha contribuido a mejorar el conocimiento entre los diferentes implicados y a estrechar sus lazos de colaboración a través de la edición de 10 boletines científicos y 5 boletines sociales.

CIBERER patrocinó junto con la Fundación Genzyme el libro *Ética en la investigación de las enfermedades raras*, dirigido por los doctores Carmen Ayuso (U704), Rafael Dal-Ré (Universidad Autónoma de Madrid) y Francesc Palau (U732), que tiene como objetivo generar reflexión y aportar información para hacer frente a las inquietudes éticas que plantea actualmente la investigación en enfermedades raras.

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

- En febrero, CIBERER celebra en red el Día Mundial de las Enfermedades Raras sumándose a la campaña “Creando REDES de esperanza” de FEDER.
- La IX Reunión Anual del CIBERER donde más de 240 integrantes del área temática presentaron los avances en investigación traslacional en ER en Castelldefels en marzo.
- El CIBERER coorganizó 2 simposios internacionales con la Fundación Ramón Areces: un Simposio sobre plataformas internacionales de investigación biomédica y su valor en el estudio de las enfermedades raras, y otros sobre enfermedades raras de la piel, ambos en Madrid en noviembre y octubre.



5

Plataformas

# CIBERER BIOBANK

## **Objetivo 1: Proveer al Biobanco de muestras biológicas**

El número total de muestras de ER recogidas a finales de 2016 es de más de 600 de más de 70 patologías diferentes (<http://www.ciberer-biobank.es>).

## **Objetivo 2: Fomentar un Plan de Alianzas Estratégicas y Difusión**

### COLABORACIONES:

- Miembro de la Red Valenciana de Biobancos (RVB) desde 2010, participando activamente en los distintos grupos de trabajo.
- Convenio de Colaboración con el Biobanco de Investigación Biomédica y Salud Pública de FISABIO.
- Convenio marco con el Banco Nacional de ADN.
- Biobanco Colaborador de la Red Nacional de Biobancos (RNB) del ISCIII desde 2010, formando parte del Grupo de Trabajo de Derivados Hemáticos.
- Convenio con la Fundación FEDER para la contratación de personal técnico de apoyo al desarrollo de la técnica de generación de iPS humanas.
- Convenio de Colaboración entre el Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge, la Universitat de Vigo y el CIBERER para la realización del Registro REWBA.
- Contrato con ABF Pharmaceutical Services GmbH para la participación en un ensayo clínico promovido por Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.
- Colaboración con la RNB y la Universidad Católica de Valencia en el Máster Universitario en Biobancos.

### ACCIONES DE DIFUSIÓN DE LA ACTIVIDAD DEL BIOBANCO

I Congreso de Investigación Traslacional de ER de la Comunidad Valenciana (presentación oral, PO), IX Reunión Anual CIBERER (PO); PO del biobanco para estudiantes de medicina, FISABIO; VII Congreso de la Red Nacional de Biobancos; Simposium Internacional de Plataformas de ER de la Fundación Ramón Areces-CIBERER.

## **Objetivo 3: Generar un valor añadido para los grupos CIBERER**

### PRESTACIÓN DE SERVICIOS

- Puesta a punto y oferta de nuevos servicios: custodia de muestras, establecimiento de cultivos celulares y generación de líneas linfoblastoides, técnicas para el control de calidad de las muestras.
- Se ha continuado trabajando en el desarrollo de otros servicios (cultivo de mioblastos, técnica de inmortalización de fibroblastos a petición de varios grupos CIBERER y generación de células iPS).
- En 2016 se contabilizan 12 cesiones y la prestación de 21 servicios de procesamiento y custodia de muestras, establecimiento de cultivos celulares, inmortalización celular y asesoría a grupos CIBERER.

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

### PARTICIPACIÓN EN PROYECTOS:

- FP7 HEALTH 2012-INNOVATION: *RD-Connect: An integrated platform connecting registries, biobanks and clinical bioinformatics for RD.*
- Participación, junto con la U730 de CIBERER en un proyecto internacional para el estudio del *Síndrome de Wolfram*, encargándose de la gestión de muestras y la inmortalización de líneas linfoblastoides.
- *Spanish Exomes Project, SPANEX.* Proyecto financiado con fondos del CIBERER en el que participa junto a 9 grupos CIBERER prestando apoyo logístico para la recogida y almacenamiento de muestras, además de asesoramiento de los aspectos ético/legales.
- *Nuevos abordajes diagnósticos de los síndromes hereditarios con fallo de médula ósea para su tratamiento con terapias innovadoras (SHIMO)* IP: Julián Sevilla (GCV19). Grupos participantes: U710 (Dr. Bueren), U745 (Dr. Surallés); U753 (Dr. Lapunzina), U757 (Dra. Perona); GCV16-19.
- *Células madre pluripotentes inducidas para el modelado de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.* IP: Dr. Torres (U. Valencia).

# ORPHANET

## Recogida y actualización de datos

A finales de 2016, el total de actividades españolas recogidas en Orphanet es el siguiente:

Total de actividades españolas en 2016	
Centros expertos	303
Asociaciones de pacientes	216
Test diagnósticos	8.520
Ensayos clínicos	981
Proyectos de investigación	480
Registros / Biobancos	73

## Traducciones

Se han traducido al español e incorporado a la página web 260 resúmenes de enfermedades y 644 nombres de nuevas ER, junto con la modificación de 2.777 nombres de ER.

En 2016 se inició la traducción de las “Fichas de discapacidad” que describen las consecuencias funcionales de las ER y su manejo, de las que se tradujeron 4 fichas.

Además, se tradujo una guía dirigida al personal de los servicios de urgencias.

## Fomento de la participación activa del Comité Científico (CC)

Durante 2016 se ha involucrado a los miembros del CC en distintas tareas, tales como la revisión de las traducciones de resúmenes de enfermedades y de guías clínicas producidas por Orphanet, la validación de guías externas para su incorporación a la base de datos, y del directorio de centros expertos, así como en la respuesta a consultas de pacientes.

## Fomento del plan de comunicación y difusión

- Contribuciones al boletín Orphanews Europe.
- Mantenimiento de la Web de Orphanet España:  
La página web de Orphanet-España, publicó aproximadamente 64 noticias en 2016. En colaboración con asociaciones de pacientes, publicitó eventos sobre ER y dio acceso a los documentos en español recogidos en Orphanet en la sección: “La Enciclopedia de Orphanet-España”.  
En colaboración con el gabinete de comunicación del CIBERER, las noticias publicadas potencian su visibilidad a través del servicio de Twitter. Además, aquellas más destacadas se publican en el sitio web del CIBERER y en su boletín institucional.
- Reunión con el Comité Científico de Orphanet-España, en el Hospital 12 de Octubre de Madrid.
- Seminario: *Portal de información de referencia de ER y medicamentos huérfanos*, en el marco de la asignatura “Enfermedades raras” del Grado en Medicina de la Universitat de València.
- Mesa informativa de Orphanet en el “I Congreso de Investigación Traslacional en ER de la Comunidad Valenciana”, en la Universitat de València.
- Presentación: *Orphanet como plataforma para visibilizar la actividad clínica de CIBERER y sus Grupos Clínicos Vinculados*, IX Reunión Anual del CIBERER, en Castelldefels (Barcelona).

- Herramientas de información sobre ER (Orphanet, Eurodis...), en el curso “Introducción a las enfermedades raras: investigación y atención clínica”, organizado por la Escuela Valenciana de Estudios de la Salud, Valencia.
- Presentación del portal Orphanet en el Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

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

- Colaboración con el Servicio de Atención a los Pacientes.
- Revisión del listado de enfermedades asignadas a los proyectos recogidos en el MAPER.
- Colaboración con los distintos Pdl del CIBERER en la actualización de actividades del CIBERER que han sido volcadas en Orphanet.

## BIER

En el pasado año 2016, la plataforma BiER ha mantenido su intensa labor colaborativa con grupos del CIBERER, inicialmente dentro del contexto de los proyectos intramurales de secuenciación y posteriormente en proyectos propios de secuenciación de los grupos.

Desde la plataforma se ha liderado el proyecto intramural: “Desarrollo de una plataforma para el diagnóstico por secuenciación de nueva generación” que tendrá continuación en el nuevo proyecto que iniciará en 2017: “Desarrollo de una plataforma para la priorización de variantes de enfermedad usando datos”. Ambos son desarrollos encadenados que generarán aplicaciones útiles para el filtrado e interpretación de resultados de secuenciación masiva.

BiER ha recibido movi­lidades de 3 investigadores de otros grupos de la red, con el componente de formación y colaboración que estas suponen.

Ha proporcionado servicio de asesoramiento y soporte tecnológico-bioinformático en 26 proyectos procedentes de 16 grupos CIBERER. Las estrategias de análisis desarrolladas se aplicaron sobre datos procedentes de tecnologías de alto rendimiento, abordando estudios transcriptómicos y genómicos (exomas y paneles de genes). Hemos trabajado en el desarrollo de nuevos métodos de análisis transcriptómicos en el contexto de las rutas de señalización y análisis de enriquecimiento funcional de microRNAs.

Participamos activamente en la colaboración inter-grupos con la recepción de 11 investigadores y se realizó la actividad formativa “CIBERER Course on Genomic Data Analysis” organizado del 28 al 30 de septiembre de 2016 en el Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia al que asistieron 28 alumnos, 17 de grupos CIBERER y 11 externos.

Los resultados de estos análisis y desarrollos bioinformáticos han generado 11 publicaciones científicas colaborativas.

Se ha establecido un seguimiento del impacto de las diferentes aplicaciones en línea de la web BIER:

El BiERapp (<http://bierapp.babelomics.org>) es una herramienta para el análisis de secuencias genómicas o exómicas tanto individuales como de familias o casos/controles. Ha tenido 5967 sesiones de uso (más del doble que en 2015).

El TEAM (<http://team.babelomics.org>), un software específico para el diseño de paneles de genes para diagnóstico por NGS que reporta los hallazgos diagnósticos y opcionalmente también hallazgos inesperados y variantes de efecto incierto. Con 980 sesiones de uso.

En 2016 se han puesto en funcionamiento dos nuevas aplicaciones hiPathia (marzo 2016, con 1969 sesiones de uso en ese ejercicio) y PathAct (marzo 2016, con 1321 sesiones de uso).

# MAPER

En 2016 se continuó recopilando información para la base de datos del MAPER, que es el mapa interactivo desarrollado por el CIBERER con información sobre los proyectos de investigación biomédica que hay en marcha en España sobre enfermedades raras.

Para la elaboración de este mapa, se recopila información de proyectos de investigación biomédica y del ámbito sociosanitario sobre ER competitivos y financiados por las principales agencias de financiación pública y privada. Además de la información accesible y pública, se ha contado con la información proporcionada por el Comité de la Estrategia en enfermedades raras del Sistema Nacional de salud. Además, numerosos investigadores han colaborado con MAPER han proporcionado voluntariamente esta información. Los datos sobre los proyectos de investigación validados y accesibles por la web MAPER durante 2016 son los siguientes:

- 647 proyectos de investigación biomédica incluidos. 96 de ellos incluidos durante 2016.
- 62 agencias financiadoras participan en la financiación de la investigación en ER.
- 480 Investigadores Principales incluidos en la base de datos.
- 513 ER incluidas dentro del registro.
- 15 comunidades autónomas (29 provincias) con actividad en dichos proyectos.
- Presentación de resultados Congreso de Investigación Traslacional en Enfermedades Raras de la Comunidad Valenciana. Valencia 24-25 de febrero de 2016.

The screenshot shows the MAPER website interface. At the top, there is a navigation menu with links: Inicio, ¿Qué es MAPER?, Enfermedades Raras, Información incluida, Contacto, and Enlaces. Below the menu, there are two search boxes: 'Buscador por Enfermedad' and 'Buscador Geográfico'. The 'Buscador por Enfermedad' is active, showing a search for 'Síndrome de X frágil'. Below the search box, there is a table with the following data:

Nombre Enfermedad	Nº Orphanet	Nº Proyectos
Síndrome de X frágil	908	3

Below the table, there are filter buttons: 'Sin filtro', 'Provincias', and 'C. Autónomas'. At the bottom, there is a map of Spain with green triangle markers indicating the locations of projects.



## SEFALer

El “Servicio de fenotipado de animales de laboratorio en red” nace de la colaboración con el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y está abierto a la participación de otras instituciones público-privadas.

Este servicio tiene como objetivos: i) El fenotipado funcional e histológico de modelos animales de enfermedades humanas; ii) El archivo de ratones modificados genéticamente; iii) La formación continuada; iv) La asesoría especializada y experta en fenotipado; y v) La difusión y divulgación científicas.

- Fenotipado auditivo, vestibular, respiratorio, renal, anatomía patológica general, neuroconductual (motor, cognitivo y emocional), hematológico y del sistema de la coagulación, de enfermedades desmielinizantes y de coordinación motora. Fruto de este trabajo se han realizado más de 15 publicaciones y participado en proyectos de investigación, destacando la acción COST-BM1402 MouseAGE. Además los grupos integrantes de SEFALer han participado en 3 ACCIs durante esta anualidad.
- Archivo y revitalización de mutantes en el nodo español de EMMA/Infrafrontier ([www.infrafrontier.eu](http://www.infrafrontier.eu)).
- Organización del VII curso SEFALer de formación “Introducción a la investigación en animales modificados genéticamente” en colaboración con el Ilustre Colegio de Veterinarios de Madrid y con participación de investigadores del CIBERER.. Este curso está acreditado por la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la CM (3.1 créditos). Los recursos educativos generados están disponibles online para los alumnos del curso y profesorado.
- SEFALer participó en actividades de divulgación científica (Noche de los Investigadores, Semana de la Ciencia, Brain Awareness Week. . .) y en jornadas con asociaciones de pacientes (FIAPAS, ALBA, etc.)

Se pueden destacar los siguientes hitos de las Unidades SEFALer:

- i) Organización y participación en la VII Edición Cursos SEFALer, en la Auditory Neuroscience Summer School y en el Symposium Ramón Areces “International Platforms for biomedical research: A focus on rare diseases”; ii) Participación en proyectos (FP7-AFHELO, FP7-TARGEAR y CDTI) para evaluación preclínica de nuevos fármacos y el desarrollo de implantes cocleares para el tratamiento de la hipoacusia.
- i) Prestación de servicios de anatomía patológica y fenotipado de función renal. Colaboración con la F1 para diagnóstico histológico de muestras de cóclea. ii) Ponente en la VII Edición Cursos SEFALer.
- i) Desarrollo de técnicas de fenotipado comportamental con valor predictivo para estudios traslacionales y de técnicas de videoanálisis de última generación; ii) Desarrollo de un sistema de análisis y visualización de datos comportamentales longitudinales (Behavioral Big Data). iii) Ponente en la VII Edición Cursos SEFALer.
- i) Implementación de nuevos protocolos para el estudio de la función plaquetaria en condiciones de flujo.
- i) Evaluación del fenotipo locomotor y de la degeneración axonal (inmunohistoquímica) en el modelo de adrenoleucodistrofia ligada al X (ratones doble knockout *Abcd1* y *Abcd2* *Abcd1*-/*Abcd2*-/-) para la empresa Medday, para testar el fármaco MD1003, con resultados muy positivos. Seguimos con el análisis funcional y molecular de este tratamiento esperanzador para la X-ALD.
- i) Implementación de tecnología de ultra-superovulación (Universidad de Kumamoto, Japón), que quintuplica la producción de oocitos, disminuyendo el número de animales necesarios para fertilización in vitro/criopreservación de embriones; ii) Incorporación de tinciones Van Gieson y Sirius Red para detección de fibras de elastina y colágeno en preparaciones histológicas. iii) Ponente en la VII Edición Cursos SEFALer.

# PROTEOmAb

PROTEOmAb proporciona servicio de análisis cuantitativo de proteínas del metabolismo energético y estrés oxidativo en muestras biológicas de forma sencilla y reproducible, utilizando anticuerpos monoclonales (mAbs) de desarrollo propio de alta afinidad y especificidad. El Servicio se ofrece a través del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa.

Los hitos conseguidos en 2016 se centran en las siguientes actividades:

## **Identificación de nuevos biomarcadores diagnóstico y de progresión de la patología en biopsias de pacientes afectados por enfermedades raras.**

- Neuropatías periféricas: En el marco del proyecto TREAT-CMT y en colaboración con U732 (Dr. Palau) y U763 (Dr. Vilchez) se ha identificado en biopsias de piel de pacientes con Charcot-Marie-Tooth 1A que proteínas del sistema OXPHOS y del sistema antioxidante aportan nuevos biomarcadores tempranos de desarrollo de la enfermedad. Por otro lado, hemos desarrollado una aproximación metabolómica no orientada y de alto rendimiento que ha permitido identificar biomarcadores no invasivos de plasma que están correlacionados con los estadios de progresión de la enfermedad y que por tanto pueden facilitar el diagnóstico y el pronóstico de pacientes con Charcot-Marie-Tooth 1A.
- Miopatías inflamatorias: En colaboración con la U722 (Dr. Cardellach) se han identificado en biopsias de pacientes afectados por Polimiositis (PM), Dermatomiositis (DM) y Miositis esporádica con cuerpos de inclusión (sIBM) nuevos biomarcadores para el diagnóstico diferencial de DM y sIBM. Se destacan PKM2 e IF1 como potenciales marcadores de desarrollo de cáncer en DM.
- Patologías de afectación al sistema OXPHOS: En colaboración con las unidades U723 (Dr. Martín) y U701 (Dr. Martí) se está procediendo al análisis de marcadores del metabolismo en biopsias de musculo de pacientes con oftalmoplejía progresiva externa (PEO) con delección única o múltiple del ADN mitocondrial (mtDNA). Además, se está estudiando una cohorte de pacientes con encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica (MELAS) e individuos sanos para identificar marcadores de diagnóstico diferencial de estas enfermedades utilizando la plataforma de array de proteínas de fase reversa (ProteomAb). El proyecto está en fase de ejecución.

## **Fenotipado de modelos animales de enfermedades raras.**

- Fenotipado del modelo de Acidemia Propiónica (2015-2016): En colaboración con la U746 (Dra. Pérez) se ha realizado el análisis del fenotipo metabólico de distintos tejidos del modelo hipomórfico de ratón *Pcca<sup>-/-</sup>*-(A138T) de la enfermedad Acidemia Propiónica a diferentes edades. El análisis del modelo experimental ha permitido identificar alteraciones en la expresión de proteínas del metabolismo energético específicas de tejido. Los cambios metabólicos identificados se mantienen en cada tejido independientemente de la edad, a excepción del cerebro cuyas alteraciones resultaban menos pronunciadas en ratones mayores. El estudio ha dado lugar a la siguiente publicación:

*In vivo evidence of mitochondrial dysfunction and altered redox homeostasis in a genetic mouse model of propionic acidemia: Implications for the pathophysiology of this disorder.* L. Gallego-Villar, A. Rivera-Barahona, C. Cuevas-Martín, A. Guenzel, B. Pérez, M.A. Barry, M.P. Murphy, A. Logan, A. Gonzalez-Quintana, M.A. Martín, S. Medina, A. Gil-Izquierdo, J.M. Cuezva, E. Richard, L.R. Desviat. *Free Radical Biology and Medicine*, 2016 Jul;96:1-12.

- Fenotipado metabólico de Fibroblastos Embrionarios de Ratón: En colaboración con el grupo del Dr. José M Torres de la Universitat de València se ha realizado el análisis del fenotipo metabólico de fibroblastos embrionarios de ratón (MEFs), células madres embrionarias (ESCs) y de células madres pluripotentes inducidas (iPSCs) durante la reprogramación inducida por diferentes factores de reprogramación celular.





# 6

Grupos de  
investigación



INVESTIGADOR PRINCIPAL  
**Antiñolo, Guillermo**

📍 Fund. Pública Andaluza para la  
Gestión de la Investigación en  
Salud de Sevilla  
Hospital Virgen del Rocío  
Avda. Manuel Siurot, s/n  
41013 Sevilla

☎ (+34) 671 563 132

✉ guillermo.antinolo.sspa@  
juntadeandalucia.es

🌐 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS  
**Medicina Genética**



### INTEGRANTES

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

**Adscritos:** Borrego López, Salud | Bravo Gil, Nereida | Enguix Riego, María del Valle | Fernández García, Raquel María | González del Pozo, María | Lozano Arana, María Dolores | Marcos Luque, Irene | Moya Jiménez, María José | Navarro González, Elena | Peciña López, Ana María | Sánchez García, Francisco Javier | Santoyo López, Javier | Torroglosa González, Ana

## Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- DOPAZO J., AMADOZ A., BLEDA M., GARCIA-ALONSO L., ALEMAN A., GARCIA-GARCIA F. ET AL. 267 Spanish Exomes Reveal Population-Specific Differences in Disease-Related Genetic Variation. *Molecular Biology and Evolution*. 2016;33(5):1205-1218.
- ENGUIX-RIEGO M.V., TORROGLOSA A., FERNANDEZ R.M., MOYA-JIMENEZ M.J., DE AGUSTIN J.C., ANTINOLO G. ET AL. Identification of different mechanisms leading to PAX6 down-regulation as potential events contributing to the onset of Hirschsprung disease. *Scientific Reports*. 2016;6.
- BRAVO-GIL N., MENDEZ-VIDAL C., ROMERO-PEREZ L., GONZALEZ-DEL POZO M., RODRIGUEZ-DE LA RUA E., DOPAZO J. ET AL. Improving the management of Inherited Retinal Dystrophies by targeted sequencing of a population-specific gene panel. *Scientific Reports*. 2016;6.
- TANG CS, GUI H, KAPOOR A, KIM JH, LUZÓN-TORO B, PELET A ET AL. Trans-ethnic meta-analysis of genome-wide association studies for Hirschsprung disease. *Human molecular genetics*. 2016.
- MANCIKOVA V, MONTERO-CONDE C, PERALES-PATON J, FERNANDEZ A, SANTACANA M, JODKOWSKA K ET AL. Multilayer OMIC Data in Medullary Thyroid Carcinoma Identifies the STAT3 Pathway as a Potential Therapeutic Target in RET M918T Tumors. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2016.

## A destacar

El grupo ha contado con financiación de agencias externas en proyectos nacionales (ISCIII: PI13/01560 y el proyecto Intrasalud PI11/02923) y autonómicos (PI-0105-201, PI-0445-2013 y los proyectos de Excelencia, CTS-7447 y CTS-1664).

Entre nuestros resultados en 2016, cabe destacar los siguientes:

- Implementación de un panel de NGS de 68 genes de Distrofias Hereditarias de Retina en población española. Estos resultados han servido para desarrollar un módulo de medicina personalizada que comprende el análisis bioinformático y la generación de un informe diagnóstico que enlaza con la historia clínica digital.
- Elaboración de un catálogo de variabilidad genética en población española mediante la secuenciación exómica de 267 individuos sanos. Este estudio constituye un valioso recurso para la búsqueda de genes de enfermedades raras.
- Un estudio de los mecanismos involucrados en la disminución de PAX, observada anteriormente por nuestro grupo en pacientes con la enfermedad de Hirschsprung (HSCR), ha llevado a la identificación de una región altamente repetitiva en su promotor que podría alterar la unión de EP300 y por tanto, las vías de señalización implicadas en la aparición de HSCR.
- Estudios de GWAS en 507 casos HSCR y 1191 controles, han conducido a la identificación de tres variantes comunes de susceptibilidad en los loci de RET, SEMA3 y NRG1 en población europea y asiática. Se detectaron variantes de baja frecuencia, como SEMA3 rs80227144, europea-específica, y RETrs9282834, asia-específica, y que asociada con el enhancer del intron 1 de RET, aumenta significativamente el riesgo de HSCR.
- El análisis del perfil de metilación de ADN en más de 27.000 islas CpG en 48 casos de cáncer medular de tiroides, una enfermedad rara de etiología poco conocida, nos llevó a concluir que STAT3 podría ser una diana terapéutica para el tratamiento de los tumores con RET M918T.

En cuanto a la actividad cooperativa, el grupo ha publicado cinco artículos, dos de ellos fruto de la colaboración con el Consorcio Internacional de HSCR, otros dos son colaboraciones con la U715 y el último, con un grupo CIBERDEM.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

**Artuch Iriberry, Rafael**

📍 Fundación para la  
Investigación y Docencia  
Sant Joan de Déu  
Hospital Sant Joan de Déu  
C/ Santa Rosa, 39-57  
08950 Esplugues de Llobregat

☎ (+34) 932 806 169

✉ [artuch@hsjdbcn.org](mailto:artuch@hsjdbcn.org)

🌐 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS

**Medicina Metabólica Hereditaria**

**Medicina Mitocondrial y Neuromuscular**



INTEGRANTES

**Contratados:** Molero Luis, Marta | Montero Sánchez, Raquel

**Contratados a cargo de proyecto:** Pias Peleteiro, Leticia

**Adscritos:** Armstrong Morón, Judith | Campistol Plana, Jaume | Fons Estupiña, María del Carmen | García Cazorla, María Ángeles | Jiménez Mallebrera, Cecilia | Jou Muñoz, Cristina | Martorell Sampol, Loreto | Nascimento Osorio, Andrés | Ormazábal Herrero, Aída | Pérez Dueñas, Belén | Serrano Gimaré, Mercedes

## Principales líneas de investigación

Sus líneas de investigación consolidadas son:

- Fenilcetonuria y otras aminoacidopatías. 1-b) Enfermedades mitocondriales por defectos de la fosforilación oxidativa y deficiencia de coenzima Q10.
- Defectos neurometabólicos de la síntesis de neurotransmisores y pterinas, y defectos del transporte de glucosa al cerebro. Desde el año 2003, hemos implementado el estudio de estas enfermedades neurometabólicas, ofreciendo este servicio a diversos centros en España, Portugal, Grecia, Argentina, Chile, la India, Turquía y otros países.
- Distrofias musculares en la infancia. 1-e) Defectos congénitos de la glicosilación. 1.f) Trastornos del movimiento en el ámbito pediátrico.

## Publicaciones científicas más relevantes

- YUBERO D., BRANDI N., ORMAZABAL A., GARCIA-CAZORLA A., PEREZ-DUENAS B., CAMPISTOL J. ET AL. Targeted next generation sequencing in patients with inborn errors of metabolism. PLoS ONE. 2016;11(5).
- ORTIGOZA-ESCOBAR J.D., MOLERO-LUIS M., ARIAS A., OYARZABAL A., DARIN N., SERRANO M. ET AL. Free-thiamine is a potential biomarker of Thiamine transporter-2 deficiency: A treatable cause of Leigh syndrome. Brain. 2016;139(1):31-38.
- CAMPISTOL J., DIEZ-JUAN M., CALLEJON L., FERNANDEZ-DE MIGUEL A., CASADO M., GARCIA CAZORLA A. ET AL. Inborn error metabolic screening in individuals with nonsyndromic autism spectrum disorders. Developmental Medicine and Child Neurology. 2016.
- YUBERO D, ADIN A, MONTERO R, JOU C, JIMÉNEZ-MALLEBRERA C, GARCÍA-CAZORLA A ET AL. A statistical algorithm showing coenzyme Q10 and citrate synthase as biomarkers for mitochondrial respiratory chain enzyme activities. Scientific reports. 2016;6(1):15.
- MONTERO R, YUBERO D, VILLARROYA J, HENARES D, JOU C, RODRIGUEZ M.A. ET AL. GDF-15 is elevated in children with mitochondrial diseases and is induced by mitochondrial dysfunction. PLoS ONE. 2016;11(2).

## A destacar

Hemos consolidado las líneas de investigación de nuestro grupo con la obtención de nuevos proyectos de investigación financiados por entidades públicas y privadas. A destacar la consecución de nuevos proyectos del FIS sobre defectos en la neurotransmisión y sobre enfermedades neurometabólicas causadas por enfermedades genéticas del transporte y metabolismo de las vitaminas. Como resultados más relevantes, hemos descrito dos nuevos biomarcadores para el diagnóstico de las enfermedades mitocondriales: el GDF-15 y la tiamina.

Por otro lado, hemos conseguido la denominación como CSUR para enfermedades metabólicas hereditarias, trastornos del movimiento y distrofias musculares lo que nos ha abierto las puertas a la participación en diferentes redes Europeas de Referencia (metabERN) relacionadas con estas áreas temáticas. Estamos implicados en varias acciones internacionales relacionadas con registros de pacientes, ensayos clínicos, etc.

También hemos participado en el desarrollo de varias guías clínicas internacionales sobre errores congénitos del metabolismo intermediario y sobre la deficiencia de descarboxilasa de aminoácidos aromáticos ambas publicadas en 2016-2017 en revistas internacionales.

Por último, destacar que nuestro laboratorio ha sufrido una profunda modificación durante el año 2016, gracias a una donación económica muy relevante. Hemos adquirido un equipo de UPLC/MS-MS que nos dotará de las herramientas necesarias para hacer estudios metabolómicos a la carta. Por otro lado, el laboratorio de genética médica de nuestro Hospital, liderado por el Dr. Palau, se traslada a un nuevo laboratorio que está ubicado junto al nuestro, con lo que se crea un nuevo servicio de genética médica y bioquímica que tendrá la vocación de dar respuesta a los desafíos de la era NGS en tiempo clínico. Este laboratorio dispondrá de dos secuenciadores NGS y tendremos además el apoyo del servicio de histopatología, ubicado en el mismo espacio común, que aporta un microscopio confocal para validar los efectos patogénicos de las mutaciones.



INVESTIGADORA PRINCIPAL  
**Ayuso, Carmen**

 Instituto de Investigación Sanitaria Fund. Jiménez Díaz  
Instituto de Investigación Sanitaria - Fund. Jiménez Díaz  
Avda. Reyes Católicos, 2  
28040 Madrid

 (+34) 91 550 48 72 / 73

 cayuso@fjd.es

 Web de grupo

PROGRAMAS  
**Patología Neurosensorial**  
**Medicina Genética**



## INTEGRANTES

**Contratados:** Gómez Sánchez, Clara Isabel | Zurita Muñoz, Olga

**Adscritos:** Ávila Fernández, Almudena | Blanco Kelly, Fiona | Bustamante Aragonés, Ana | Cardero Merlo, Rocío de la Libertad | Corton Pérez, Marta | Díaz Recasens, Joaquín | Fernández Moya, Jose María | Gallego Merlo, Jesús | García Sandoval, Blanca | Giménez Pardo, Ascensión | Infantes Barbero, Fernando | Lorda Sánchez, Isabel | Martín Mérida, Inmaculada | Pérez Carro, Raquel | Plaza Arranz, Francisco Javier | Ramos Corrales, Carmen | Riveiro Álvarez, Rosa | Rodríguez del Alba Freiria, Marta | Sanchez Jimeno, Carolina | Sánchez Navarro, Iker | Trujillo Tierras, María José | Villaverde Montero, Cristina

## Principales líneas de investigación

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

# Publicaciones científicas más relevantes

- PEREZ-CARRO R., CORTON M., SANCHEZ-NAVARRO I., ZURITA O., SANCHEZ-BOLIVAR N., SANCHEZ-ALCUDIA R. ET AL. Panel-based NGS Reveals Novel Pathogenic Mutations in Autosomal Recessive Retinitis Pigmentosa. Scientific Reports. 2016;6.
- BLANCO-KELLY F., GARCIA HOYOS M., LOPEZ MARTINEZ M.A., LOPEZ-MOLINA M.I., RIVEIRO-ALVAREZ R., FERNANDEZ-SAN JOSE P. ET AL. Dominant retinitis pigmentosa, p.Gly56Arg mutation in NR2E3: Phenotype in a large cohort of 24 cases. PLoS ONE. 2016;11(2).
- SANCHEZ-ALCUDIA R., GARCIA-HOYOS M., LOPEZ-MARTINEZ M.A., SANCHEZ-BOLIVAR N., ZURITA O., GIMENEZ A. ET AL. A comprehensive analysis of choroideremia: From genetic characterization to clinical practice. PLoS ONE. 2016;11(4).
- CORTON M., AVILA-FERNANDEZ A., CAMPELLO L., SANCHEZ M., BENAVIDES B., LOPEZ-MOLINA M.I. ET AL. Identification of the photoreceptor transcriptional Co-Repressor SAMD11 as novel cause of autosomal recessive retinitis pigmentosa. Scientific Reports. 2016;6.
- RONCERO A.M., LOPEZ-NIEVA P., COBOS-FERNANDEZ M.A., VILLA-MORALES M., GONZALEZ-SANCHEZ L., LOPEZ-LORENZO J.L. ET AL. Contribution of JAK2 mutations to T-cell lymphoblastic lymphoma development. Leukemia. 2016;30(1):94-103.

## A destacar

### PROYECTOS:

- C. AYUSO. “Identificación de nuevos mecanismos moleculares en DR, traslación al diagnóstico y al desarrollo de nuevas terapias génicas y celulares” (PI13/00226). / “Desarrollo de una plataforma para el diagnóstico por secuenciación de nueva generación” (ER16-PR05-ACCI-704-2). / “Eye Rare WES” CNAG-BBMRI-LPC. / “Secuenciación del exoma clínico como aproximación para la caracterización clínica y genética de familias españolas afectadas de DRS” (ONCE2015). / “Aplicación de algoritmos bioinformáticos y secuenciación genómica para el descubrimiento de nuevos mecanismos causales” (ONCE2016). / “Implicación del gen USH2A en la patogénesis de la ARRP y el USH2. Papel de la mutación p.C759F” (Fundaluce2015). / “Beyond the Genome; training the next generation of ophthalmic researchers” EyeTN-Marie-Curie-International-Training-Network). / “Diabetes Cancer Connect: Targeting common inflammatory markers and signaling pathways in diabetes mellitus and cancer” (PIE13/00051-WP3). / “mRNA engineered mesenchymal stromal cells: a second generation of cell therapy for inflammatory diseases” (PIE15/00048-WP7).
- EEOO. adRP with misfolded Rod Opsin Mutations (Shire-SHP630-001). / Stargardt de Inicio Temprano (Sanofi-Aventis-EO43/2016).
- M. CORTÓN. “Diagnóstico genético y posible tratamiento del albinismo” (ER16-PR05-ACCI-704-3). / “Towards a better understanding of the genetic basis of congenital ocular malformations using high-throughput genomic technologies” (MiguelServet2013). / “Aniridia y otras Malformaciones Oculares Congénitas: Búsqueda de nuevos mecanismos genéticos mediante NGS” (SAF2013-46943-R). / “Aplicación de nuevas técnicas de secuenciación masiva al estudio genético de la Aniridia y otras disgenesias del segmento anterior” (FMM).
- A. BUSTAMANTE. “Diagnóstico genético prenatal no invasivo, en sangre materna, de EERR” (FMM).

LIBROS/GUÍAS CLÍNICAS. “Ética en la investigación de las EERR”. Ed.Ergon ISBN:978-84-16270-85-9 DL:M-2688-2016 / “Genetics implications of aniridia”. Spanish guidelines for the management of congenital aniridia, Chapter3 Section I. EneEdiciones, p.31-42.ISBN:978-84-85395-73-6.

GRUPOS DE TRABAJO. “Actualización de la Guía para la toma de decisiones sobre incorporación de nuevas pruebas genéticas en el Sistema Nacional de Salud (Guía GEN)”. MSSSI-AETSA-ISBN:978-84-15600-86-2/ NIPO:680-15-194-X / “Utilidad de la secuenciación del exoma en el diagnóstico de dismorfias con o sin discapacidad intelectual. Mapa de evidencia”. MSSSI-AETSA. / “Guía de Práctica Clínica para las Distrofias Hereditarias de Retina. MSSSI-AETSA.

ORGANIZACIÓN DE CURSOS/JORNADAS: Farmacogenética-DNAday-Investigación de EERR-Investigación Traslacional-XVII Ateneo de bioética-Descubriendo la Inv en EERR.

ORGANIZACIÓN DE 2 REUNIONES: “ERDC-ERTC”, “Alstrom Europe Meeting”.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

**Benítez, Javier**

 Fundación Centro  
Nacional de Investigaciones  
Oncológicas  
Melchor Fernández Almagro, 3  
28029 Madrid

 (+34) 912246965 / 917328000

 jbenitez@cniio.es

 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS

**Cáncer Hereditario, Enfermedades Hematológicas  
y Dermatológicas**



INTEGRANTES

**Contratados:** Inglada Pérez, Lucía | Martín Gimeno, Paloma

**Adscritos:** Calvete Torres, Oriol | Cascón Soriano, Alberto | Fernández de Gabriel, Victoria | García Pérez, María José | Osorio Cabrero, Ana Laura | Robledo Batanero, Mercedes | Rodríguez González de Antona, Cristina | Urioste Azcorra, Miguel

## Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- APELLÁNIZ-RUIZ M, TEJERO H, INGLADA-PÉREZ L, SÁNCHEZ-BARROSO L, GUTIÉRREZ-GUTIÉRREZ G, CALVO I ET AL. Targeted Sequencing Reveals Low-Frequency Variants in EPHA Genes as Markers of Paclitaxel-Induced Peripheral Neuropathy. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2016.
- MANCIKOVA V, MONTERO-CONDE C, PERALES-PATON J, FERNANDEZ A, SANTACANA M, JODKOWSKA K ET AL. Multilayer OMIC Data in Medullary Thyroid Carcinoma Identifies the STAT3 Pathway as a Potential Therapeutic Target in RET M918T Tumors. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2016.
- VACLOVÁ T, WOODS NT, MEGÍAS D, GOMEZ-LOPEZ S, SETIÉN F, GARCÍA BUENO JM ET AL. Germline missense pathogenic variants in the BRCA1 BRCT domain, p.Gly1706Glu and p.Ala1708Glu, increase cellular sensitivity to PARP inhibitor olaparib by a dominant negative effect. *Human molecular genetics*. 2016.
- PEREA J., ARRIBA M., RUEDA D., SANCHEZ R., GARCIA J.L., PEREZ J. ET AL. Comment on 'Wild-type APC prediction of poor prognosis in microsatellite-stable proximal colorectal cancer differs according to the age of onset'. *British Journal of Cancer*. 2016;114(10):e7.
- BENITEZ-BUELGA C., VACLOVA T., FERREIRA S., URIOSTE M., INGLADA-PEREZ L., SOBERON N. ET AL. Molecular insights into the OGG1 gene, a cancer risk modifier in BRCA1 and BRCA2 mutations carriers. *Oncotarget*. 2016;7(18):25815-25825.

## A destacar

Uno de los aspectos más relevantes del grupo es la participación en proyectos internacionales. El Proyecto Europeo BRIDGES, de la convocatoria 2015 *Horizon 2020*, pretende descifrar los genes de alta susceptibilidad que pueden aplicarse al estudio de las familias con cáncer de mama y ovario. El proyecto consta de tres etapas. La primera estudiará mediante secuenciación masiva un conjunto de 31 genes en 40.000 mujeres con cáncer de mama BRCA1 negativas y 40.000 controles, que se han ido publicando como candidatas a ser genes de moderado/alto riesgo, con el objetivo de identificar aquellos que pueden ser realmente de alto riesgo. En una segunda etapa se analizarán los mismos casos y controles para un segundo set de 30 genes que se están seleccionando a través del consorcio COMPLEXO. En una tercera etapa se seleccionarán los genes más interesantes procedentes del panel 1 y 2 y se construirá un nuevo panel de aplicación clínica. El proyecto consta de seis WP y nuestro grupo es responsable de la coordinación del WP2, que incluye la selección de los genes de los dos paneles, organización de las muestras, preparación de las librerías, secuenciación y *variant calling*.

La primera etapa se ha cumplido en el 2016 y actualmente se están analizando los datos (WP3) y trabajando en la selección del segundo set de genes.

Otro proyecto internacional que comienza en 2016, está centrado en la búsqueda de nuevos tratamientos para feocromocitoma metastásico. En él participan siete grupos (5 europeos y dos americanos). Nuestro grupo lidera el WP centrado en la construcción de una base de datos que contenga todos los datos genómicos publicados hasta la fecha sobre esta enfermedad, y el análisis de exomas de tumores primarios y sus correspondientes metástasis, en busca de mutaciones secundarias potencialmente relacionadas con la progresión del tumor. Nuestro grupo define perfiles genómicos de modelos celulares y animales generados por el resto de grupos, para identificar el más representativo de cara a aplicar distintos tratamientos.



INVESTIGADORA PRINCIPAL  
**Bermejo Sánchez,  
María Eva**

 Instituto de Salud Carlos III  
Instituto de Investigación en  
Enfermedades Raras  
Monforte de Lemos, 5  
28029 Madrid

 (+34) 918222434

 [eva.bermejo@isciii.es](mailto:eva.bermejo@isciii.es)

 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS  
**Medicina Pediátrica y del Desarrollo**



## INTEGRANTES

**Contratados:** Martínez Fernández, María Luisa

**Adscritos:** Arroyo Carrera, Ignacio | Barcia Ruiz, José María | Beseler Soto, Beatriz | Calvo Aguilar, María José | Canduela Martínez, Victor Manuel | Centeno Malfaz, Fernando | Colli Lista, Gloria | Cuevas Catalina, Lourdes | Esteban Marfil, María Victoria | Félix Rodríguez, Valentín José | Foguet Vidal, Antoni | Galán Gómez, Enrique | Gallardo Hernández, Francisca Luisa | García Alix Pérez, Alfredo | García García, Ángel | García González, María del Mar | García Martínez, María José | García Vicent, Consuelo | Gómez Martín, Hilario | González de Dios, Javier | Marugán Isabel, Víctor Manuel | Mayoral González, Begoña | Ochoa Sangrador, Carlos | Pi Castán, Graciela | Rodríguez Pando, María del Carmen | Rosal Roig, Jaime | Rota Zapata, Lucía | Sánchez Estévez, Carlos | Sanchís Calvo, María Desamparados | Silveira Cancela, Manuel | Zuazo Zamalloa, Ester

## Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- PEREZ-CERDA C., GIROS M.L., SERRANO M., ECAY M.J., GORT L., PEREZ DUENAS B. ET AL. A Population-Based Study on Congenital Disorders of Protein N- and Combined with O-Glycosylation Experience in Clinical and Genetic Diagnosis. *Journal of Pediatrics*. 2016.
- YUBERO D., BRANDI N., ORMAZABAL A., GARCIA-CAZORLA A., PEREZ-DUENAS B., CAMPISTOL J. ET AL. Targeted next generation sequencing in patients with inborn errors of metabolism. *PLoS ONE*. 2016;11(5).
- SANCHEZ-DIAZ G., ARIAS-MERINO G., VILLAVERDE-HUESO A., MORALES-PIGA A., ABAITUA-BORDA I., HENS M. ET AL. Monitoring Huntington's Disease Mortality across a 30-Year Period: Geographic and Temporal Patterns. *Neuroepidemiology*. 2016;155-163.
- GARCIA TERESA M.A., PORTO ABAL R., RODRIGUEZ TORRES S., GARCIA URABAYEN D., GARCIA MARTINEZ S., TRANG H. ET AL. Spanish patients with central hypoventilation syndrome included in the European Registry. The 2015 data. *Anales de Pediatría*. 2016.
- ARROYO-CARRERA I., DE ZALDIVAR-TRISTANCHO M.S., MARTIN-FERNANDEZ R., VERA-TORRES M., DE BUITRAGO-AMIGO J.F.G., BOTET-RODRIGUEZ J. RIT1: A novel gene associated with Noonan syndrome. *Revista de Neurología*. 2016;63(8):358-362.

## A destacar

- Mantenimiento de Red Clínica del ECEMC (Estudio Colaborativo Español Malformaciones Congénitas): más de 400 médicos.
- Valoración clínico-dismorfológica: 932 recién nacidos o fetos con defectos congénitos (DC).
- Vigilancia Epidemiológica de DC: España (en el ECEMC), Mundial (con el ICBDSP [www.icbdsr.org](http://www.icbdsr.org)), Europea (con EUROCAT [www.eurocat-network.eu](http://www.eurocat-network.eu)). Establecimiento en el ICBDSP de pautas para vigilancia mundial de DC relacionados con el virus Zika.
- Laboratorio citogenética: 194 estudios (entorno ECEMC).
- SITTE (Servicio Información Telefónica sobre Teratógenos Español): 692 consultas de médicos.
- SITE (Servicio Información Telefónica para la Embarazada): 2.527 consultas.
- Confirmación Presidencia del Executive Committee del ICBDSP (Eva Bermejo-Sánchez).
- Tesis Doctoral de la contratada CIBERER.
- Proyecto: "Investigación sobre los aspectos clínicos y etiológicos de las fisuras cráneo-faciales atípicas congénitas". IP: E. Bermejo-Sánchez. PI12/00759.
- Participación en 17 subproyectos del "Collaborative project on the mortality/survival of selected non-cardiac defects" del ICBDSP.
- Participación en el Proyecto internacional "ICBDSP-Global Epidemiology of Gastroschisis Project".
- Coautoría libro "Enfermedades Raras" (M. Posada, V. Alonso, E Bermejo. Ed. Catarata-ISCIII. ISBN 978-84-9097-224-3).
- Docencia: Máster Oficial "Conocimiento actual de las Enfermedades Raras" (UNIA), "Máster de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia" (Fac. Medicina. UAH), y "IX Curso de Especialista en Discapacidad Infantil, Diagnóstico y Rehabilitación" (Título Propio UCM).
- 15 actividades docentes. Diversos congresos nacionales e internacionales sobre DC.
- Ponencias invitadas: 3 congresos internacionales, 2 nacionales.
- Participación Eva Bermejo como Experto Invitado, por designación del MSSSI, en el "Meeting on RD Research". Bruselas.
- Organización de: "XXXIX Reunión Anual del ECEMC" y "Curso de Actualización sobre la Investigación de los DC" (2,2 créditos); "43 Annual Meeting of the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research", Alemania; Segundo "World Birth Defects Day", junto a organizaciones de salud mundiales, 3 de marzo de 2016; Dos ediciones de la "Jornada sobre Teratología Clínica". Consejería de Sanidad de Castilla y León, Avila y Zamora.
- Publicación de 1 "Propositus: Hoja Informativa del ECEMC" (<http://www.fundacion1000.es/boletines-ecemc>)



INVESTIGADOR PRINCIPAL  
**Bernal, Juan**

📍 Agencia E. Consejo Superior de Investigaciones Científicas  
Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols  
C/ Arturo Duperier 4  
28029 Madrid

☎ (+34)91 5854447 / 600 763276

✉ [jbernal@iib.uam.es](mailto:jbernal@iib.uam.es)

🌐 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS  
**Medicina Endocrina**



## INTEGRANTES

**Contratados:** Morte Molina, Beatriz

**Adscritos:** Báñez López, Soledad | Gil Ibáñez, Pilar | Guadaño Ferráz, Ana Cristina | Martín Belinchón, Mónica

## Principales líneas de investigación

- Hipotiroidismo Congénito: Mecanismos de acción de hormona tiroidea en cerebro, y fisiopatología de las alteraciones neurales en las deprivaciones de hormona tiroidea durante el periodo fetal y neonatal. Influencia de las hormonas tiroideas maternas y efecto de la hipotiroxinemia materna en la expresión de genes del cerebro fetal.
- Mutaciones de SLC16A2: Fisiopatología del síndrome de Allan-Herndon-Dudley, y papel de la deficiencia del transporte de T3 en el mismo, usando ratones knock out para el transportador Mct8. Desarrollo de alternativas terapéuticas basadas en el uso de análogos de hormonas tiroideas con transporte alternativo. Estudio histopatológico de muestras de cerebro de pacientes con deficiencia del transportador MCT8. Diagnóstico de pacientes con cuadro clínico similar pero sin mutaciones en SLC16A2.
- Resistencia a hormonas tiroideas: Mecanismos de las alteraciones de retraso mental, síndrome de hiperactividad y falta de atención como consecuencia de las mutaciones del receptor de T3 tipo beta (THRB). Mecanismos moleculares de las resistencias a hormona tiroidea en ausencia de mutaciones de THRB.

## Publicaciones científicas más relevantes

- BÁREZ-LÓPEZ S, OBREGON MJ, MARTÍNEZ-DE-MENA R, BERNAL J, GUADAÑO-FERRAZ A, MORTE B. Effect of Triiodothyroacetic Acid Treatment in Mct8 Deficiency: A Word of Caution. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2016.
- IWAYAMA H., LIAO X.-H., BRAUN L., BAREZ-LOPEZ S., KASPAR B., WEISS R.E. ET AL. Adeno Associated Virus 9-Based Gene Therapy Delivers a Functional Monocarboxylate Transporter 8, Improving Thyroid Hormone Availability to the Brain of Mct8-Deficient Mice. *Thyroid*. 2016;26(9):1311-1319.
- PATRIZIA STOHN J, ELENA MARTINEZ M, MATOIN K, MORTE B, BERNAL J, ANNE GALTON V ET AL. MCT8 Deficiency in Male Mice Mitigates the Phenotypic Abnormalities Associated with the Absence of a Functional Type 3 Deiodinase. *Endocrinology*. 2016; en20161162.
- ESPAÑA-SERRANO L, GUERRA MARTÍN-PALANCO N, MONTERO-PEDRAZUELA A, PÉREZ-SANTAMARINA E, VIDAL R, GARCÍA-CONSUEGRA I ET AL. The Addiction-Related Protein ANKK1 is Differentially Expressed During the Cell Cycle in Neural Precursors. *Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991)*. 2016.

## A destacar

Ha sido concedido el siguiente proyecto de una fundación internacional para el estudio del Síndrome de Allan-Herndon-Dudley, para avanzar en terapias dirigidas a pacientes afectados de este síndrome:  
Título del proyecto: "Therapeutics for the Allan-Herndon-Dudley: Assessing new treatment delivery pathways" Sherman Foundation OTR02211, concedido en 2016 hasta finales de 2017, renovable anualmente. Cuantía de la subvención: 39.616 €. Investigador responsable: Ana Guadaño Ferraz.

Participación especial en reuniones científicas: se ha participado en la reunión sobre MCT8 Symposium 2016, Current Knowledge, Future Research on Treatment. Organizado por la fundación Sherman y asociación de pacientes de defecto de MCT8 (Síndrome de Allan-Herndon-Dudley).

Se han organizado los siguientes congresos o reuniones científicas:

1. Symposium en el Instituto de Investigaciones Biomédicas: Hormonas tiroideas y sistema nervioso central: De lo común a lo raro. Organizadora: Beatriz Morte Molina. 16 de junio de 2016.
2. Ana Guadaño Ferraz formó parte del Comité organizador del 3rd Symposium on Biomedical Research on "Advances and Perspectives in Neuroscience" realizado por el Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols" (CSIC-UAM) y Facultad de Medicina (UAM).
3. Juan Bernal fue nombrado miembro del comité de programa para el Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología, en Barcelona, Octubre de 2017.

Labores asistenciales: Se han realizado análisis genéticos de enfermedades raras tiroideas para diversos hospitales, para el diagnóstico de: Hipertiroxinemia disalbuminémica familiar, resistencia a hormona tiroidea, Resistencia a TSH y Defectos de MCT8.



INVESTIGADORA PRINCIPAL

**Botella Cubells,  
Luisa María**

 Agencia E. Consejo Superior  
de Investigaciones Científicas  
Centro de Investigaciones  
Biológicas  
Ramiro de Maeztu, 9  
28040 Madrid

 (+34) 918373112

 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS  
**Medicina Genética**

#### INTEGRANTES

**Contratados:** Albiñana Díaz, Virginia | Ruiz Llorente, Lidia

**Adscritos:** Bernabéu, Carmelo | Gallardo Vara, Eunate | Langa Poza, Carmen | Morales Angulo, Carmelo | Zarrabeitia Puente, Roberto

## Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- GALLARDO-VARA E., BLANCO F.J., ROQUE M., FRIEDMAN S.L., SUZUKI T., BOTELLA L.M. ET AL. Transcription factor KLF6 upregulates expression of metalloprotease MMP14 and subsequent release of soluble endoglin during vascular injury. *Angiogenesis*. 2016;1-17.
- OJEDA-FERNANDEZ L., RECIO-POVEDA L., ARISTORENA M., LASTRES P., BLANCO F.J., SANZ-RODRIGUEZ F. ET AL. Mice Lacking Endoglin in Macrophages Show an Impaired Immune Response. *PLoS Genetics*. 2016;12(3).
- PARRA J.A., CUESTA J.M., ZARRABEITIA R., FARINAS-ALVAREZ C., BUENO J., MARQUES S. ET AL. Screening pulmonary arteriovenous malformations in a large cohort of Spanish patients with hemorrhagic hereditary telangiectasia. *International Journal of Cardiology*. 2016; 218:240-245.
- ZARRABEITIA R., OJEDA-FERNANDEZ L., RECIO L., BERNABEU C., PARRA J.A., ALBINANA V. ET AL. Bazedoxifene, a new orphan drug for the treatment of bleeding in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thrombosis and Haemostasis*. 2016;115(6):1167-1177.
- NUNEZ-GOMEZ E., PERICACHO M., OLLAURI-IBANEZ C., BERNABEU C., LOPEZ-NOVOA J.M. The role of endoglin in post-ischemic revascularization. *Angiogenesis*. 2016;1-24.

## A destacar

La afectación de la respuesta primaria del sistema inmune en pacientes de HHT, es un nuevo aspecto funcional en esta displasia vascular rara. Se ha demostrado en un modelo murino KO para eng específico de linaje mielóide desarrollado por el grupo. Se infieren consecuencias clínicas pertinentes para la prevención/tratamiento de procesos infecciosos poco frecuentes, abscesos y sepsis que se presentan en estos pacientes. Las bases moleculares de la actuación del bazedoxifeno (SERM) como terapia en HHT, completadas con un ensayo en 5 pacientes de HHT, se han podido establecer de un modo concreto. La cooperación directa con los clínicos de Sierrallana/Valdecilla, en malformaciones internas arterio-venosas de pacientes de HHT, genéticamente diagnosticados, estudiadas siguiendo el protocolo establecido en el grupo clínico, así como recepción de muestras para el análisis de biomarcadores (miRNAs y otros factores solubles) constituye una línea importante de trabajo.

La elucidación molecular de las bases de la respuesta a daño vascular con la intervención de endoglina de membrana, metaloproteasas, la liberación de la forma soluble de endoglina y su papel en angiogénesis y reparación del daño vascular se está perfilando, en un modelo, orquestado por el factor de transcripción KLF6 y en relación directa con la HHT. También se ha estudiado la endoglina y su relación con otras patologías en la hemostasis y fibrosis renal.

Se ha enviado el dossier a la EMA, para la designación del propranolol como medicamento huérfano para VHL. También se ha elaborado un protocolo de ensayo clínico para HHT, presentado a la AEMPs, para un ensayo clínico en el Ramón y Cajal con un compuesto antiangiogénico.



INVESTIGADORA PRINCIPAL  
**Bovolenta, Paola**

📍 Agencia E. Consejo Superior de Investigaciones Científicas  
Centro de Biología Molecular Severo Ochoa.  
Campus Cantoblanco  
Nicolás Cabrera  
28049 Madrid

☎ (+34) 91 196 4718

✉ pbovolenta@cbm.csic.es

🌐 Web de grupo

PROGRAMAS  
**Patología Neurosensorial**



## INTEGRANTES

**Contratados:** Sandonís Consuegra, África

**Adscritos:** Cardozo Ruiz, Marcos Julián | Cavodeassi Madarro, Florencia | Esteve Pastor, Pilar

## Principales líneas de investigación

Nuestro grupo investiga los procesos genéticos y morfogenéticos que coordinan el desarrollo temprano de la placa neural anterior de vertebrados, de donde se originan el telencéfalo, la retina y el hipotálamo, centrándonos en aspectos que pueden ser causas de trastornos congénitos del desarrollo. Motivados por resultados inesperados, hemos también expandido nuestros intereses a procesos neurodegenerativos, concretamente a las distrofias retinianas y la enfermedad de Alzheimer. Con el fin de conseguir estos objetivos utilizamos como modelos experimentales el pez cebra, el pollo o el ratón y muestras de cerebro humano que provienen de colaboradores clínicos.

En el 2016 hemos centrado nuestro interés en la especificación del epitelio pigmentado de la retina (RPE), generando herramientas en pez cebra para el estudio de su morfogénesis, así como la a contribución de este tejido en la formación de la copa óptica. En colaboración con el laboratorio de JR. Martínez-Morales (CABD) hemos utilizado estas herramientas y secuenciación masiva para definir la red de la regulación génica que conduce a la diferenciación del RPE. Relacionado con la regionalización del ojo y de acuerdo a nuestros estudios sobre Cdon y Boc, dos proteínas de membrana que ligan Shh, hemos aplicado la tecnología CRISPR/cas9 en pez cebra, generando herramientas aplicables al estudio de enfermedades que implican la disfunción de esas proteínas. Gracias a un proyecto EraNet y en colaboración con M. Nieto (CNB-CSIC, Madrid) y S. Nicolis (Bicocca University, Milan), estamos estudiando cómo defectos en componente del sistema visual puede afectar al sistema completo. Por otro lado, continuamos con

nuestro interés en las proteínas Sfrps, que son reguladores multifuncionales de Wnt y de la actividad metaloproteasa. Trabajamos sobre la idea de que Sfrp1 podría ser uno de los muchos y aún desconocidos detonantes de la enfermedad de Alzheimer y para ello utilizamos distintas aproximaciones genéticas tanto en tejidos de ratón como en tejidos humanos.

## Publicaciones científicas más relevantes

- MORALES A.V., ESPESO-GIL S., OCANA I., NIETO-LOPEZ F., CALLEJA E., BOVOLENTA P. ET AL. FGF signaling enhances a sonic hedgehog negative feedback loop at the initiation of spinal cord ventral patterning. *Developmental Neurobiology*. 2016.

## A destacar

### PROYECTOS

- Control de la comunicación celular: desde el neurodesarrollo a la neurodegeneración, MINECO (BFU2013-43213-P), 2014-2016, 508.200 €. INVESTIGADOR PRINCIPAL: Paola Bovolenta y Pilar Esteve.
- Generando diversidad neuronal (RedDevNeural), MINECO (BFU2014-55738-REDT), 01/12/2014 a 30/11/2016, 32.000 €. INVESTIGADOR PRINCIPAL: Paola Bovolenta (10 grupos).
- Entendiendo y reprogramando los defectos congénitos del desarrollo del sistema visual: desde la anophthalmia a los defectos corticales. ERA-NET Neuron II, 2015-2018, 149.000 € por el grupo. Coordinator: Paola Bovolenta (5 grupos).
- Estudio de Sfrp1 como un nuevo componente que contribuye a la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer, Fundación Tatiana Pérez de Guzmán el Bueno, 2015-2017, 108.900 €. INVESTIGADOR PRINCIPAL: Paola Bovolenta.

### CO-EDITOR DEL SIGUENTE LIBRO

- Organogenetic gene networks. Castelli-Gair Hombria, J and Bovolenta P. editors, Springer.

### CAPITULOS DE LIBRO

- Castelli-Gair Hombria, J and Bovolenta P (2016) Models for studying Organogenetic gene networks in the 21st century. In: Organogenetic gene networks. Castelli-Gair Hombria, J and Bovolenta P. editors, Springer. pp 1-7.
- Cavodeassi, F., Moreno-Marmol, T., Henandez-Bejarano, M and Bovolenta, P. (2016) Principles of early vertebrate forebrain formation. In: Organogenetic gene networks. Castelli-Gair Hombria, J and Bovolenta P. editors, Springer. pp 299-317.



INVESTIGADOR PRINCIPAL  
**Bueren, Juan Antonio**

📍 Centro de Investigaciones  
Energéticas, Medioambientales  
y Tecnológicas (CIEMAT)  
Avda. Complutense, 40  
Edificio, 70a  
28040 Madrid

☎ (+34) 91 346 65 18

✉ [juan.bueren@ciemat.es](mailto:juan.bueren@ciemat.es)

🌐 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS

**Cáncer Hereditario, Enfermedades Hematológicas  
y Dermatológicas**



INTEGRANTES

**Contratados:** Damian Burgoa, Carlos | Hernando Rodríguez, Miriam | Sánchez Domínguez, Rebeca

**Adscritos:** Aldea García, Montserrat | Almarza Novoa, Elena | Álvarez Ramos, Lara | Casado Olea, José Antonio | Cerrato Carrasco, Laura | Fernández García, Raquel María | García Bravo, María | Garín Ferreira, Marina Inmaculada | Güenechea Amurrio, Guillermo | Lamana Luzuriaga, María Luisa | López Santalla, Mercedes | Lozano Vinagre, María de la Luz | Navarro Ordoñez, Susana | Orman Bernal, Israel | Quintana Bustamante, Oscar | Río Galdo, Paula | Rodríguez Fornes, Fátima | Román Rodríguez, Francisco José | Segovia Sanz, José Carlos | Yañez González, Rosa María

## Principales líneas de investigación

Las líneas de investigación generales de nuestro grupo son:

1. Investigación de las bases moleculares y genéticas de enfermedades raras que afectan al sistema hematopoyético.
2. Terapia génica de enfermedades raras que afectan a las células de la sangre.
3. Terapia con células mesenquimales para el tratamiento de patologías autoinmunes e inflamatorias.

Nuestro trabajo está centrado en el desarrollo de terapias innovadoras de enfermedades raras que afectan principalmente a células de la sangre. Entre ellas destacan fallos congénitos de médula ósea, anemias e inmunodeficiencias congénitas.

En particular se ha trabajado en las siguientes líneas de investigación:

- **Terapia génica en síndromes congénitos de las células de la sangre**
  - Terapia génica lentiviral de pacientes con anemia de Fanconi (AF).
  - Terapia génica lentiviral en la anemia por deficiencia de piruvato quinasa eritrocitaria (PKD).
  - Terapia génica en la inmunodeficiencia por deficiencia de adhesión leucocitaria del tipo 1 (LAD-I).
  - Terapia génica mediante recombinación homóloga en anemia de Fanconi.
  - Terapia por recombinación homóloga del gen de la piruvato quinasa eritrocitaria.
  - Terapia génica en disqueratosis congénita.
  - Terapias avanzadas en anemia de Blackfan Diamond.
  - Reprogramación y terapia génica de células de pacientes con hiperoxaluria primaria tipo 1 (HP1).
- **Terapia con células mesenquimales estromales (MSC) en patologías inflamatorias y autoinmunes**
  - Terapia celular de la artritis reumatoide.

- Terapia celular de enfermedad inflamatoria intestinal e inflamación aguda.
- Terapia celular dirigida a potenciar el efecto terapéutico de las células madre mesenquimales mediante su modificación fenotípica.
- Fabricación de células mesenquimales estromales de grado clínico.

Durante el año 2016, nuestra actividad se ha realizado principalmente en el desarrollo de Proyectos de Investigación del Plan Nacional de Investigación (FAMOCURE, EPISEVI 2.0, PKRESET), así como del Programa Marco de la UE FP7 (EUROFANCOLEN). El trabajo se realiza en colaboración con otros Grupos CIBER, con Grupos Clínicos Vinculados (H. Niño Jesús GCV19 y H San Joan de Deu GCV18) y con la Fundación Jiménez Díaz, con quien constituimos una Unidad Mixta de Terapias Avanzadas. A su vez ofrecemos a otros investigadores CIBER colaboración para el desarrollo de nuevas terapias avanzadas de enfermedades raras.

## Publicaciones científicas más relevantes

- LOPEZ-SANTALLA M., MANCHENO-CORVO P., MENTA R., LOPEZ-BELMONTE J., DELAROSA O., BUEREN J.A. ET AL. Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Modulate Experimental Autoimmune Arthritis by Modifying Early Adaptive T Cell Responses. *Stem Cells*. 2016;33(12):3493-3503.
- PULECIO J., ALEJO-VALLE O., CAPELLERA-GARCIA S., VITALONI M., RIO P., MEJIA-RAMIREZ E. ET AL. Direct Conversion of Fibroblasts to Megakaryocyte Progenitors. *Cell Reports*. 2016;17(3):671-683.
- LEON-RICO D., ALDEA M., SANCHEZ-BALTASAR R., MESA-NUNEZ C., RECORD J., BURNS S.O. ET AL. Lentiviral Vector-Mediated Correction of a Mouse Model of Leukocyte Adhesion Deficiency Type i. *Human Gene Therapy*. 2016;27(9):668-678.
- GARCIA-GOMEZ M., CALABRIA A., GARCIA-BRAVO M., BENEDICENTI F., KOSINSKI P., LOPEZ-MANZANEDA S. ET AL. Safe and efficient gene therapy for pyruvate kinase deficiency. *Molecular Therapy*. 2016;24(7):1187-1198.
- LOPEZ-LUQUE J., CABALLERO-DIAZ D., MARTINEZ-PALACIAN A., RONCERO C., MORENO-CACERES J., GARCIA-BRAVO M. ET AL. Dissecting the role of epidermal growth factor receptor catalytic activity during liver regeneration and hepatocarcinogenesis. *Hepatology*. 2016;63(2):604-619.

## A destacar

Como complemento a los Programas Nacionales y de la Comisión Europea, durante el año 2016 se han licenciado tres vectores lentivirales desarrollados por nuestro laboratorio a la empresa Rocket-Pharma de EEUU, y se ha firmado con la misma un contrato para el desarrollo de un ensayo clínico en pacientes con deficiencia en piruvato quinasa eritrocitaria, así como un Acuerdo Marco con el CIEMAT, CIBER y la Fundación Jiménez Díaz. En el campo de la terapia génica, nuestro trabajo continúa centrado en la investigación y tratamiento de terapias génicas de enfermedades raras que afectan a las células de la sangre. Entre ellas destacan fallos congénitos de médula ósea, así como anemias e inmunodeficiencias congénitas. En particular a lo largo de 2016 hemos avanzado principalmente en los siguientes campos.

- Puesta en marcha del primer ensayo clínico de pacientes con anemia de Fanconi del subtipo A mediante corrección con vectores lentivirales de células madre movilizadas a sangre periférica.
- Obtención de la designación de dos medicamentos huérfanos tanto en Europa como en EEUU para el tratamiento de la deficiencia en piruvato quinasa eritrocitaria y deficiencia de adhesión leucocitaria tipo I.
- Desarrollo de estrategias de terapia por edición génica en células madre hematopoyéticas para anemia de Fanconi y deficiencia en piruvato quinasa eritrocitaria.
- Reprogramación y terapia génica de células de pacientes con hiperoxaluria primaria tipo 1.

En el campo de los estudios realizados con células mesenquimales estromales (MSC), se ha trabajado en las siguientes líneas de investigación:

- Caracterización de una nueva aplicación de las MSCs para facilitar el injerto de células madre hematopoyéticas corregidas genéticamente.
- Demostración preclínica del efecto terapéutico de las MSCs en artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria intestinal.
- Modificación fenotípica de MSCs para potenciar su efecto terapéutico.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

**Cardellach López,  
Francesc**

 Hospital Clínico y Provincial  
de Barcelona  
Facultad de Medicina  
Planta 4, Dep. 4B Cellex  
(IDIBAPS)  
C/ Villarroel 170  
08036 Barcelona

 (+34) 93 227 54 00- Ext 2907

 fcardell@clinic.ub.es

 Web de grupo

PROGRAMAS

**Medicina Mitocondrial y Neuromuscular**



INTEGRANTES

**Contratados:** Garrabou Tornos, Gloria | Morén Núñez, Constanza

**Contratados a cargo de proyecto:** Catalán García, Marc

**Adscritos:** Grau Junyent, José María | Guitart Mampel, Mariona | Tobías Baraja, Ester

## Principales líneas de investigación

La U722 enmarca su actividad entre la práctica asistencial y la investigación biomédica traslacional orientada al paciente. Está integrada por un equipo pluridisciplinar de médicos especialistas e investigadores básicos. Su labor se centra en el diagnóstico y seguimiento clínico de pacientes con ER y en la investigación de las bases moleculares de estas enfermedades.

Principales líneas de investigación:

Desarrollo del Grupo de Trabajo de atención a pacientes adultos con ER (básicamente metabólico, mitocondrial y muscular): diagnóstico y manejo de pacientes, formación de personal especializado, recogida de información clínico-experimental y gestión de un biobanco de muestras. Destacado esfuerzo para la actualización de guías clínicas para el tratamiento de urgencias de pacientes con enfermedades metabólicas.

Establecimiento de las bases etiológicas, posibles biomarcadores diagnósticos/pronósticos y/o potenciales dianas terapéuticas en:

- Patología Muscular: mitocondrial, inflamatoria, autoinmune y tóxica, especialmente focalizada en la miositis por cuerpos de inclusión y la miopatía secundaria al tratamiento con estatinas.
- Enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas: enfermedad de Parkinson (idiopática o genética), síndrome del X-Frágil y esquizofrenia.
- Trastornos obstétricos, especialmente crecimiento intrauterino restringido y la remodelación cardiovascular asociada.
- Enfermedad cardíaca.
- Toxicidad mitocondrial por fármacos (antirretrovirales, antibióticos, antipsicóticos) o agentes exógenos (VIH, CO, tabaco) que cursan con afectación y manifestaciones clínicas de tipo mitocondrial (lipodistrofia, hiperlactatemia, neuropatía periférica, infertilidad, problemas obstétricos, miopatía).
- La terapia génica en MNGIE y la comorbilidad y asociación molecular entre trastornos neuromusculares/neurodegenerativos con la diabetes mellitus.

Participamos en programas de movilidad, formación y reuniones CIBER, difusión de resultados en revistas y congresos internacionales y atención de consultas sobre ER formuladas al CIBERER/Orphanet. Nos esforzamos por difundir, tanto a la comunidad científica como al público en general, toda actividad relacionada con investigación y clínica en ER a través, por ejemplo, de la celebración de las 'Jornadas Anuales de ER del Adulto'.

## Publicaciones científicas más relevantes

- BOSCH M., FAJARDO A., ALCALA-VIDA R., FERNANDEZ-VIDAL A., TEBAR F., ENRICH C. ET AL. Hepatic primary and secondary cholesterol deposition and damage in Niemann-Pick disease. *American Journal of Pathology*. 2016;186(3):517-523.
- ALVAREZ-MORA M.I., RODRIGUEZ-REVENGA L., MADRIGAL I., GUITART-MAMPEL M., GARRABOU G., MILA M. Impaired Mitochondrial Function and Dynamics in the Pathogenesis of FXTAS. *Molecular Neurobiology*. 2016:1-7.
- MILISENDA J.C., PUJOL T., GRAU J.M.. Not only bright tongue sign in Pompe disease. *Neurology*. 2016;87(15):1629-1630.
- CATALÁN-GARCÍA M, GARRABOU G, MORÉN C, GUITART-MAMPEL M, HERNANDO A, DÍAZ-RAMOS À ET AL. Mitochondrial DNA disturbances and deregulated expression of oxidative phosphorylation and mitochondrial fusion proteins in sporadic inclusion body myositis. *Clinical science (London, England : 1979)*. 2016;130(19):1741-51.
- HERNANDEZ-RODRIGUEZ J., RUIZ-ORTIZ E., TOME A., ESPINOSA G., GONZALEZ-ROCA E., MENSA-VILARO A. ET AL. Clinical and genetic characterization of the autoinflammatory diseases diagnosed in an adult reference center. *Autoimmunity Reviews*. 2016;15(1):9-15.

## A destacar

Nuestros esfuerzos en 2016 se han focalizado en:

A nivel asistencial:

- Actualizar los protocolos de urgencias de atención a pacientes con enfermedades metabólicas a través del Grupo de trabajo de atención a pacientes adultos con ER.
- Proporcionar diagnóstico y seguimiento a pacientes con enfermedades musculares.

A nivel experimental:

- Patología muscular: Describir y difundir la afectación mitocondrial en los pacientes con miositis por cuerpos de inclusión y profundizar en la afectación de la miositis por toxicidad por estatinas.
- Enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas: Describir y difundir la afectación mitocondrial en los pacientes FXTAS (en colaboración con la unidad CIBERER de la Dra. Montse Milà) y en esquizofrenia (en colaboración con miembros del CIBERSAM del grupo de la Dra. Lourdes Martorell). Profundizar también en el conocimiento de la afección mitocondrial y autofágica en la enfermedad de Parkinson idiopática y genética en colaboración con el equipo CIBERNED de los Dres. Eduard Tolosa y Maria Josefa Martí.
- Trastornos obstétricos: Profundizar en el conocimiento de la afectación mitocondrial en el crecimiento intrauterino restringido en gestantes humanas y un modelo animal en colaboración con la unidad CIBERER que lidera el Dr. Eduard Gratacós.
- Enfermedad cardíaca: Abrir la nueva línea de investigación en torno a la afección mitocondrial en la cardiomiopatía en colaboración con el equipo CIBEROBN del Dr. Francesc Villarroya.
- Toxicidad mitocondrial: Difundir la toxicidad mitocondrial por el VIH y su tratamiento, asociada con la dinámica mitocondrial, en gestantes infectadas, en colaboración con el equipo CIBERER del Dr. Eduard Gratacós.
- Profundizar en el conocimiento de aproximaciones de terapia génica para el tratamiento de MNGIE en colaboración con la unidad CIBERER que lidera el Dr. Ramón Martí y en la comorbilidad clínico-molecular de enfermedades neuromusculares/neurodegenerativas con la diabetes mellitus a través del proyecto InterCIBER que promueve la colaboración entre 12 grupos de investigación pertenecientes al CIBERNED, CIBERER, CIBERDEM y CIBERBBN.

Finalmente, hemos colaborado con la CIBERER/Orphanet en la atención de consultas sobre ER y hemos organizado las Jornadas Anuales de ER del Adulto.



INVESTIGADOR PRINCIPAL  
**Carracedo, Ángel**

📍 Universidad de Santiago de Compostela  
Facultad de Medicina  
San Francisco, s/n  
15782 Santiago de Compostela

☎ (+34) 98 195 14 91

🌐 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS  
**Medicina Genética**



INTEGRANTES

**Contratados:** Brea Fernández, Alejandro José | Cruz Guerrero, Raquel | Pischedda, Sara (sustitución por baja) | Santamariña Peña, Marta

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

## Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- LATORRE-PELLICER A., MORENO-LOSHUERTOS R., LECHUGA-VIECO A.V., SANCHEZ-CABO F., TORROJA C., ACIN-PEREZ R. ET AL. Mitochondrial and nuclear DNA matching shapes metabolism and healthy ageing. *Nature*. 2016;535(7613):561-565.
- AGUIAR P., PARDO J., ARIAS M., QUINTANS B., FERNANDEZ-PRieto M., MARTINEZ-REGUEIRO R. ET AL. PET and MRI detection of early and progressive neurodegeneration in spinocerebellar ataxia type 36. *Movement Disorders*. 2016.
- DE LA HOYA M., SOUKARIEH O., LOPEZ-PEROLIO I., VEGA A., WALKER L.C., VAN IERLAND Y. ET AL. Combined genetic and splicing analysis of BRCA1 c.[594-2A>C; 641A>G] highlights the relevance of naturally occurring in-frame transcripts for developing disease gene variant classification algorithms. *Human Molecular Genetics*. 2016;25(11):2256-2268.
- FACKENTHAL J.D., YOSHIMATSU T., ZHANG B., DE GARIBAY G.R., COLOMBO M., VECCHI G.D. ET AL. Naturally occurring BRCA2 alternative mRNA splicing events in clinically relevant samples. *Journal of Medical Genetics*. 2016.
- MARTINON-TORRES F., PNG E., KHOR C.C., DAVILA S., WRIGHT V.J., SIM K.S. ET AL. Natural resistance to Meningococcal Disease related to CFH loci: Meta-analysis of genome-wide association studies. *Scientific Reports*. 2016;6.

## A destacar

En 2016 la U711 mantuvo una intensa actividad en todas las líneas de investigación en las que trabajamos en el área de las enfermedades raras. En este período se han finalizado las realizadas evaluaciones neuropsicológicas de los participantes en el estudio sobre SCA36 financiado por el ISCIII que ha permitido conocer detalladamente, en diferentes estadios de la enfermedad, las características clínicas neurológicas y cognitivas de SCA36 utilizando escalas estandarizadas. Por otra parte, a través de la convocatoria BBMRI-LPC Whole Exome Sequencing hemos podido secuenciar el exoma de varios pacientes con albinismo, lo que sin duda contribuirá a mejorar su diagnóstico molecular. Además, entre los proyectos ganadores del programa Discovery Fast Track de la compañía GlaxoSmithKline se encuentra una de nuestras iniciativas contra el cáncer. Finalmente, dentro del Programa Innopharma se ha priorizado la búsqueda de candidatos a fármacos de enfermedades raras.

Durante este periodo, hemos obtenido financiación para diversos trabajos sobre reacciones adversas a fármacos, cánceres raros, para la caracterización de variantes en nuevos genes diagnóstico en el síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario y para el desarrollo de una plataforma para la priorización de variantes de enfermedad usando datos de secuenciación exómica.

Varios miembros del grupo han colaborado en la elaboración del material didáctico empleado en 2 cursos dirigidos a profesionales de la salud en Atención Primaria en los que se hace un abordaje multidisciplinar del cáncer colorrectal y participaron en la jornada sobre Enfermedades Raras por la Consellería de Sanidade da Xunta de Galicia.

En este mismo ámbito traslacional es importante señalar el papel esencial que hemos tenido en la creación de la Fundación Kertor y la intensa colaboración con las Fundaciones INGADA y ANASBABI (Ciliopatías)

El coordinador del grupo fue nombrado responsable del programa de Medicina Genómica en el Comité de Dirección del CIBERER, posición que se suma a la de miembro del Comité Interdisciplinario del IRDiRC y a los premios recibidos este año (IV Premio a la Excelencia, Premios Solidarios ONCE Galicia 2016...)



INVESTIGADOR PRINCIPAL  
**Carrascosa, Antonio**

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

☎ (+34) 93 489 30 63  
(+34) 93 489 40 30

✉ [ancarrascosa@vhebron.net](mailto:ancarrascosa@vhebron.net)

🌐 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS  
**Medicina Endocrina**



INTEGRANTES

**Contratados:** Camats Tarruella, Nuria | Fernández Cancio, Mónica

**Adscritos:** Audi Parera, Laura | Clemente León, María | Yeste Fernández, Diego

## Principales líneas de investigación

- Patrones de crecimiento e índice de masa corporal (IMC) desde nacimiento a talla adulta en población sana y no obesa de Barcelona (743 mujeres y 710 varones, más de 25.000 evaluaciones antropométricas). Estudio longitudinal de crecimiento 1995-2017. Elaboración de página webs, apps y programa auxológico.
- Optimización del tratamiento con hormona de crecimiento.
- Regulación génica del crecimiento en población control y en poblaciones con retraso de crecimiento: genes GH1, GHR, GHRHR, IGF-1, IGF1R, IGF2, NPR2, IGFALS, STAT5B, CCDC8, GHSR, SHOX.
- Genes implicados en la diferenciación sexual humana: AR, SRD5A2, HSD17B3, CYP17A1, CYP19A1, StAR, NR5A1, MAMLD1, GATA4, LHCGR, CYP11A1, WT1, NR0B1, SRY. Búsqueda de nuevos genes.
- Genes implicados en la deficiencia congénita aislada de glucocorticoides: genes MC2R, MRAP, StAR, CYP11A1, MCM4, NR0B1, CYP17A1, NR5A1, NNT, TXNRD2.
- Factores epidemiológicos y genéticos implicados en el desarrollo del raquitismo. Genes VDR, MC1R, TYR1, TYRP1-1, TYRP1-2, OCA2-1, OCA2-2, SLC45A2-1, SLC45A2-2, SLC24A5-1, KITLG-1.
- Genes implicados en la dishormonogénesis tiroidea: genes TG, TSHR, PAX8, SLC26A4, SLC5A5, TPO, DUOX2, DUOX2, IYD, NKX2-5, NKX2-1, FOXE1, ANO1, GNAS.
- Genes implicados en hiperinsulinismo congénito: genes HADH, KCNJ11, SLC16A1, GCK, HNF4A, GLUD1, HNF1A, ABCC8, UCP2.

## Publicaciones científicas más relevantes

- HORNIG N.C., UKAT M., SCHWEIKERT H.U., HIORT O., WERNER R., DROP S.L.S. ET AL. Identification of an AR mutation-negative class of androgen insensitivity by determining endogenous AR activity. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2016;101(11):4468-4477.
- HORNIG N.C., DE BEAUFORT C., DENZER F., COOLS M., WABITSCH M., UKAT M. ET AL. A recurrent germline mutation in the 5'UTR of the androgen receptor causes complete androgen insensitivity by activating aberrant uORF translation. PLoS ONE. 2016;11(4):-.
- ESPIAU M., YESTE D., NOGUERA-JULIAN A., GONZALEZ-TOME M.I., FALCON-NEYRA L., GAVILAN C. ET AL. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents Living with HIV. Pediatric Infectious Disease Journal. 2016;-.
- ESPIAU M., YESTE D., NOGUERA-JULIAN A., SOLER-PALACIN P., FORTUNY C., FERRER R. ET AL. Adiponectin, Leptin and Inflammatory Markers in HIV-Associated Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. Pediatric Infectious Disease Journal. 2016;-.
- TIOSANO D., AUDI L., CLIMER S., ZHANG W., TEMPLETON A.R., FERNANDEZ-CANCIO M. ET AL. Latitudinal clines of the human vitamin D receptor and skin color genes. G3: Genes, Genomes, Genetics. 2016;6(5):1251-1266.

## A destacar

Mantenemos la actividad relacionada con la traslación asistencial, el diagnóstico y las consultas especializadas de ER de Endocrinología Pediátrica: crecimiento, anomalías de la diferenciación sexual, dishormonogénesis tiroidea, hiperinsulinismo, deficiencia familiar de glucocorticoides, raquitismo y SHOX. Continúa la colaboración con Sociedades Científicas (SEEP, SEEN, SEQC y ESPE) elaborando protocolos, guías de diagnóstico bioquímico, clínico y genético y bases de datos [I-DSD, Proyecto COST BM1303 y Red de Centros de Referencia para Enfermedades Endocrinas Raras (Endo-ERN)]. Somos Centro de Referencia del Programa de Detección Precoz del Hipotiroidismo Congénito en Catalunya. L. Audí participa como miembro del comité científico de Orphanet.

Proporcionamos al CIBERER una dedicación exclusiva al diagnóstico, tratamiento e investigación aplicada sobre ER relacionadas con la Endocrinología Pediátrica, visitadas, diagnosticadas y tratadas en nuestra Consulta del Hospital Vall d'Hebron.

Durante 2016, realizamos tecnologías de secuenciación masiva que han permitido el diagnóstico molecular de pacientes con patología endocrinológica y neumológica pediátricas que hasta ahora permanecían sin etiología molecular.

Durante 2016 finalizó el estudio longitudinal de crecimiento de una población sana y no obesa (nacimiento a talla adulta, 743 mujeres, 710 varones, más de 25.000 evaluaciones) de Barcelona. Estos datos constituyen una aportación novedosa que ha de permitir la correcta evaluación del crecimiento y la obesidad durante la infancia y la adolescencia. Se comenzó a diseñar una página web, apps y un programa auxológico.

En 2016, se han consolidado las colaboraciones clínicas y de investigación con otros grupos pediátricos de nuestro hospital que también trabajan sobre ER (neumología pediátrica, neurología, enfermedades metabólicas, genética, inmunodeficiencias y neonatología) y, dentro de nuestra institución (VHIR), nuestro grupo se ha ampliado con la inclusión de neumología pediátrica y neonatología pasando a denominarse Crecimiento y Desarrollo, con la incorporación el Dr. Antonio Moreno como codirector junto con el Dr Antonio Carrascosa.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

**Castaño González, Luis**

📍 Asociación Instituto de  
Investigación Sanitaria de  
Biocruces  
Hospital Universitario Cruces  
Pza. de Cruces, S/N  
48903 Cruces (Barakaldo)

☎ (+34) 946006473

✉ lcastano@osakidetza.eus

🌐 Web de grupo

PROGRAMAS  
**Medicina Endocrina**



INTEGRANTES

**Adscritos:** Bilbao Catalá, José Ramón | Cortázar Galarza, Alicia | Gaztembide Sáenz, Sonia | Rica Exterbarría, Itxaso | Vela Desojo, Amaia

## Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- AGUAYO A, URRUTIA I, GONZALEZ-FRUTOS T, MARTINEZ R, MARTINEZ-INDART L, CASTANO L, GAZTAMBIDE S, Diabetes Epidemiology Basque Study Group. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose metabolism in the adult population of the Basque Country, Spain. Diabet Med 2016 Jun 29 (epub ahead of print) . IF: 3.152
- BELLIDO V, LARRANAGA I, GUIMON M, MARTINEZ-CONDE R, EGUIA A, DE NANCLARES, GP, CASTANO L, GAZTAMBIDE, S. A Novel Mutation in a Patient with Hyperparathyroidism-Jaw Tumour Syndrome. Endocrine Pathology June 2016 27(2): 142-146.DOI: 10.1007/s12022-016-9427-6. IF: 1.817
- JIMÉNEZ-FONSECA P, GÓMEZ SAEZ JM, SANTAMARIA SANDI J, CAPDEVILA J, NAVARRO GONZALEZ E, ZAFON LLOPIS C, RAMÓN Y CAJAL ASENSIO T, RIESCO-EIZAGUIRRE G, GRANDE E, GALOFRÉ JC. Spanish consensus for the management of patients with anaplastic cell thyroid carcinoma.Clin Transl Oncol DOI 10.1007/s12094-016-1506-0. FI: 2,075
- MARTÍNEZ R, FERNÁNDEZ-RAMOS C, VELA A, VELAYOS T, AGUAYO A, URRUTIA I, RICA I, CASTANO L. Clinical and genetic characterization of congenital hyperinsulinism in Spain. European Journal of Endocrinology June 2016 174: 717-726. DOI: 10.1530/EJE-16-0027. IF:3.892
- GRANDE E, SANTAMARIA SANDI J, CAPDEVILA J, NAVARRO GONZÁLEZ E, ZAFÓN LLOPIS C, RAMÓN Y CAJAL ASENSIO T, GÓMEZ SÁEZ JM, JIMÉNEZ-FONSECA P, RIESCO-EIZAGUIRRE G, GALOFRÉ JC.Consensus on management of advanced medullary thyroid carcinoma on behalf of the Working Group of Thyroid Cancer of the Spanish Society of Endocrinology (SEEN) and the Spanish Task Force Group for Orphan and Infrequent Tumours (GETH).Clin Transl Oncol 2016; Agosto. DOI 10.1007/s12094-015-1465-x IF: 2.075

## A destacar

Prevalencia de vitamina-D en población infantil sana, comarcas del Gohierri-Urola-Gipuzkoa. Gobierno Vasco (2011111107). 2012-2016. Luis Castaño.

Endocrinología, Diabetes, Nutrición y Alteraciones Renales. Gobierno Vasco (IT 795-13). 2013-2018. Luis Castaño. Incidencia de diabetes y prevalencia de diabetes-monogénica en estudio di@bet.es. ISCIII – PI14/01104. Luis Castaño.

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

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

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

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

Caracterización funcional de regiones genómicas asociadas con riesgo a enfermedad celíaca en poblaciones celulares de mucosa intestinal. ISCIII-MICINN (PI13/01201). JR Bilbao. 2014-2016.

Estudio funcional de genes candidato a enfermedad celíaca. Aplicación como herramienta diagnóstica. Gobierno Vasco (2011111034). JR Bilbao. 2013-2016.

Papel de reguladores del Ciclo Celular E2F1-E2F2 en la patogénesis y pronóstico de Enfermedad-Hepática. Programa Estatal Investigación 2016 (SAF2015-64352-R). Sonia Gaztambide.

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

Centre Differences study in children aged under 11 years. Hvidore. Luis Castaño. 2009-2016.

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

Papel de microbiota intestinal en síndrome metabólico e inflamación persistentes en síndrome de Cushing en remisión. PI2015139. Sonia Gaztambide. 2016.



INVESTIGADOR PRINCIPAL  
**Cuezva, José Manuel**

📍 Universidad Autónoma de Madrid  
Centro de Biología Molecular Severo Ochoa.  
Nicolás Cabrera, 1.  
Campus de Cantoblanco UAM  
28049 Madrid

☎ (+34) 91 196 46 18  
(+34) 91 196 46 48

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

🌐 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS  
**Medicina Mitocondrial y Neuromuscular**



### INTEGRANTES

**Contratados:** Núñez De Arenas Flores, Cristina | Santacatterina, Fulvio

**Adscritos:** Formentini, Laura | Nuevo Tapioles, Cristina

## Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- SANTACATTERINA F, SÁNCHEZ-CENIZO L, FORMENTINI L, MOBASHER MA, CASAS E, RUEDA CB ET AL. Down-regulation of oxidative phosphorylation in the liver by expression of the ATPase inhibitory factor 1 induces a tumor-promoter metabolic state. *Oncotarget*. 2016;7(1):490-508.
- GARCIA-BERMEDEZ J., CUEZVA J.M. The ATPase Inhibitory Factor 1 (IF1): A master regulator of energy metabolism and of cell survival. *Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics*. 2016;1857(8):1167-1182.
- GALLEGO-VILLAR L., RIVERA-BARAHONA A., CUEVAS-MARTIN C., GUENZEL A., PEREZ B., BARRY M.A. ET AL. In vivo evidence of mitochondrial dysfunction and altered redox homeostasis in a genetic mouse model of propionic acidemia: Implications for the pathophysiology of this disorder. *Free Radical Biology and Medicine*. 2016; 96:1-12.
- OYARZABAL A., BRAVO-ALONSO I., SANCHEZ-ARAGO M., REJAS M.T., MERINERO B., GARCIA-CAZORLA A. ET AL. Mitochondrial response to the BCKDK-deficiency: Some clues to understand the positive dietary response in this form of autism. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. 2016;1862(4):592-600.
- KLIONSKY DJ, ABDELMOHSEN K, ABE A, ABEDIN MJ, ABELIOVICH H, ACEVEDO AROZENA A ET AL. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition). *Autophagy*. 2016;12(1):1-222.

## A destacar

Las actividades más destacadas del grupo en el ámbito de las Enfermedades Raras se han centrado en las neuropatías periféricas dentro del proyecto TREAT-CMT en colaboración con U-732 y U-763 donde se han identificado en biopsias de piel y en plasma de pacientes con Charcot-Marie-Tooth 1A proteínas y metabolitos que aportan nuevos biomarcadores tempranos de la enfermedad (Plos One 2017, en revisión). Así mismo, se ha contribuido al fenotipado de un modelo de ratón de esta enfermedad (Plos Biology 2015). En miopatías inflamatorias, en colaboración con la U-722, se han identificado en biopsias de músculo de pacientes nuevos biomarcadores para el diagnóstico diferencial de dermatomiositis y miositis esporádica con cuerpos de inclusión (J. Transl. Med. 2017). En colaboración con la U-746 se ha realizado el análisis del fenotipo metabólico de distintos tejidos del modelo hipomórfico de ratón *Pcca*<sup>-/(A138T)</sup> de la enfermedad Acidemia Propiónica a diferentes edades (Free Rad. Biol. Med., 2016). En Patologías de afectación al sistema OXPHOS, en colaboración con las unidades U723 y U701, se está procediendo a la identificación de biomarcadores en biopsias de musculo de pacientes con oftalmoplejía progresiva externa (PEO) con delección única o múltiple del ADN mitocondrial (mtDNA). Además, se ha demostrado la importancia de la regulación por fosforilación del inhibidor de la ATP sintasa IF1 en patofisiología mitocondrial (Cell Rep. 2015, Biochim. Biophys. Acta 2016 y Cell. Mol. Life Sci. 2017), habiéndose desarrollado los modelos transgénicos que sobre-expresan de manera regulada y tejido específica en hígado (Oncotarget 2016) y en colon (Cell Rep. 2017 en revisión) dicho inhibidor. Por otro lado, hemos iniciado el desarrollo del modelo de ratón Knockout condicional del factor inhibidor de la ATP sintasa IF1-KO en neurona.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

**Dalmau Obrador, Josep**

 Instituto de Investigaciones  
Biomédicas August Pi i Sunyer  
C/ Rosellón, 153, Planta 2  
28036 Barcelona

 (+34) 93 227 17 38

 informacion@  
neuroimmunologybcn.org

 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS

**Medicina Mitocondrial y Neuromuscular**

INTEGRANTES

**Contratados:** Ariño Rodríguez, Helena

**Adscritos:** Armangue Salvador, Thais | Mannara, Francesco | Martínez Hernández, Eugenia | Petit Pedrol, María del Mar | Planaguma Valls, Jesús | Rosenfeld, Myrna | Sabater Baudet, Lidia

## Principales líneas de investigación

Las líneas de investigación principal se centran en el área de la neurociencia traslacional. Nuestro objetivo es identificar nuevos trastornos, desarrollar biomarcadores y descubrir los mecanismos de enfermedades que se engloban en un nuevo grupo de trastornos neuroinflamatorios, caracterizados por una respuesta inmune altamente específica contra proteínas sinápticas y de superficie neuronal (encefalitis autoinmunes).

Además de la caracterización clínica de estos trastornos, identificamos las respuestas inmunitarias que marcan los anticuerpos asociados, desarrollamos pruebas diagnósticas y determinamos las estrategias óptimas de tratamiento. También estamos investigando qué conduce al desarrollo de la respuesta autoinmune y cómo los anticuerpos interfieren con la función neuronal y causan la enfermedad. Estos estudios incluyen técnicas básicas de laboratorio tales como inmunohistoquímica, inmunocitoquímica, inmunoblot y el desarrollo de cultivos primarios de neuronas, así como electrofisiología en tejido y técnicas de microscopía avanzada.

## Publicaciones científicas más relevantes

- TORRES-VEGA E., DURAN-MORENO M., SANCHEZ DEL PINO M., YANEZ Y., CANETE A., CASTEL V. ET AL. Immunoproteomic studies on paediatric opsoclonus-myoclonus associated with neuroblastoma. *Journal of Neuroimmunology*. 2016; 297:98-102.
- PLANAGUMA J., HASELMANN H., MANNARA F., PETIT-PEDROL M., GRUNEWALD B., AGUILAR E. ET AL. Ephrin-B2 prevents N-methyl-D-aspartate receptor antibody effects on memory and neuroplasticity. *Annals of Neurology*. 2016;80(3):388-400.
- GUASP M., SOLA-VALLS N., MARTINEZ-HERNANDEZ E., GIL M.P., GONZALEZ C., BRIEVA L. ET AL. Cerebellar ataxia and autoantibodies restricted to glutamic acid decarboxylase 67 (GAD67). *Journal of Neuroimmunology*. 2016; 300:15-17.

## A destacar

- **Resultados para la Encefalitis Anti-Nmdar**  
Hemos utilizado un modelo murino de infusión crónica cerebroventricular de anticuerpos contra NMDAR procedentes de pacientes, para demostrar la patogenicidad del anticuerpo a múltiples niveles. Por otro lado, los efectos mediados por los anticuerpos pueden prevenirse, al menos parcialmente, mediante la administración de efrina B2, sugiriendo una nueva intervención molecular con potencial terapéutico para tratar a los pacientes con este trastorno.
- **Hallazgos sobre trastornos asociados a anticuerpos contra GAD67**  
La ataxia cerebelosa de inicio en adultos es uno de los síndromes más frecuentes asociados a autoanticuerpos contra GAD65. Hemos demostrado que hay pacientes con este trastorno que son negativos para anti-GAD65, pero positivos para anti-GAD67. Este trabajo demuestra que los anti-GAD67 son biomarcadores de ataxia cerebelosa autoinmune, y su detección debe considerarse en adultos con ataxia cerebelosa cuando los anti-GAD65 son negativos.
- **Hallazgos relacionados con neuroblastoma asociado opsoclonus-myoelonus**  
Hasta la fecha, se han encontrado varios biomarcadores autoinmunes en pacientes con neuroblastoma asociado opsoclonus-mioelonus pero el marcador principal permanece desconocido. En este estudio se identificó el canal de potasio Shaw Kv3.3 (KCNC3) como una potencial diana antigénica. Los estudios para confirmar esta asociación y determinar la utilidad clínica de estos anticuerpos en niños con este trastorno están en curso.



INVESTIGADORA PRINCIPAL  
**Del Río Nechaevsky,  
Marcela**

📍 Centro de Investigaciones  
Energéticas,  
Medioambientales y  
Tecnológicas (CIEMAT)  
Avda. Complutense, 40  
Edificio 70A. 28040 Madrid

☎ (+34) 916248210

🌐 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS

**Medicina Metabólica Hereditaria  
Cáncer Hereditario, Enfermedades Hematológicas  
y Dermatológicas**



INTEGRANTES

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

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

## Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- CHAMORRO C., MENCIA A., ALMARZA D., DUARTE B., BUNING H., SALLACH J. ET AL. Gene Editing for the Efficient Correction of a Recurrent COL7A1 Mutation in Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa Keratinocytes. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*. 2016;5.
- LUCHETTI M.M., MORONCINI G., JOSE ESCAMEZ M., SVEGLIATI BARONI S., SPADONI T., GRIECO A. ET AL. Induction of Scleroderma Fibrosis in Skin-Humanized Mice by Administration of Anti-Platelet-Derived Growth Factor Receptor Agonistic Autoantibodies. *Arthritis and Rheumatology*. 2016;68(9):2263-2273.
- CARRETERO M., GUERRERO-ASPIZUA S., ILLERA N., GALVEZ V., NAVARRO M., GARCIA-GARCIA F. ET AL. Differential features between chronic skin inflammatory diseases revealed in skin-humanized psoriasis and atopic dermatitis mouse models. *Journal of Investigative Dermatology*. 2016;136(1):136-145.
- MENCIA A., GARCIA M., GARCIA E., LLAMES S., CHARLESWORTH A., DE LUCAS R. ET AL. Identification of two rare and novel large deletions in ITGB4 gene causing epidermolysis bullosa with pyloric atresia. *Experimental Dermatology*. 2016;25(4):269-274.
- ALAMEDA J.P., NAVARRO M., RAMIREZ A., PAGE A., SUAREZ-CABRERA C., MORENO-MALDONADO R. ET AL. IKK $\alpha$  regulates the stratification and differentiation of the epidermis: Implications for skin cancer development. *Oncotarget*. 2016;7(47):76779-76792.

## A destacar

Durante 2016 continuamos nuestros estudios sobre los mecanismos patogénicos de diversas enfermedades raras de piel y al desarrollo de abordajes terapéuticos trasladables a la clínica. Cabe destacar los resultados sobre corrección de la Epidermolisis Bullosa distrófica recesiva (EBDR) mediante una estrategia ex vivo de edición génica personalizada (PMID 27045209). Son también destacables los resultados sobre el mecanismo patogénico de la Esclerodermia cutánea (PMID 27111463) y el Melanoma familiar (PMID 28030792, colaboración intra-CIBERER) publicados en revistas de alto índice de impacto. Nuestros trabajos sobre edición génica nos permitieron obtener financiación (concurrencia competitiva) de DEBRA Internacional, la asociación de pacientes de Epidermolisis Bullosa (EB). Asimismo, obtuvimos el apoyo de DEBRA España para continuar con la investigación y el diagnóstico genético de la EB en nuestra unidad, a través de dos donaciones al CIBERER para la co-financiación del ensayo clínico de terapia celular (Eudra CT 2015-001272-21) y la contratación de un genetista molecular durante 2017. Participamos en 3 proyectos europeos, uno de ellos financiado en 2016 por la EADV: “Novel serological biomarkers for early non-invasive diagnosis and monitoring of squamous cell carcinoma in inherited EB: a multicenter European study”. En el ámbito de traslación continuamos además implicados en otros 2 ensayos europeos (EBGEN y GENEGRAFT) y en el tratamiento de pacientes con EBDR en el Hospital Vall D’hebron mediante usos compasivos aprobados por la AEMPS empleando productos de ingeniería tisular. Hemos elaborado una guía de recomendaciones para el diagnóstico molecular de la EB en España (colaboración intra-CIBERER) que será publicada en la revista oficial de la Academia de Dermatología. Asimismo, participamos como expertos para el desarrollo de la guía “Clinical practice guidelines for laboratory diagnosis of EB” financiada por DEBRA Internacional. Dentro de las actividades de difusión, hemos organizado el Simposio Internacional “Enfermedades raras de la piel: De la clínica al gen y viceversa” patrocinado por el CIBER y la Fundación Ramón Areces donde renombrados investigadores presentaron los avances en el diagnóstico y tratamiento de las genodermatosis.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

**Dopazo Blázquez, Joaquín**

📍 Fundación Centro de  
Investigación Príncipe Felipe  
C/ Eduardo Primo Yúfera 3  
46013 Valencia

☎ (+34) 963289680

✉ jdopazo@cipf.es

🌐 Web de grupo

PROGRAMAS  
**Medicina Genética**



INTEGRANTES

**Contratados:** Gallego Ortega, Asunción | Marín Falcó, Matías | Salavert Torres, Francisco

**Adscritos:** García García, Francisco

## Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- DOPAZO J., AMADOZ A., BLEDA M., GARCIA-ALONSO L., ALEMAN A., GARCIA-GARCIA F. ET AL. 267 Spanish Exomes Reveal Population-Specific Differences in Disease-Related Genetic Variation. *Molecular Biology and Evolution*. 2016;33(5):1205-1218.
- SALAVERT F, HIDAGO MR, AMADOZ A, ÇUBUK C, MEDINA I, CRESPO D ET AL. Actionable pathways: interactive discovery of therapeutic targets using signaling pathway models. *Nucleic acids research*. 2016;44(W1): W212-6.
- FALCO M.M., BLEDA M., CARBONELL-CABALLERO J., DOPAZO J. The pan-cancer pathological regulatory landscape. *Scientific Reports*. 2016;6.
- CORTON M., AVILA-FERNANDEZ A., CAMPELLO L., SANCHEZ M., BENAVIDES B., LOPEZ-MOLINA M.I. ET AL. Identification of the photoreceptor transcriptional Co-Repressor SAMD11 as novel cause of autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Scientific Reports*. 2016;6.
- SALAVERT F., GARCIA-ALONSO L., SANCHEZ R., ALONSO R., BLEDA M., MEDINA I. ET AL. Web-based network analysis and visualization using CellMaps. *Bioinformatics*. 2016;32(19):3041-3043.

## A destacar

Durante 2016 se ha llevado a cabo un proyecto ACCI colaborativo para desarrollar un piloto de sistema de almacenamiento y gestión de datos genómicos (exomas o paneles grandes). El proyecto se culminó con éxito y permitió experimentar cuales son los problemas que el manejo de este tipo de datos y su gestión van a producir, así como ensayar soluciones para ellos. En el proyecto participaron siete hospitales de cuatro comunidades autónomas: La Paz, Fundación Jiménez Díaz, Ramón y Cajal, CBM (Madrid), Virgen del Rocío (Sevilla), Hospital del Mar (Barcelona), HU La Fe (Valencia). Este proyecto constituye el intento más grande a nivel del país para el manejo de datos genómicos.

Por otra parte, la propuesta del BiER para análisis de datos genómicos del proyecto NaGen para secuenciar 1000 genomas de pacientes de enfermedades raras en la comunidad de Navarra fue elegida para participar en dicho proyecto.

Además, se ha puesto en marcha la versión oficial del servidor de variación genética de la población española (CSVS: <http://www.ciberer.es/bier/csvs>) que contiene datos de frecuencias alélicas de variantes actualmente obtenidos de 790 exomas. En breve se actualizará con 200 exomas más, con lo que llegará prácticamente a 1000 exomas. Se trata de una de las bases de datos de variación genética de población local más completas que existe.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

## Estévez Povedano, Raúl

 **Universidad de Barcelona**  
Facultad de Medicina  
Campus de Bellvitge  
Pavelló de Govern  
C/ Feixa Llarga s/n  
08907 L'Hospitalet de Llobregat

 (+34) 93 403 97 81

 [restevez@ub.edu](mailto:restevez@ub.edu)

 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS

**Medicina Metabólica Hereditaria**

INTEGRANTES

**Contratados:** Gaitán Peñas, Héctor

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

## Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- GAITAN-PENAS H., GRADOGNA A., LAPARRA-CUERVO L., SOLSONA C., FERNANDEZ-DUENAS V., BARRALLO-GIMENO A. ET AL. Investigation of LRRC8-Mediated Volume-Regulated Anion Currents in Xenopus Oocytes. *Biophysical Journal*. 2016;111(7):1429-1443.

## A destacar

En este año 2016 hemos seguido estudiando la relación entre las proteínas GlialCAM/MLC1 y los canales de cloruro CIC-2 y LRRC8/VRAC. Hemos visto que existe una interacción directa entre GlialCAM/MLC1 y CIC-2 que está regulada en función de la depolarización celular. Estos resultados están en revisión en *Human Molecular Genetics*. Por otro lado, quisimos estudiar el nuevo canal de cloruro LRRC8 y su relación con MLC1. Para ello pusimos a punto la caracterización del canal en oocitos de *Xenopus*, lo cual ha sido publicado en *Biophysical Journal*. Al analizar su relación funcional con MLC1, hemos visto que la interacción no es directa. Postulamos que MLC1 regula procesos de transducción de señales influyendo sobre este canal. Hemos también participado (artículos están en fase de escritura) en la caracterización de mutaciones encontradas en CIC-2 en pacientes con la leucodistrofia CC2L, en encontrar los mecanismos de degradación de MLC1 en la membrana plasmática, en generar y caracterizar un modelo knockout del canal CIC-a en *Drosophila*, una caracterización estructural de mutaciones de GlialCAM y la generación y caracterización de animales knockout de GlialCAM en el pez cebra.

Por otro lado hemos caracterizado nuevas mutaciones en el canal CIC-1 en miotonia (resultados publicados en Enero de 2016 en *Human Mutation*) y otras mutaciones (artículo en progreso). Hemos también generado modelos knockout en el pez cebra del canal CIC-1 y CIC-K, cuya caracterización está en progreso.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

**Fernández Piqueras, José**

 Universidad Autónoma de Madrid  
Centro de Biología Molecular Severo Ochoa.  
Campus de Cantoblanco UAM  
Nicolás Cabrera, 1  
28049 Madrid

 (+34) 911964653

 [jfpiqueras@cbm.csic.es](mailto:jfpiqueras@cbm.csic.es)

 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS

**Cáncer Hereditario, Enfermedades Hematológicas y Dermatológicas**



INTEGRANTES

**Contratados:** González Sánchez, Laura | Lopez Nieva, María del Pilar

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

## Principales líneas de investigación

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

Las neoplasias linfoblásticas de células T precursoras son enfermedades hematológicas, que afectan a niños, pero también a adultos. Su manifestación más frecuente implica de manera extensiva a la médula ósea y la sangre (leucemia linfoblástica aguda de células T, T-ALL). Con menor frecuencia aparecen como una masa tumoral en el mediastino anterior o en los nódulos linfáticos, con menos de un 25% de blastos en médula (linfoma linfoblástico de células T, T-LBL). Como cualquier cáncer, estas neoplasias comprenden un grupo muy heterogéneo de enfermedades, caracterizadas por la presencia simultánea de diferentes alteraciones genéticas y epigenéticas, que evolucionan desde el momento del diagnóstico en el contexto de una gran heterogeneidad intratumoral. Nuestro principal objetivo es evaluar la heterogeneidad intratumoral en series seleccionadas de T-LBL/ALL humanas, utilizando técnicas de secuenciación de última generación (análisis genómicos y transcriptómicos a medida) y aproximaciones epigenómicas en muestras pareadas tomadas al diagnóstico y en recidivas. Puesto que nuestros resultados preliminares revelan la sobre-expresión de varias desaminasas de las familias ADAR y APOBEC, otro objetivo de nuestro trabajo es comparar las secuencias genómicas y transcriptómicas para valorar la

importancia del editado del ADN y el ARN. El tercer gran objetivo es desvelar los mecanismos responsables de la expresión aberrante de genes críticos. Los cambios epigenéticos en regiones reguladoras críticas y la desregulación de microARNs pueden ser sucesos clave en esta tarea. Finalmente, estamos realizando ya ensayos preclínicos in vitro e in vivo (ratones con xenotransplantes), en el intento de aportar nuevas estrategias de tratamiento para los casos de resistencia y recidivas.

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- RONCERO A.M., LOPEZ-NIEVA P., COBOS-FERNANDEZ M.A., VILLA-MORALES M., GONZALEZ-SANCHEZ L., LOPEZ-LORENZO J.L. ET AL. Contribution of JAK2 mutations to T-cell lymphoblastic lymphoma development. *Leukemia*. 2016;30(1):94-103.
- FERNANDEZ-PIQUERAS J. New mutations for nodal lymphomas of TFH origin. *Blood*. 2016;128(11):1446-1447.
- MARIN-RUBIO J.L., DE ARRIBA M.C., COBOS-FERNANDEZ M.A., GONZALEZ-SANCHEZ L., ORS I., SASTRE I. ET AL. Deregulated FADD expression and phosphorylation in T-cell lymphoblastic lymphoma. *Oncotarget*. 2016;7(38):61485-61499.
- LOPEZ-NIEVA P., MALAVE M., GONZALEZ-SANCHEZ L., FERNANDEZ-PIQUERAS J., FERNANDEZ-NAVARRO P., SANTOS J. Transcriptomic analysis reveals sex-specific differences in the expression of Dcl1 and Fis1 genes in the radio-adaptive response of thymocytes to TRP53-mediated apoptosis. *BMC Genomics*. 2016;17(1).

## A destacar

Durante el año 2016 Nuestro grupo ha publicado 4 artículos en revistas de alto índice de impacto que contienen como logros más significativos: (1) la demostración del efecto funcional de diferentes mutaciones en el gen JAK2 que contribuyen al desarrollo de los linfomas linfoblásticos T indicando la conveniencia de usar NGS y de nuevos protocolos de tratamiento (*Leukemia*; IF: 12,104); (2) un artículo de revisión en la revista *Blood* sobre la importancia de nuevas mutaciones en linfomas nodales de origen TFH (*Blood*; IF: 11,847), y (3) la propuesta de un modelo para explicar la diferente agresividad de subgrupos de linfomas linfoblásticos T (*Oncotarget*; 5,008). En cuanto a los proyectos cabe destacar nuestra participación en un proyecto europeo, la dirección un proyecto ACCI; la continuación de un proyecto SAF-2015; y el desarrollo de un Contrato/Convenio con el IIS-FJD, que incluye el estudio de los linfomas linfoblásticos T y la elaboración de informes específicos de los pacientes ingresados en este Hospital. Cabe también destacar la dirección de varios trabajos fin de grado y fin de master, la organización de una Sesión Científica Extraordinaria en la Real Academia Nacional de Medicina; la impartición de conferencias en Cursos de Especialización y Masters organizados por diversas Instituciones (UAM, UCM, UAH, CNIO, CIB/CSIC etc.); y nuestra participación en cursos de formación y reuniones científicas organizados por el CIBERER u otras Instituciones del SNS. Finalmente señalar nuestra labor en el Comité de Medicina (Hospital La Paz), a UAM, presidencia del Comité de pacientes y Oftared.é de Expertos en Genética Humana de la Comunidad de Madrid, y en la presidencia del Comité Científico Asesor de la Fundación FARPE/FUNDALUCE para labores de asesoramiento y evaluación de los premios anuales; mi incorporación como miembro del Comité Científico Externo del Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12) ; y mi labor como miembro del Comité Ejecutivo de la lección Conmemorativa Jiménez Díaz.



INVESTIGADORA PRINCIPAL  
**Fillat, Cristina**

- Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer  
C/Rosellón 153, Planta 2  
28036 Barcelona
- (+34) 93 227 54 00 Ext. 4579
- [Web de grupo](#)

PROGRAMAS  
**Medicina Pediátrica y del Desarrollo**



INTEGRANTES

**Contratados:** Barallobre Filgueira, María José | Luna Cornado, Jerónimo

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

## Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- DE LA TORRE R., DE SOLA S., HERNANDEZ G., FARRE M., PUJOL J., RODRIGUEZ J. ET AL. Safety and efficacy of cognitive training plus epigallocatechin-3-gallate in young adults with Down's syndrome (TESDAD): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Neurology*. 2016;15(8):801-810.
- RUIZ-MEJIAS M., DE LAGRAN M.M., MATTIA M., CASTANO-PRAT P., PEREZ-MENDEZ L., CIRIA-SUAREZ L. ET AL. Overexpression of Dyrk1A, a down syndrome candidate, decreases excitability and impairs gamma oscillations in the prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*. 2016;36(13):3648-3659.
- VILLANUEVA E., MARTI-SOLANO M., FILLAT C. Codon optimization of the adenoviral fiber negatively impacts structural protein expression and viral fitness. *Scientific Reports*. 2016;6.
- MARTINEZ-BOSCH N., GUERRERO P.E., MORENO M., JOSE A., IGLESIAS M., MUNNE-COLLADO J. ET AL. The pancreatic niche inhibits the effectiveness of sunitinib treatment of pancreatic cancer. *Oncotarget*. 2016;7(30):48265-48279.
- DEL HOYO L., XICOTA L., LANGOHR K., SANCHEZ-BENAVIDES G., DE SOLA S., CUENCA-ROYO A. ET AL. VNTR-DAT1 and COMTVal158Met genotypes modulate mental flexibility and adaptive behavior skills in down syndrome. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2016;10(OCT).

## A destacar

El equipo centra su investigación en el estudio de enfermedades genéticas y trastornos del desarrollo que afectan al sistema nervioso central, especialmente, en enfermedades raras asociadas a trisomías y a monosomías del cromosoma 21, y desarrollan estrategias terapéuticas para tumores poco frecuentes y enfermedades raras, como la aciduria glutárica.

En 2016, se han publicado los resultados del estudio clínico fase 2 de eficacia y seguridad de la administración del compuesto epigallocatequina galato (EGCG) en combinación con la estimulación cognitiva en personas con síndrome de Down (SD), y en síndrome de X Frágil observándose efectos beneficiosos del tratamiento frente al declive cognitivo. A fin de comprender los mecanismos que sustentan este efecto se han realizado estudios en el modelo murino de SD, Ts65Dn, demostrándose que los beneficios de un tratamiento combinado de EGCG y enriquecimiento ambiental se podrían explicar por un incremento en la densidad de espinas dendríticas en la región CA1 del hipocampo y un reajuste en la proporción de marcadores sinápticos excitatorios e inhibitorios en CA1 y giro dentado. También este año, investigadores del grupo han obtenido nuevas evidencias que sustentan el papel clave de DYRK1A en las alteraciones cognitivas en síndrome de Down. El exceso de DYRK1A en corteza prefrontal conllevaría una disfunción en las oscilaciones de alta frecuencia (beta-gamma) en la corteza cerebral debida a una alteración en la modulación inhibitoria.

En relación al desarrollo de nuevas terapias para el tratamiento de tumores poco frecuentes se ha identificado un nuevo mecanismo que utilizan los adenovirus para optimizar su actividad en las células, con importantes consecuencias en el diseño de adenovirus oncolíticos. Además, se ha demostrado como el microentorno tumoral es capaz de interferir en la actividad anti-neoplásica de tratamiento basados en inhibidores de receptores tirosina quinasa.

Destacar también la contribución a la Unidad SEFALER.

INVESTIGADORA PRINCIPAL

**Gallano Petit, María Pía**

 Instituto de Investigación  
del Hospital de la Santa Cruz  
y San Pablo  
S Antoni M<sup>a</sup> Claret 167  
08025 Barcelona

 (+34) 93 291 90 50 ext7369

 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS  
**Medicina Genética**

INTEGRANTES

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

**Adscritos:** Lassa Laborde, Adriana | Páez López-Bravo, David

## Principales líneas de investigación

PATOLOGÍA DE MOTONEURONA:

- Atrofia muscular espinal y genes SMN: 1. Estudios de la patología molecular, mecanismos de enfermedad y expresión del gen SMN. 2. Identificación de genes modificadores. 3. Estudio de marcadores biológicos para la validación del tratamiento en la atrofia muscular espinal. 4. Estudio de la unión neuromuscular en el desarrollo humano.
- Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA). Estudio genético clínico en ELA familiar.
- Cáncer de mama hereditario y genes BRCA: 1. Identificación de mutaciones y variantes genéticas. 2. Caracterización molecular de células tumorales circulantes (CTCs) a través de perfiles de expresión en pacientes con cáncer de mama. 3. Análisis del ADN tumoral libre circulante (cfDNA) como predictor de respuesta al tratamiento del cáncer de mama.
- Farmacogenética: Reacciones adversas a los medicamentos.
- Coagulopatías congénitas: patología molecular de las hemofilias.

PATOLOGÍA NEUROMUSCULAR:

- Distrofia muscular de Duchenne y Becker: patología molecular del gen DMD.
- Estudio de la heterogeneidad clínico-genética de las distrofias de cinturas de transmisión autosómica recesiva y transmisión autosómico dominante.
- Estudio clínico/genético de Miopatías Congénitas y Síndromes Miasténicos Congénitos.

## Publicaciones científicas más relevantes

- MOYA P., SALAZAR J., ARRANZ M.J., DIAZ-TORNE C., DEL RIO E., CASADEMONT J. ET AL. Methotrexate pharmacokinetic genetic variants are associated with outcome in rheumatoid arthritis patients. *Pharmacogenomics*. 2016;17(11):11-25.
- DIAZ-MANERA J., ALEJALDRE A., GONZALEZ L., OLIVE M., GOMEZ-ANDRES D., MUELAS N. ET AL. Muscle imaging in muscle dystrophies produced by mutations in the EMD and LMNA genes. *Neuromuscular Disorders*. 2016;26(1):33-40.
- HOLLESTELLE A., VAN DER BAAN F.H., BERCHUCK A., JOHNATTY S.E., ABEN K.K., AGNARSSON B.A. ET AL. No clinical utility of KRAS variant rs61764370 for ovarian or breast cancer. *Gynecologic Oncology*. 2016;141(2):386-401.
- MEDRANO S., MONGES S., GRAVINA L.P., ALIAS L., MOZZONI J., ARAOZ H.V. ET AL. Genotype-phenotype correlation of SMN locus genes in spinal muscular atrophy children from Argentina. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2016;20(6):910-917.

## A destacar

Durante el año 2016, la U705 ha desarrollado su trabajo de investigación y diagnóstico en enfermedades raras neuromusculares y hematológicas, en Farmacogenética y Oncogenética. Los resultados de los trabajos realizados en este periodo de tiempo se han publicado en revistas científicas internacionales. Los miembros de la U705 participan como investigadores en diferentes proyectos que reciben financiación de agencias competitivas (FIS/ISCIII, ACCI, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad y Fundación Mutua Madrileña), así como de donaciones de empresas privadas (PTC-Citius Pharma). Destacar que buena parte de los proyectos financiados se han realizado en colaboración con otras unidades y grupos clínicos CIBERER.

Siguen activos los ensayos clínicos en atrofia muscular espinal (AME), distrofia muscular de Duchenne (DMD) y en Farmacogenética, los registros internacionales (DMD Registry (TREAT-NMD) y Registro de pacientes con AME) y las colaboraciones con sociedades científicas y asociaciones de pacientes (ASEM y SEN) iniciados en años anteriores.

Se ha creado un nuevo comité interdisciplinar para el estudio de las hipoacusias hereditarias en el que colaboran estrechamente los Servicios de Otorrinolaringología, Oftalmología y Genética (U705) de nuestro hospital. Asimismo, continúa la actividad de la U705 tanto dentro de los comités clínicos de genodermatosis y pediatría como en las reuniones interhospitalarias de enfermedades neuromusculares junto con las unidades U703 y U732.

Referente a la formación, se presentó una tesis doctoral y se organizaron dos cursos en el ámbito de la Farmacogenética: “Haciendo camino hacia la Farmacogenética” y “Curso avanzado en medicina personalizada: implementación de biomarcadores genéticos en la práctica clínica”. La Unidad ha mantenido la organización del ciclo de seminarios en el que participan investigadores de otras unidades CIBERER.

En apoyo a la actividad docente organizada por el CIBERER se presentó una ponencia en las “II Jornadas de Investigación Traslacional en Enfermedades Raras: Últimos Avances en Enfermedades Neuromusculares”.



INVESTIGADOR PRINCIPAL  
**Gresse, Rafael**

- Universidad Autónoma de Madrid  
Ctra. Colmenar Viejo,  
KM 15,500  
28049 Madrid
- (+34) 91 497 54 52
- rafael.gresse@uam.es
- [Web de grupo](#)

PROGRAMAS  
**Medicina Mitocondrial y Neuromuscular**



INTEGRANTES

**Contratados:** Gallardo Pérez, María Esther

**Contratados a cargo de proyecto:** Moreno Moreno, Beatriz

**Adscritos:** Fernández Moreno, Miguel Ángel | Galera Monge, Teresa | Zurita Díaz, Francisco

## Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- FERNANDEZ-MORENO M., SOTO-HERMIDA A., VAZQUEZ-MOSQUERA M.E., CORTES-PEREIRA E., RELANO S., HERMIDA-GOMEZ T. ET AL. Mitochondrial DNA haplogroups influence the risk of incident knee osteoarthritis in OAI and CHECK cohorts. A meta-analysis and functional study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016.
- GALERA T., ZURITA F., GONZALEZ-PARAMOS C., MORENO-IZQUIERDO A., FRAGA M.F., FERNANDEZ A.F. ET AL. Generation of a human iPSC line from a patient with Leigh syndrome. *Stem Cell Research*. 2016;16(1):63-66.
- ZURITA F., GALERA T., GONZALEZ-PARAMOS C., MORENO-IZQUIERDO A., SCHNEIDERAT P., FRAGA M.F. ET AL. Generation of a human iPSC line from a patient with a defect of intergenomic communication. *Stem Cell Research*. 2016;16(1):120-123.
- ZURITA-DIAZ F., GALERA-MONGE T., MORENO-IZQUIERDO A., FRAGA M.F., AYUSO C., FERNANDEZ A.F. ET AL. Generation of a human iPSC line from a patient with a mitochondrial encephalopathy due to mutations in the GFM1 gene. *Stem Cell Research*. 2016;16(1):124-127.
- GALERA-MONGE T., ZURITA-DIAZ F., MORENO-IZQUIERDO A., FRAGA M.F., FERNANDEZ A.F., AYUSO C. ET AL. Generation of a human iPSC line from a patient with an optic atrophy 'plus' phenotype due to a mutation in the OPA1 gene. *Stem Cell Research*. 2016;16(3):673-676.

## A destacar

Durante el año 2016 nuestro grupo se ha centrado fundamentalmente en diferentes aspectos de la fisiopatología mitocondrial. Sus dos líneas de investigación fundamentales son: 1) Búsqueda de nuevos genes implicados en defectos OXPHOS utilizando la metodología de edición genómica CRISPR/CAS9. 2) Generación de células iPSCs como modelo de estudio de las enfermedades mitocondriales y como herramienta de aproximación terapéutica a este tipo de patologías.

El grupo ha recibido financiación en diferentes convocatorias competitivas: 1) De la AES del ISCIII: El proyecto liderado por la Dra. Gallardo, PI15/00484 (contratada CIBERER que recientemente ha conseguido un contrato Miguel Servet I), el proyecto PI13/00556 liderado por el Dr. Garesse, y el PI16/00789 liderado por el Dr. Garesse (IP) y Dr. Fernández (Co-IP); 2) Del Ministerio de Economía y Competitividad, el proyecto bio2013-50346-EXP liderado por el Dr. Fernández, 3) Convocatoria ACCI 2015 coordinada por el Dr. Plácido Navas.

Asimismo, desde el punto de vista traslacional el grupo participa en la implementación de plataformas de diagnóstico molecular que incluyen genes como POLG y genes sarcoméricos para el diagnóstico de miocardiopatías (plataforma con más de treinta genes).

En colaboración con otras unidades CIBERER, hemos participado en a) la elaboración de un método normalizado de cuantificación del mtDNA y en b) la puesta a punto de un protocolo consensuado para el análisis de la actividad de los complejos de la cadena respiratoria mitocondrial.

Finalmente, el grupo ha participado en la elaboración de una guía de ética en la investigación de las enfermedades raras y tiene un proyecto de investigación en marcha en la Fundación Mencía cuyo objetivo es avanzar en el conocimiento y terapia de las enfermedades mitocondriales causadas por defectos en la traducción mitocondrial. Este proyecto lo lideran la Dra. Gallardo y el Dr. Garesse.



INVESTIGADORA PRINCIPAL

**Giraldo Castellano, Pilar**

 Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud  
Hospital Miguel Servet  
Avda. de Ciba. Campus San Francisco. 50009 Zaragoza

 (+34) 670 285 339 /  
976 761 283 /976 762 842

 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS

**Medicina Metabólica Hereditaria**



INTEGRANTES

**Contratados:** Irún Irún, María Pilar

**Contratados a cargo de proyecto:** Cebolla Sanz, Jorge Javier

**Adscritos:** Andrade Campos, Marcio | Capablo Liesa, José Luis | Köhler, Ralf | Latre Martínez, Paz | Roca Espiau, Mercedes | Sáenz de Cabezón Álvarez, Alicia

## Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- MARQUES A.R.A., GABRIEL T.L., ATEN J., VAN ROOMEN C.P.A.A., OTTENHOFF R., CLAESSEN N. ET AL. Gpnmb is a potential marker for the visceral pathology in Niemann-Pick type C disease. PLoS ONE. 2016;11(1).
- PAIVA B., MATEOS M.V., SANCHEZ-ABARCA L.I., PUIG N., VIDRIALES M.-B., LOPEZ-CORRAL L. ET AL. Immune status of high-risk smoldering multiple myeloma patients and its therapeutic modulation under lenex: A longitudinal analysis. Blood. 2016;127(9):1151-1162.
- PADRON E., DEZERN A., ANDRADE-CAMPOS M., VADDI K., SCHERLE P., ZHANG Q. ET AL. A multi-institution phase i trial of ruxolitinib in patients with chronic myelomonocytic leukemia (CMML). Clinical Cancer Research. 2016;22(15):3746-3754.
- AL-ALI H.K., GRIESSHAMMER M., LE COUTRE P., WALLER C.F., LIBERATI A.M., SCHAFHAUSEN P. ET AL. Safety and efficacy of ruxolitinib in an open-label, multicenter, single-arm phase 3b expanded-access study in patients with myelofibrosis: A snapshot of 1144 patients in the JUMP trial. Haematologica. 2016;101(9):1065-1073.
- BELMATOUG N., DI ROCCO M., FRAGA C., GIRALDO P., HUGHES D., LUKINA E. ET AL. Management and monitoring recommendations for the use of eliglustat in adults with type 1 Gaucher disease in Europe. European Journal of Internal Medicine. 2016.

## A destacar

### PROYECTOS:

“Evaluación de la función de los canales KCa3.1 en el complejo inflamatorio inducido por las células de Gaucher. Posibilidad de acción terapéutica”. PS 15/00616. Se realiza en colaboración con el investigador Ralf Köhler. “Proyecto screening del déficit de Lipasa Acida Lisosomal en España”, se han identificado 15 nuevas familias y el trabajo ha sido premiado en el Congreso de Errores Innatos del Metabolismo (SSIEM) celebrado en Roma 6-9 septiembre 2016. Proyecto “Gen-Epigen” que se está realizando para profundizar en la variabilidad genética de la enfermedad de NPC, se ha realizado estudio del exoma en 21 pacientes con una única variante identificada.

### CONGRESOS:

Hemos sido los organizadores del 12 Congreso del Grupo Europeo de Enfermedad de Gaucher (EWGGD) celebrado en Zaragoza los días 29 de junio a 2 de Julio 2016. Congreso Internacional con la asistencia de 278 investigadores, profesionales de la salud y pacientes de la European Gaucher Alliance, procedentes de 42 países y en el que se presentaron más de 80 trabajos. El congreso fue inaugurado por el Consejero de Sanidad de Aragón Sebastian Celaya, el Presidente del EWGGD Stephan Vom Dahl y Dra Giraldo como investigadora de CIBERER. Participaron varios investigadores CIBERER pertenecientes a diferentes grupos. El día 2 de julio 1er Encuentro post-EWGGD sobre enfermedad de Gaucher: “rompiendo fronteras” en el que participaron expertos españoles y de Latino-América y se presentó el Libro “La afectación neurológica de la enfermedad de Gaucher” realizada en colaboración con investigadores mexicanos (ISBN: 9788416585236) y se creó el Grupo de trabajo Ibero-Americano de Enfermedad de Gaucher. IBER@ GAUCHER.

### ENSAYOS CLÍNICOS:

Participamos como IP en los ensayos: E de Gaucher evaluando Eliglustat: ENCORE. (EudraCT Number: 2008-005223-28), E de Fabry: fase II/III evaluando Pegunigalsidase alfa PRX-102 (EudraCT Number: 2016-001318-11), E de NPC: evaluando Arimoclomol (EudraCT Number: 2015-004438-93), Mielofibrosis evaluando Momelotinib (EudraCT Number: 2013-005007-13) Leucemia Mieloide Crónica evaluando Bosutinib (EudraCT Number: 2013-004323-37).



INVESTIGADORA PRINCIPAL  
**González Manchón,  
Consuelo**

📍 Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas  
Centro de Inv. Biológicas  
Ramiro de Maeztu, 9  
28040 Madrid

☎ (+34) 91 837 31 12 ext 4221

✉ cgmanchon@cib.csic.es

🌐 Web de grupo

PROGRAMAS  
**Medicina Genética**



### INTEGRANTES

**Contratados:** Porras Franco, María de Gracia

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

## Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- ALQUEZAR C., DE LA ENCARNACION A., MORENO F., LOPEZ DE MUNAIN A., MARTIN-REQUERO A.. Progranulin deficiency induces overactivation of WNT5A expression via TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B pathway in peripheral cells from frontotemporal dementia-linked granulin mutation carriers. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2016;41(4):225-239.
- ALQUEZAR C., SALADO I.G., DE LA ENCARNACION A., PEREZ D.I., MORENO F., GIL C. ET AL. Targeting TDP-43 phosphorylation by Casein Kinase-1 $\delta$  inhibitors: A novel strategy for the treatment of frontotemporal dementia. *Molecular Neurodegeneration*. 2016;11(1).
- HORRILLO A., PORRAS G., AYUSO M.S., GONZALEZ-MANCHON C. Loss of endothelial barrier integrity in mice with conditional ablation of podocalyxin (Podxl) in endothelial cells. *European Journal of Cell Biology*. 2016.
- WOJSIAT J., LASKOWSKA-KASZUB K., ALQUEZAR C., BIALOPIOTROWICZ E., ESTERAS N., ZDIORUK M. ET AL. Familial Alzheimer's Disease Lymphocytes Respond Differently Than Sporadic Cells to Oxidative Stress: Upregulated p53-p21 Signaling Linked with Presenilin 1 Mutants. *Molecular Neurobiology*. 2016;1-16.
- NUNEZ-GOMEZ E., PERICACHO M., OLLAURI-IBANEZ C., BERNABEU C., LOPEZ-NOVOA J.M. The role of endoglin in post-ischemic revascularization. *Angiogenesis*. 2016;1-24.

## A destacar

Hemos continuado el estudio de los mecanismos implicados en la vasculitis que padecen los ratones carentes de podocalicina (Podxl) en el endotelio vascular. Además de regular la permeabilidad endotelial interactuando con proteínas intracelulares que modulan el citoesqueleto de actina, nuestros resultados sugieren que la Podxl es un componente esencial del glucocálix endotelial regulando la adhesión y tráfico de leucocitos. Esto es de gran interés pues la lesión del glucocálix subyace a muchas enfermedades vasculares y no se conoce el papel y relevancia de sus componentes.

En colaboración con la unidad 707 del CIBERER hemos descubierto una nueva función de la endoglina en la adhesión de las plaquetas al endotelio mediada por la integrina  $\alpha$ IIb $\beta$ 3, cuya alteración podría contribuir al sangrado de los pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT) o síndrome de Rendu-Osler-Weber.

Hemos continuado el estudio de los mecanismos que causan la muerte neuronal en la enfermedad de Alzheimer (EA), la demencia frontotemporal (FTLD-TDP), y otras enfermedades neurodegenerativas. Estudiamos fundamentalmente alteraciones del control del ciclo celular, apoptosis, función mitocondrial, estrés oxidativo y degradación de proteínas en modelos celulares de neurodegeneración incluyendo células extraneurales de pacientes. Hemos utilizado líneas linfoblásticas de pacientes como plataforma para valorar la eficacia a nivel pre-clínico de drogas que modulan alguno de estos procesos para el tratamiento de EA y FTLD-TDP. En particular, hemos investigado el efecto de nuevos derivados del indazolcon actividad agonista del receptor de cannabinoides tipo 2, y de inhibidores noveles de Caseína-Kinasa 1d (CK-1d) y CDC7 para disminuir la fosforilación de TDP-43.

Patente PCT/ES20167070906, 16-12-2016. Título de la invención: Nueva familia de derivados carbolínicos de 1-indazolilo con propiedades cannabinoides y/o colinérgicas y/o reguladoras del péptido beta-amiloide. Inventores: JA Páez Prosper, NE Campillo Martín, C Pérez Martín, PJ González Naranjo, M Pérez Macías, M López de Ceballos, A Martín Requero, C Alquézar Burillo, MI Martín Fontelles, MR García Moreno, EM Sánchez Robles, J Romero Paredes.



INVESTIGADOR PRINCIPAL  
**Gratacos, Eduard**

 Hospital Clínico y Provincial  
de Barcelona  
Instituto de Investigaciones  
Biomédicas August Pi i Sunyer  
Sabino de Arana, 1  
08028 Barcelona

 (+34) 93 227 99 06 / 932275600  
Ext 7254/93 489 40 69

 [gratacos@clinic.ub.es](mailto:gratacos@clinic.ub.es)

 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS  
**Medicina Pediátrica y del Desarrollo**



INTEGRANTES

**Contratados:** Crovetto, Francesca | Rodríguez Sureda, Víctor Manuel

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

## Principales líneas de investigación

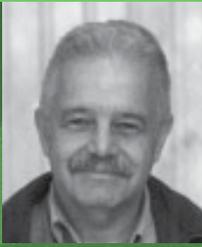
- Daño neurológico de origen fetal y perinatal.
- Enfermedades de origen placentario y programación fetal de la disfunción cardíaca post-natal.
- Cirugía fetal de alta complejidad: complicaciones de la gestación gemelar monocorial y hernia diafragmática congénita.
- Diagnóstico prenatal de anomalías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

## Publicaciones científicas más relevantes

- ORTIZ J.U., EIXARCH E., PEGUERO A., LOBMAIER S.M., BENNASAR M., MARTINEZ J.M. ET AL. Chorioamniotic membrane separation after fetoscopy in monozygotic twin pregnancy: Incidence and impact on perinatal outcome. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2016.
- MASOLLER N., SANZ-CORTES M., CRISPI F., GOMEZ O., BENNASAR M., EGANA-UGRINOVIC G. ET AL. Severity of Fetal Brain Abnormalities in Congenital Heart Disease in Relation to the Main Expected Pattern of in utero Brain Blood Supply. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2016;39(4):269-278.
- EIXARCH E., MUNOZ-MORENO E., BARGALLO N., BATALLE D., GRATACOS E. Motor and cortico-striatal-thalamic connectivity alterations in intrauterine growth restriction Presented in part at the 22nd World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynaecology, Copenhagen, Denmark, September 9-12, 2012. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016;214(6): 725.e1-725.e9.
- GARCIA-OTERO L., LOPEZ M., GOMEZ O., GONCE A., BENNASAR M., MARTINEZ J.M. ET AL. Zidovudine treatment in HIV-infected pregnant women is associated with fetal cardiac remodelling. *AIDS*. 2016.
- PADILLA N, FRANSSON P, DONAIRE A, FIGUERAS F, ARRANZ A, SANZ-CORTÉS M ET AL. Intrinsic Functional Connectivity in Preterm Infants with Fetal Growth Restriction Evaluated at 12 Months Corrected Age. *Cerebral cortex* (New York, N.Y.: 1991). 2016.

## A destacar

Durante el año 2016, el grupo en Medicina Fetal y Perinatal liderado por el Dr. Gratacós ha aportado diversos algoritmos clínicos para el cribado y diagnóstico precoz de patologías materno-fetales, ha validado diversos biomarcadores de insuficiencia placentaria, ha contribuido en la definición de biomarcadores de imagen cerebral por ecografía y resonancia magnética, ha demostrado la persistencia postnatal de remodelado cardíaco de origen prenatal y ha aportado evidencia de toxicidad mitocondrial (en colaboración con Cardellach López, Francesc - CB06/07/1002) asociada a tóxicos en vida prenatal. También ha iniciado un ambicioso proyecto en cirugía fetal (FIRST Project, en colaboración con ICFO, IQS, IBEC, UPF) que pretende idear y desarrollar avances tecnológicos para la cirugía in útero de diversas enfermedades raras como hernia diafragmática congénita, transfusión feto-fetal y espina bífida. También ha iniciado diversos ensayos clínicos destinados a la mejora de la salud materno-fetal, como terapia génica para mejorar la angiogénesis placentaria (Proyecto Europeo FP7 EVERREST), estrategias nutricionales y de reducción de estrés para mejorar el crecimiento fetal (IMPACT) y definición del momento óptimo de finalización en fetos con signos de redistribución cerebral (RATIO37). A nivel social, nuestro grupo de investigación colabora con varias asociaciones de pacientes de enfermedades raras como por ejemplo “La vida con hernia diafragmática congénita”.



INVESTIGADOR PRINCIPAL  
**Grinberg, Daniel**

- Universidad de Barcelona**  
Facultad de Biología.  
Diagonal, 643  
08028 Barcelona
- (+34) 93 403 5716
- [dgrinberg@ub.edu](mailto:dgrinberg@ub.edu)
- [Web de grupo](#)

PROGRAMAS  
**Medicina Metabólica Hereditaria**



## INTEGRANTES

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

**Adscritos:** Balcells Comas, Susana | Cabana Domínguez, Judit | Canals Montferrer, Isaac | Cormand Rifa, Bru | Gómez Grau, Marta | Roca Ayats, Neus | Rodríguez Pascau, Laura | Serra Vinardell, Jenny | Sintas Vives, Celia | Toma Toma, Claudio | Torrico Avlés, Bárbara | Vilageliu Arqués, Lluïsa

**Colaboradores:** Pineda Cirera, Laura

## Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- URREIZTI R., ROCA-AYATS N., TREPAT J., GARCIA-GARCIA F., ALEMAN A., ORTESCHI D. ET AL. Screening of CD96 and ASXL1 in 11 patients with Opitz C or Bohring-Opitz syndromes. American Journal of Medical Genetics, Part A. 2016;170(1):24-31.
- SINTAS C., FERNANDEZ-CASTILLO N., VILA-PUEYO M., POZO-ROSICH P., MACAYA A., CORMAND B.. Transcriptomic Changes in Rat Cortex and Brainstem After Cortical Spreading Depression With or Without Pretreatment With Migraine Prophylactic Drugs. Journal of Pain. 2016.
- DIMITRIOU E., COZAR M., MAVRIDOU I., GRINBERG D., VILAGELIU L., MICHELAKAKIS H. The Spectrum of Krabbe Disease in Greece: Biochemical and Molecular Findings. JIMD reports. 2016.
- CABANA-DOMINGUEZ J., RONCERO C., GRAU-LOPEZ L., RODRIGUEZ-CINTAS L., BARRAL C., ABAD A.C. ET AL. A Highly Polymorphic Copy Number Variant in the NSF Gene is Associated with Cocaine Dependence. Scientific Reports. 2016;6.
- FERNANDEZ-CASTILLO N., CORMAND B.. Aggressive behavior in humans: Genes and pathways identified through association studies. American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics. 2016.

## A destacar

Dentro de la línea de enfermedades lisosomales, para la enfermedad de Sanfilippo C se ha realizado tratamientos sobre el modelo neuronal basado en células iPS usando RNA de interferencia. Se ha finalizado un modelo de osteoblastos para la enfermedad de Gaucher, restando ensayos complementarios. Se ha finalizado y caracterizado modelos murinos portadores de una mutación de splicing generadora de un pseudoexón responsable de la enfermedad de Niemann-Pick C, trabajo publicado en 2017.

En la línea de enfermedades óseas se han resecuenciado genes de la vía de Wnt y el gen FLJ42280 (publicado en 2017), y se está completando análisis estadísticos y funcionales. Se ha generado mediante CRISPR/Cas9 células con delección de un enhancer en FLJ42280, para generar un ratón transgénico y se están haciendo estudios de Hi-C. Por otro lado, se han identificado mutaciones implicadas en fracturas atípicas en pacientes tratados con bifosfonatos, mediante secuenciación de exoma (sometido).

En el campo de las enfermedades neurológicas se han realizado estudios a gran escala y dirigidos a genes candidatos para definir el paisaje genético de distintos trastornos, que incluyen el autismo, la migraña, las distrofias de retina, el TDAH, la dependencia de drogas y la agresividad, centrados en variantes comunes y raras, de tipo SNV y CNV. También se han llevado a cabo estudios transcriptómicos en un modelo murino de migraña.

Por otro lado, se ha realizado un estudio de exoma en pacientes diagnosticados con el síndrome de Opitz C y de Bohring-Opitz. Se ha identificado la mutación potencialmente patogénica en 8 de las 10 familias estudiadas, todas en genes diferentes. Uno de los casos, con mutación en el gen MAGEL2, se ha publicado con fecha 2017. Se han comenzado a realizar estudios funcionales de las mutaciones identificadas. También se ha comenzado a secuenciar y analizar nuevos exomas.



INVESTIGADORA PRINCIPAL  
**Illa Sendra, Isabel**

 Instituto de Investigación  
del Hospital de la Santa Cruz  
y San Pablo  
S Antoni M<sup>a</sup> Claret 167  
08025 Barcelona

 (+34) 93-5565977

 iilla@santpau.cat

 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS  
**Medicina Mitocondrial y Neuromuscular**



INTEGRANTES

**Contratados:** Araque Palacios, Josefa | De Luna Salva, Noemí | Segovia Simón, Sonia

**Adscritos:** Alejaldre Monforte, Aída | Díaz Manera, Jorge Alberto | Gallardo Vigo, Eduardo | Navas Madroñal, Miquel | Ortiz Losada, Esther | Querol Gutiérrez, Luis Antonio | Ramos Fransi, Alba | Rojas García, Ricardo | Suárez Calvet, Xavier

## Principales líneas de investigación

- **Búsqueda de biomarcadores de enfermedades neuromusculares:** A) Búsqueda de nuevos anticuerpos en ENM inmunomediadas ( Miastenia, CIDP, NMM, dermatomiositis,..) y su correlación con fenotipos específicos y tratamientos novedosos B) Análisis del perfil de MicroRNA en plasma y suero en pacientes con distrofias musculares y enfermedad de Pompe como marcadores de la progresión de las diferentes enfermedades C) Estudio del secretoma en cultivos primarios de músculo esquelético de pacientes con distrofias musculares bien caracterizadas para determinar su utilidad como biomarcador de progresión clínica y para mejorar el conocimiento de la patogenia de la enfermedad. D) Estudio seriado de Resonancia Magnética Muscular en pacientes con distrofias musculares para establecer patrones de afectación que puedan ser útiles para el diagnóstico diferencial y etiológico de las mismas. Además, estudios cuantificados de cambio en la afectación muscular para determinar su utilidad como prueba de seguimiento incruenta en el tratamiento de las distrofias musculares.
- **Investigación en mecanismos fisiopatogénicos de ENM:** A) Estudio de los factores que intervienen en regeneración muscular y fibrosis. B) Inhibición del proteasoma en distrofias musculares como posible terapia C) Estudio de papel de inmunidad innata en las miopatías inflamatorias. D) Análisis de subpoblaciones de células B en pacientes con ENM autoinmunes. E) Estudios epidemiológicos y genéticos en ELA. F) Papel de los autoanticuerpos en la miastenia: correlación con la clínica.
- **Registro español de ENM:** Se realiza el registro de todos los pacientes con ENM de España, con finalidad no solo epidemiológica sino de investigación (nuevos genes, ...) guías clínicas, ... En la actualidad hay 5.166 pacientes registrados. Forman parte de este registro 28 hospitales de España y la base tiene una gestora que se encarga del control de calidad de los datos introducidos (plataforma CIBERER).

## Publicaciones científicas más relevantes

- CRUZ S., CORTES-VICENTE E., ILLA I., ROJAS-GARCIA R. Transthyretin-related hereditary amyloid polyneuropathy presenting with large fibre involvement and cardiomyopathy. *Amyloid*. 2016;23(1):64-65.
- VAN RHEENEN W., SHATUNOV A., DEKKER A.M., MCLAUGHLIN R.L., DIEKSTRA F.P., PULIT S.L. ET AL. Genome-wide association analyses identify new risk variants and the genetic architecture of amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Genetics*. 2016;48(9):1043-1048.
- SANDERS D.B., WOLFE G.I., BENATAR M., EVOLI A., GILHUS N.E., ILLA I. ET AL. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology*. 2016;87(4):419-425.
- FIGUEROA-BONAPARTE S., SEGOVIA S., LLAUGER J., BELMONTE I., PEDROSA I., ALEJALDRE A. ET AL. Muscle MRI findings in childhood/adult onset pompe disease correlate with muscle function. *PLoS ONE*. 2016;11(10).
- CORTES-VICENTE E., GALLARDO E., MARTINEZ.M.A., DIAZ-MANERA J., QUEROL L., ROJAS-GARCIA R. ET AL. Clinical characteristics of patients with double-seronegative myasthenia gravis and antibodies to cortactin. *JAMA Neurology*. 2016;73(9):1099-1104.

## A destacar

ACREDITACION ERN (European Reference Network): Después de obtener la acreditación de CSUR, la unidad de Neuromuscular se presentó a la acreditación europea ERN que también se ha resuelto favorablemente, formando parte de la ERN: EURO-NMD.

REGISTRO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES.ENM-ES:

Actualmente en CIBERER, tiene 5.166 pacientes incluidos. Se mantiene la conexión con RD-CONNECT y TREAT-NMD.

ISO LABORATORIO: La actividad investigadora del grupo tiene un componente translacional muy importante. Parte de los resultados de la investigación han derivado en tests diagnósticos que se realizan en nuestro laboratorio de Enfermedades Neuromusculares con muestras nacionales e internacionales. En 2015 el laboratorio fue auditado y recibió la acreditación ISO9001. En Mayo 2016 se ha superado una auditoría externa para renovar la ISO9001.

PARTICIPACIÓN EN COMITÉS EUROPEOS: El grupo participa de forma activa en comités europeos relacionados con diversas enfermedades bien asociados a Sociedades Científicas (EFNS) bien relacionados con la Comunidad Económica Europea. Es el caso por ejemplo del programa COST European Action “MRI and MRS in neuromuscular diseases (MYO-MRI)” o de los workshops del ENMC.

FINANCIACIÓN CONVOCATORIA FIS 2016. ILLA FIS PI16/01440. QUEROL FIS PI16/00627

TESIS DOCTORALES:

Utilidad de los estudios de imagen muscular en el diagnóstico de un grupo de miopatías con debilidad axial. Universitat Autònoma de Barcelona Aida Alejaldre Monforte 8/11/2016

Nuevos biomarcadores diagnósticos y factores pronósticos en la miastenia gravis. Universitat Autònoma de Barcelona Alba Ramos Fransi. 02/2016

V CURSO ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES:

Quinta edición. Formación de neurólogos en clínica de estas enfermedades y en participación en investigación (mediante registro de los pacientes y prácticas en el laboratorio). Tiene número clausus de inscripciones y tiene una gran aceptación.

RESULTADOS RELEVANTES:

Descripción de nuevos patrones de RMN muscular en distintas distrofias musculares.

Demostración del beneficio de la timectomía en la miastenia

Avances en la historia natural de las disferlinopatías

Identificación de nuevas variantes de riesgo de ELA

Nueva metodología de identificación de biomarcadores en CIDP y Miastenia.



INVESTIGADOR PRINCIPAL  
**Knecht, Erwin**

 Fundación Centro de  
Investigación Príncipe Felipe  
C/ Eduardo Primo Yúfera 3  
46013 Valencia

 (+34) 96 328 96 81- Ext: 2007 /  
2008 (Carmen Aguado)

 [eknecht@cipf.es](mailto:eknecht@cipf.es)

 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS  
**Medicina Genética**

#### INTEGRANTES

**Contratados:** Aguado Muñoz, Carmen

**Adscritos:** Armengod González, María Eugenia

## Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- LAUNAY N., RUIZ M., GRAU L., ORTEGA F.J., ILIEVA E.V., MARTINEZ J.J. ET AL. Tauroursodeoxycholic bile acid arrests axonal degeneration by inhibiting the unfolded protein response in X-linked adrenoleukodystrophy. *Acta Neuropathologica*. 2016;1-19.
- KLIONSKY DJ, ABDELMOHSEN K, ABE A, ABEDIN MJ, ABELIOVICH H, ACEVEDO AROZENA A ET AL. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition). *Autophagy*. 2016;12(1):1-222.
- MACIAS-VIDAL J., GUERRERO-HERNANDEZ M., ESTANYOL J.M., AGUADO C., KNECHT E., COLL M.J. ET AL. Identification of lysosomal Npc1-binding proteins: Cathepsin D activity is regulated by NPC1. *Proteomics*. 2016;16(1):150-158.
- AGUADO C., PEREZ-JIMENEZ E., LAHUERTA M., KNECHT E. Isolation of lysosomes from mammalian tissues and cultured cells. *Methods in Molecular Biology*. 2016; 1449:299-311.
- LUPO V, AGUADO C, KNECHT E, ESPINÓS C. Chaperonopathies: Spotlight on Hereditary Motor Neuropathies. *Frontiers in molecular biosciences*. 2016; 3:81.

## A destacar

Colaboramos con otras unidades, principalmente la U-742, en estudiar la enfermedad de Láfora. Encontramos la malina mayoritariamente en el núcleo, mientras que solo en ausencia de glucosa se localiza la laforina significativamente allí, donde se monoubicuitina. Hemos descartado una relación de laforina/malina con estructuras ribonucleoproteicas citosólicas y un papel en el transporte de mRNAs y sugerimos que este complejo regula la transcripción de genes del metabolismo de azúcares. Finalmente, profundizamos en la alteración de la autofagia descrita por nosotros, demostrando que en células deficientes en laforina/malina está activada la vía AKT-mTOR-ULK1 y descartando otras vías que implican GSK3beta, FOXO1, AMPK o MAPKs. Esto impide la formación del fagoforo y la eliminación de material dañado, como hemos comprobado con desacoplantes de la cadena respiratoria con mitocondrias. En lipofuscinosis ceroides neuronales colaboramos con la U-755 en un trabajo final de grado sobre la aplicación del sistema CRISPR/Cas9 para estudiar la enfermedad de Batten. En colaboración con la U-718 hemos confirmando que la proteína CERKL, implicada en retinosis pigmentaria, se une a mRNAs que codifican proteínas anti-apoptóticas. También en 2016, la European Medicine Agency aceptó la denominación del temsirolimus como medicamento huérfano para el tratamiento de la X-adrenoleucodistrofia, en base a una publicación y una patente europea (EP14382353.2) realizados en colaboración con la U-759. La Dra. Armengod colabora con las unidades U-701 y U-723 estudiando el papel de microRNAs y de mutaciones que afectan a tRNAs en enfermedades mitocondriales (cardiomiopatía hipertrófica y fallo hepático infantil asociados con mutaciones en modificadores de tRNAs, MERRF y MELAS). Junto a otros grupos de la Comunidad Valenciana, participamos en un Convenio Marco para establecer una Alianza en Investigación Traslacional en enfermedades raras (DOGV, Núm. 7654, pp. 29208-29216) y formamos parte de dos Unidades Mixtas sobre enfermedades raras. entre el CIPF y dos Institutos de Investigación Sanitaria (INCLIVA e IIS La Fe).



INVESTIGADOR PRINCIPAL

**Lapunzina Badia,  
Pablo Daniel**

 Servicio Madrileño de Salud  
Hospital La Paz  
Paseo de la Castellana, 261  
28046 Madrid

 (+34) 91 727 72 17

 [plapunzina@ciberer.es](mailto:plapunzina@ciberer.es)

 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS

**Medicina Pediátrica y del Desarrollo**



INTEGRANTES

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

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

## Principales líneas de investigación

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

- Análisis funcional de mutaciones en CLCN1 causantes de miotonía congénita.
- Caracterización molecular de la región 22q11.2 por técnicas de MLPA y su correlación con técnicas de genotipado de microsatélites y FISH.
- Farmacogenética y Farmacogenómica.
- Osteogénesis Imperfecta Autosómica recesiva.
- Herramientas de Diagnóstico Genómico. Microarrays de oligos, BACs y SNPs.
- Estudio genómico, epigenético y transcripcional de tumores en síndromes genéticos polimalformativos. Macrocefalia-Malformación Capilar.
- Secuenciación Masiva como nueva herramienta de diagnóstico en síndromes genéticos.
- Síndrome de Dravet.
- identificación y caracterización de mecanismos moleculares implicados en las Anomalías de la Diferenciación Sexual (ADS)

## Publicaciones científicas más relevantes

- EGGERMANN T., BRIOUDE F., RUSSO S., LOMBARDI M.P., BLIEK J., MAHER E.R. ET AL. Prenatal molecular testing for Beckwith-Wiedemann and Silver-Russell syndromes: A challenge for molecular analysis and genetic counseling. *European Journal of Human Genetics*. 2016;24(6):784-793.
- SANCHEZ-DELGADO M., RICCIO A., EGGERMANN T., MAHER E.R., LAPUNZINA P., MACKAY D. ET AL. Causes and Consequences of Multi-Locus Imprinting Disturbances in Humans. *Trends in Genetics*. 2016;32(7):444-455.
- SZAFRANSKI P., GAMBIN T., DHARMADHIKARI A.V., AKDEMIR K.C., JHANGIANI S.N., SCHUETTE J. ET AL. Pathogenetics of alveolar capillary dysplasia with misalignment of pulmonary veins. *Human Genetics*. 2016;135(5):569-586.
- CEA L.A., PUEBLA C., CISTERNA B.A., ESCAMILLA R., VARGAS A.A., FRANK M. ET AL. Fast skeletal myofibers of mdx mouse, model of Duchenne muscular dystrophy, express connexin hemichannels that lead to apoptosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2016;:1-17.
- GRINSPON R.P., NEVADO J., MORI ALVAREZ M.D.L.A., DEL REY G., CASTERA R., VENARA M. ET AL. 46,XX ovotesticular DSD associated with a SOX3 gene duplication in a SRY-negative boy. *Clinical Endocrinology*. 2016.

## A destacar

Durante el año 2016 hemos contribuido con 47 publicaciones, con un factor impacto medio de las publicaciones de 3,8. Entre ellas podremos destacar artículos en revistas como *Hum Mol Genet*, *J ClinEndMetabol*, *TrendsGenet*, *Eur J HumGenet*, *HumGenet*, etc. Los hitos tecnológicos alcanzados han sido el desarrollo de tecnologías genómicas, arrays de SNPs y plataformas de NGS, en una estructura y servicio sin precedentes en el ámbito hospitalario español. También, hemos afianzado la primera Sección de Bionformática ubicada en un hospital de la Comunidad de Madrid, contando con 3 bioinformáticos. Durante este período estuvieron activos 17 proyectos de investigación, principalmente de agencias públicas (Ministerios/FIS) y algunos europeos y americanos (2 de ellos gestionados por el CIBERER). Hemos iniciado nuevas consultas interdisciplinarias, aumentado la oferta de la cartera de servicios. Incrementamos nuestra participación en actividades de cooperación y divulgación con Asociaciones de pacientes. La aportación de los 2 contratados CIBERER (uno de ellos en aspectos de investigación clínica y traslacional y el otro en aspectos de investigación básica y de mecanismos y biología de las enfermedades raras) es excelente. Se realizaron un gran número de actividades conjuntas dentro del Pdl tales como la organización de jornadas, workshops nacionales e internacionales, el CIBERER-DNA-DAY, reuniones de Asociaciones de afectados y padres de afectados y reuniones de grupos. El posicionamiento y aportación del grupo en el seno del CIBERER es excelente. Nuestro principal valor, excepcional por extensión en número de adscritos, son la multidisciplinaridad e inserción hospitalaria y el carácter mixto (clínico-básico, de investigación clínica, molecular y de las bases biológicas de las enfermedades, y en los últimos 2 años, sobre todo en bioinformática, genómica y biología de sistemas). El INGEMM se compone de 21 secciones y cuenta con un importante número de pacientes y muestras de pacientes con enfermedades raras de base genética.



INVESTIGADORA PRINCIPAL

**López Trascasa, Margarita**

📍 Servicio Madrileño de Salud  
Hospital La Paz  
Paseo de la Castellana, 261  
28046 Madrid

☎ (+34) 91 207 14 63

✉ mltrascasa@salud.madrid.org

🌐 Web de grupo

PROGRAMAS  
**Medicina Genética**



## INTEGRANTES

**Contratados:** López Lera, Alberto

**Adscritos:** Caballero Molina, María Teresa | Corvillo Rodríguez, Fernando | Garrido Herrero, Sofía | Mena de la Cruz, Rocío | Nozal Aranda, Pilar | Sánchez-Corral Gómez, Pilar

## Principales líneas de investigación

- Diagnóstico y caracterización de patologías asociadas con deficiencias congénitas o adquiridas del sistema del complemento.
- Desregulación del sistema del Complemento en patología renal.
- Angioedema hereditario:
  - a) Identificación de genes modificadores en las manifestaciones clínicas de los pacientes.
  - b) Estudios de la eficacia de nuevos tratamientos y valoración de la calidad de vida de los pacientes.

## Publicaciones científicas más relevantes

- NOZAL P., BERNABEU-HERRERO M.E., UZONYI B., SZILAGYI A., HYVARINEN S., PROHASZKA Z. ET AL. Heterogeneity but individual constancy of epitopes, isotypes and avidity of factor H autoantibodies in atypical hemolytic uremic syndrome. *Molecular Immunology*. 2016; 70:47-55.
- BLOM A.M., CORVILLO F., MAGDA M., STASILOJC G., NOZAL P., PEREZ-VALDIVIA M.A. ET AL. Testing the Activity of Complement Convertases in Serum/Plasma for Diagnosis of C4NeF-Mediated C3 Glomerulonephritis. *Journal of Clinical Immunology*. 2016;1-11.
- CORVILLO F, GARCÍA-MORATO MB, NOZAL P, GARRIDO S, TORTAJADA A, DE CÓRDOBA SR ET AL. Serum properdin consumption as a biomarker of C5 convertase dysregulation in C3 glomerulopathy. *Clinical and experimental immunology*. 2016.
- ZANICHELLI A., LONGHURST H.J., MAURER M., BOUILLET L., ABERER W., FABIEN V. ET AL. Misdiagnosis trends in patients with hereditary angioedema from the real-world clinical setting. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2016;117(4):394-398.
- LONGHURST H.J., ABERER W., BOUILLET L., CABALLERO T., MAURER M., FABIEN V. ET AL. The Icatibant Outcome Survey: Treatment of laryngeal angioedema attacks. *European Journal of Emergency Medicine*. 2016;23(3):224-227.

## A destacar

Durante el año 2016 el grupo ha continuado desarrollando sus principales líneas de investigación, para las que ha recibido financiación pública y privada. La directora del grupo, Margarita López Trascasa, lidera 2 proyectos públicos: SAF2012-38636 (hasta 31/12/2016) y PI15-00255 (2016-2018), y ha recibido una ayuda a la Investigación de la Sociedad Española de Nefrología (SENEFRO) para su proyecto sobre Glomerulonefritis y Lipodistrofias. Por su parte, Pilar Sánchez-Corral es IP del proyecto PI12-00597 (hasta 31/06/2017) y del proyecto PI16-00763 (2017-2019), centrados ambos en el Síndrome Hemolítico-Urémico atípico.

A lo largo de 2016 varios miembros del grupo han participado en distintas reuniones sobre microangiopatías trombóticas y angioedema como ponentes invitados. Alberto López y Pilar Nozal realizaron sendas presentaciones orales en el congreso de la Sociedad Española de Inmunología, celebrado en mayo en Alicante, donde Fernando Corvillo recibió el Premio al Mejor Póster.

En el mes de mayo se presentó el libro “Angioedema” (ISBN: 978-84-944977-0-4) coordinado por Teresa Caballero y en el que están como autores tanto Teresa como Alberto López y Margarita López. En el mes de septiembre se defendieron 2 tesis doctorales que obtuvieron la máxima calificación de sobresaliente cum laude: “Defectos en las proteínas relacionadas con el factor H del Complemento (FHRs) en patología renal” (María Elvira Bernabéu) y “Anticuerpos frente a proteínas de la vía alternativa del complemento en enfermedad renal” (Pilar Nozal).

El 28 de noviembre tuvo lugar la segunda edición del curso “Complemento y patología renal” en el Hospital Universitario La Paz, que contó con financiación del CIBERER y en el que participaron un total de 140 profesionales del ámbito sanitario nacional. Hemos participado en el Título Propio de la Universidad de Alcalá “Especialista en Angioedema Hereditario” coordinado por Teresa Caballero. La Dra. Caballero recibió un Premio desde IdiPAZ por su trabajo en Angioedema hereditario y calidad de vida. Además, es investigadora principal de varios ensayos clínicos como el CSL830-3002 relacionado con profilaxis con C1 inhibidor subcutáneo.



INVESTIGADORA PRINCIPAL

**Marfany Nadal, Gemma**

 **Universidad de Barcelona**  
Facultad de Biología.  
Diagonal, 643  
08028 Barcelona

 (+34) 93 402 15 02

 gmarfany@ub.edu

 **Web de grupo**

PROGRAMAS

**Patología Neurosensorial**

INTEGRANTES

**Contratados:** Andrés Ventura, María Rosa

**Adscritos:** De Castro Miró, Marta | González Duarte, Roser

## Principales líneas de investigación

Unidad U718

Mi investigación como investigadora senior siempre se ha enmarcado dentro de la genética molecular humana, colaborando estrechamente con el grupo del Dr. González-Duarte, con quien he publicado numerosos artículos y co-supervisado varias tesis doctorales. Inicialmente, nuestro grupo de investigación se dedicó a identificar genes humanos en el cromosoma 21, supuestamente involucrados en el síndrome de Down. Como resultado, se identificó USP25, un nuevo gen en el cromosoma 21 que codifica para un enzima deubiquitinante. Durante tiempo nos dedicamos a estudiar su estructura, productos transcripcionales, interacciones y regulación proteica. Otras líneas de investigación tenían como objetivo contribuir al estudio de las bases genéticas de la enfermedad de Alzheimer y la diabetes. Durante la última década, he estado principalmente interesada en la búsqueda de nuevos genes causantes de distrofias de retina. Además de generar un considerable número de artículos, muy citados en el campo de la genética molecular de la visión, también presentamos una solicitud de patente con el diseño de un chip de alto rendimiento para la distrofia retiniana diagnóstico genético, que se ha ampliado y se utiliza actualmente en el diagnóstico genético de Familias con retinitis pigmentosa, amaurosis congénita de Leber, acromatopsia, coroidemia y distrofia cónica. En la actualidad, la mayoría de nuestros objetivos de investigación se centran en el diagnóstico genético-molecular y la identificación de genes en las distrofias de retina, así como en el análisis de los genes funcionales identificados, ya sea en cultivos celulares o en organismos modelo, generando animales knockdown (pez cebra), knockout (ratón) y últimamente, ratones modelo con la innovadora técnica de edición génica por CRISPR.

## Publicaciones científicas más relevantes

- DE CASTRO-MIRO M., TONDA R., ESCUDERO-FERRUZ P., ANDRES R., MAYOR-LORENZO A., CASTRO J. ET AL. Novel candidate genes and a wide spectrum of structural and point mutations responsible for inherited retinal dystrophies revealed by exome sequencing. PLoS ONE. 2016;11(12).
- ESQUERDO M., GRAU-BOVE X., GARANTO A., TOULIS V., GARCIA-MONCLUS S., MILLO E. ET AL. Expression Atlas of the Deubiquitinating Enzymes in the Adult Mouse Retina, Their Evolutionary Diversification and Phenotypic Roles. PLoS ONE. 2016;11(3).
- MASOUMI K.C., MARFANY G., WU Y., MASSOUMI R. Putative role of SUMOylation in controlling the activity of deubiquitinating enzymes in cancer. Future Oncology. 2016;12(4):565-574.

## A destacar

Durante 2016, cambiamos IP en la unidad U718, siendo la IP saliente, Roser Gonzalez, y la actual, Gemma Marfany.

Entre las actividades científicas cabe destacar la creación de dos modelos murinos de distrofias de retina mediante edición genómica por CRISPR/Cas9, generando grandes y pequeñas deleciones. Este proyecto se inició con una Acción Intramural del CIBERER, ACCI2015- MODCELANI\_CRISPR, proyecto conjunto liderado por el IP del U756, Lluís Montoliu, y continuado en la nueva ACCI 2016\_FENOCRISPR, que aborda el fenotipado de estos modelos. Nuestros estudios en modelos animales nos llevaron a publicar un protocolo que compara la expresión génica en retinas de ratón y pez cebra para efectuar ensayos funcionales por knockdown mediante morfolidos en embriones de pez cebra (protocolo publicado en Methods in Molecular Biology, Toulis et al., 2016, no incluido en la memoria). Además, hemos avanzado en el diagnóstico genético de distrofias de retina mediante secuenciación masiva (WES), con la identificación de nuevos genes causativos. También cabe destacar nuestra implicación con pacientes y sus asociaciones, organizando dos simposios, uno a finales del 2015 (con otras unidades del CIBERER) y en 2016, mayoritariamente dirigido a pacientes, familiares y asociaciones.

En resumen, en 2016 hemos: 1) publicado tres artículos y un protocolo directamente relacionados con ERs; 2) presentado resultados en congresos internacionales (cuatro) y nacionales (ocho); 3) obtenido financiación mediante implementación de ACCI-2015, y concesión de ACCI-2016; 4) obtenido financiación en el Programa Nacional de Retos para la sociedad (2017-2019); 5) organizado un workshop científico (octubre 2015) y otro de divulgación científica (octubre 2016) sobre enfermedades raras, siempre con la presencia de pacientes y asociaciones; 6) participado en congresos organizados por asociaciones de pacientes (noviembre 2016); 7) participado en proyecto europeo COST para formación de nuevos científicos (PROTEOSTASIS BM1307).



INVESTIGADOR PRINCIPAL

**Martí Seves, Ramón**

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

☎ (+34) 934894054

✉ ramon.marti@vhir.org

🌐 Web de grupo

PROGRAMAS

**Medicina Mitocondrial y Neuromuscular**



INTEGRANTES

**Contratados:** Cámara Navarro, Yolanda | Pinós Figueras, Tomás

**Contratados a cargo de proyecto:** Blázquez Bermejo, Cora | Molina Granada, David

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

## Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- TORRES-TORRONTERAS J., CABRERA-PEREZ R., BARBA I., COSTA C., DE LUNA N., ANDREU A.L. ET AL. Long-Term Restoration of Thymidine Phosphorylase Function and Nucleoside Homeostasis Using Hematopoietic Gene Therapy in a Murine Model of Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy. *Human Gene Therapy*. 2016;27(9):656-667.
- GARCIA-CONSUEGRA I., BLAZQUEZ A., RUBIO J.C., ARENAS J., BALLESTER-LOPEZ A., GONZALEZ-QUINTANA A. ET AL. Taking advantage of an old concept, “illegitimate transcription”, for a proposed novel method of genetic diagnosis of McArdle disease. *Genetics in Medicine*. 2016;18(11):1128-1135.
- DALLA ROSA I., CAMARA Y., DURIGON R., MOSS C.F., VIDONI S., AKMAN G. ET AL. MPV17 Loss Causes Deoxynucleotide Insufficiency and Slow DNA Replication in Mitochondria. *PLoS Genetics*. 2016;12(1).
- FIUZA-LUCES C., NOGALES-GADEA G., GARCIA-CONSUEGRA I., PAREJA-GALEANO H., RUFIAN-VAZQUEZ L., PEREZ L.M. ET AL. Muscle Signaling in Exercise Intolerance: Insights from the McArdle Mouse Model. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2016.
- BADIA R., ANGULO G., RIVEIRA-MUNOZ E., PUJANTELL M., PUIG T., RAMIREZ C. ET AL. Inhibition of herpes simplex virus type 1 by the CDK6 inhibitor PD-0332991 (palbociclib) through the control of SAMHD1. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016;71(2):387-394.

## A destacar

Hemos obtenido designación de medicamento huérfano por la EMA para dos tratamientos potenciales de la glucogenosis tipo V (enfermedad de McArdle): valproato (EU/3/16/1734) y triheptanoína (EU/3/16/1710).

Hemos emitido una patente para el tratamiento del síndrome de depleción del mtDNA con nucleósidos (VHIR al 70%, CIBER al 30%). Las negociaciones con la empresa Meves Pharmaceuticals para firmar una opción de licencia están en curso. Además, otra patente administrada por la Columbia University (Nueva York) para el tratamiento de la deficiencia de TK2 con nucleósidos, en la que Ramon Martí tiene el 20% de participación, ha sido licenciada recientemente a Meves Pharmaceuticals también.

Se nos ha concedido un proyecto de 3 años (2017-2019), centrado en la deficiencia combinada de fosforilación oxidativa 1 (COXPD1), causada por mutaciones en el gen GFM1 que codifica el factor de elongación mitocondrial G1. El objetivo principal del proyecto es la generación y caracterización de un modelo murino de la enfermedad. El proyecto será financiado con fondos de la Fundación Mencía y Fundació La Caixa y es gestionado por el CIBER.

El proyecto EUROMAC, un registro europeo de la enfermedad de McArdle y otras glucogenosis musculares financiado por CHAFAE y coordinado por este grupo, ha sido cerrado con éxito (diciembre de 2016) con más de 250 pacientes registrados. Se han obtenido fondos para la continuidad y ampliación del registro EUROMAC como se indica a continuación.

Tomàs Pinós, miembro de nuestro grupo y contratado por el CIBER, ha obtenido un proyecto financiado por el ISCIII (PI16/01492), cuyos principales objetivos son profundizar en el estudio del modelo murino de la enfermedad de McArdle y ensayar posibles abordajes terapéuticos. El proyecto incluye también fondos para el mantenimiento del registro EUROMAC. Por lo tanto, CIBERER está patrocinando el mantenimiento de este registro europeo durante al menos 3 años más (2017-2019).



INVESTIGADOR PRINCIPAL

**Martín Casanueva,  
Miguel Ángel**

📍 Servicio Madrileño de Salud  
Hospital Univ. 12 de Octubre.  
Av. de Córdoba S/N.  
Centro de Actividades  
Ambulatorias  
6ª Pl. Bloque D, Pasillo 1.  
28041 Madrid

☎ (+34) 91 779 27 85

✉ labmito@h12o.es

🌐 Web de grupo

PROGRAMAS

**Medicina Mitocondrial y Neuromuscular**



## INTEGRANTES

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

**Adscritos:** Arenas Barbero, Joaquín | Atencia Cibreiro, María Gabriela | Del Hoyo Gordillo, Pilar | Delmiro Magdalena, Aitor | Domínguez González, Cristina | Esteban Pérez, Jesús | Fiuza Lucas, Carmen | García Redondo, Alberto | García Silva, María Teresa | García-Consuegra Galiana, Inés | Juárez Rufián, Alexandra | Martínez Azorín, Francisco | Morán Bermejo, María Jesús | Rubio Muñoz, Juan Carlos | Rufián Vázquez, Laura | Ugalde Bilbao, Cristina

## Principales líneas de investigación

- Enfermedades mitocondriales e intolerancias al ejercicio: aplicación y desarrollo de nuevos métodos y estandarización de los mismos de diagnóstico molecular e implementación de sistemas de control calidad de diagnóstico molecular. Identificación de nuevos genes y caracterización de nuevas mutaciones.
- Bases bioquímicas y moleculares de deficiencias de complejo I y complejo III de cadena respiratoria mitocondrial.
- Evaluación de los complejos respiratorios y del respirasoma por electroforesis nativa y su translación a la clínica.
- Identificación y validación de biomarcadores de enfermedades mitocondriales.
- Otras líneas de enfermedades raras extra-mitocondriales: Intolerancias metabólicas al ejercicio: Registros, historia natural y relación genotipo-fenotipo en la glucogénesis tipo V (enfermedad de McArdle) o Esclerosis lateral amiotrófica: aplicación de modelos celulares y animales para el conocimiento de las bases moleculares y fisiopatológicas de la ELA familiar.

- Dinámica mitocondrial y autofagia: I) papel de la dinámica mitocondrial y de la autofagia (y mitofagia) en modelos celulares de enfermedades mitocondriales; II) Alteraciones mitocondriales y de la ruta autofágica en un modelo murino de enfermedad injerto contra huésped.
- Estudio del consumo de oxígeno en pacientes como marcador de enfermedad mitocondrial.

## Publicaciones científicas más relevantes

- GARCIA-CONSUEGRA I., BLAZQUEZ A., RUBIO J.C., ARENAS J., BALLESTER-LOPEZ A., GONZALEZ-QUINTANA A. ET AL. Taking advantage of an old concept, “illegitimate transcription”, for a proposed novel method of genetic diagnosis of McArdle disease. *Genetics in Medicine*. 2016;18(11):1128-1135.
- PÉREZ-PÉREZ R, LOBO-JARNE T, MILENKOVIC D, MOURIER A, BRATIC A, GARCÍA-BARTOLOMÉ A ET AL. COX7A2L Is a Mitochondrial Complex III Binding Protein that Stabilizes the III2+IV Supercomplex without Affecting Respirasome Formation. *Cell reports*. 2016;16(9):2387-98.
- MARTIN M.A., GARCIA-SILVA M.T., BARCIA G., DELMIRO A., RODRIGUEZ-GARCIA M.E., BLAZQUEZ A. ET AL. The homozygous R504C mutation in MTO1 gene is responsible for ONCE syndrome. *Clinical Genetics*. 2016.
- FIUZA-LUCES C., NOGALES-GADEA G., GARCIA-CONSUEGRA I., PAREJA-GALEANO H., RUFIAN-VAZQUEZ L., PEREZ L.M. ET AL. Muscle Signaling in Exercise Intolerance: Insights from the McArdle Mouse Model. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2016.
- FIUZA-LUCES C., SANTOS-LOZANO A., GARCIA-SILVA M.T., MARTIN-HERNANDEZ E., QUIJADA-FRAILE P., MARIN-PEIRO M. ET AL. Assessment of resting energy expenditure in pediatric mitochondrial diseases with indirect calorimetry. *Clinical Nutrition*. 2016.

## A destacar

A nivel clínico-traslacional somos CSUR de enfermedades mitocondriales y metabólico hereditarias (coordinadora Dra. García-Silva), y hemos accedido a las redes europeas de referencia (ERN). Utilizando metodologías basadas en NGS hemos identificado nuevas mutaciones mutaciones en genes asociados relacionados con la función OXPHOS y asociaciones a fenotipos más complejos (gen ATP8A2 y gen MTO1 - Dr. Martínez-Azorín). Hemos estudiando el papel de la proteína COX7A2L en la ruta de ensamblaje de los supercomplejos y el respirasoma mitocondrial (Dra. Ugalde). Hemos evaluado parámetros de calorimetría indirecta en pacientes pediátricos (Dra. Silva y Dra Morán). En colaboración con la U701 (Dr. Martí), hemos avanzado en el proyecto multicéntrico medicina personalizada ISCIII-FIS, identificando nuevos pacientes mediante NGS con mutaciones en genes nucleares asociados a mantenimiento de mtDNA, y estableciendo específicamente los parámetros clínicos/laboratorio de evaluación del tratamiento con nucleósidos en pacientes con mutaciones gen TK2 (Dra. Domínguez). Nos encontramos en la fase final de proyecto intramural ACCI (junto U713 y U701) sobre detección de biomarcadores tisulares proteicos bionergéticos diferenciales del fenotipo PEO mitocondrial. Con la Dra. Desviat (U746), hemos colaborado sobre disfunción mitocondrial en la acidemia propiónica. En colaboración con Prof. Simarro (UValladolid) hemos investigado el papel de la proteína FASTKD3 en la regulación post-transcripcional mitocondrial.

En enfermedad de McArdle (GSDV) hemos finalizado el proyecto UE de Registro Europeo de pacientes, y hemos publicado varios artículos relativos a la genética, fisiopatología y de intervención con ejercicio físico colaboración con U701; IGTIP (Dra. Nogales-Gadea) y UEM (Prof. Lucía); y estamos desarrollando un proyecto ISCIII (Dr. Arenas) en el ámbito de la proteómica/genómica del GSDV, así como un reciente ACCI aprobado.

En ELA hemos participado en grandes estudios internacionales para identificar de nuevos genes asociados a la enfermedad (Dr. Garcia-Redondo).



INVESTIGADOR PRINCIPAL

**Medina Torres,  
Miguel Ángel**

 **Universidad de Málaga**  
Facultad de Ciencias  
Campus de Teatinos s/n  
Módulo de Biología, 1ª planta  
29071 Málaga

 (+34) 952 137 132

 medina@uma.es

 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS

**Medicina Metabólica Hereditaria**

INTEGRANTES

**Contratados:** Montáñez Martínez, Raúl | Moya García, Aurelio Ángel

**Adscritos:** Abrighach, Hicham | Fajardo Paredes, Ignacio José | García Ranea, Juan Antonio | García-Vilas García, Javier Alejandro | Rodríguez Quesada, Ana | Sánchez Jiménez, Francisca | Urdiales Ruiz, José Luis

## Principales líneas de investigación

- De la fisiopatología de las aminas biogénicas a sus aplicaciones en el campo de las enfermedades raras.
- Identificación de genes y mecanismos moleculares de pato-fenotipos asociados a enfermedades raras desde la biología de sistemas.
- Estudios metabólicos en los microentornos tumoral y angiogénico.
- Búsqueda y caracterización de moduladores de angiogénesis.
- Desarrollo de herramientas biocomputacionales para la captura automatizada de información biológica.

## Publicaciones científicas más relevantes

- REYES-PALOMARES A., BUENO A., RODRIGUEZ-LOPEZ R., MEDINA M., SANCHEZ-JIMENEZ F., CORPAS M. ET AL. Systematic identification of phenotypically enriched loci using a patient network of genomic disorders. BMC Genomics. 2016;17(1).
- GARCIA-CABALLERO M., BLACHER S., PAUPERT J., QUESADA A.R., MEDINA M.A., NOEL A. Novel application assigned to toluquinol: Inhibition of lymphangiogenesis by interfering with VEGF-C/VEGFR-3 signalling pathway. British Journal of Pharmacology. 2016.
- BUENO A., MORILLA I., DIEZ D., MOYA-GARCIA A.A., LOZANO J., RANEA J.A.G. Exploring the interactions of the RAS family in the human protein network and their potential implications in RAS-directed therapies. Oncotarget. 2016;7(46):75810-75826.
- SANCHEZ-JIMENEZ F., PINO-ANGELES A., RODRIGUEZ-LOPEZ R., MORALES M., URDIALES J.L. Structural and functional analogies and differences between histidine decarboxylase and aromatic L-amino acid decarboxylase molecular networks: Biomedical implications. Pharmacological Research. 2016; 114:90-102.
- ROJANO E., RANEA J.A., PERKINS J.R.. Characterisation of non-coding genetic variation in histamine receptors using AnNCR-SNP. Amino Acids. 2016;48(10):2433-2442.

## A destacar

### RECURSOS HUMANOS

- En 2016 se ha incorporado al grupo el Dr. Aurelio Moya como Contratado CIBERER postdoctoral. También se han incorporado (aunque no están aún dada de alta) la contratada FPU M<sup>a</sup> Carmen Ocaña Farfán y la contratada con cargo al proyecto P12-CTS-1507 (Plan Andaluz de Investigación) Paloma Carrillo Fernández.

### PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

- En 2016, los componentes del grupo han publicado 15 artículos científicos y 1 capítulo de libro (García-Caballero M, Martínez-Poveda B, Medina MA, Quesada AR. Targeting tumor angiogenesis for cancer prevention. In Molecular Targets and Strategies in Cancer Prevention (Chatterjee M, ed), pp 117-149, Springer 2016, ISBN 978-3-319-31252-1).
- El contratado CIBERER DR. Raúl Montañez ha publicado 5 artículos de su etapa pre-CIBERER durante 2016. Los enfoques de biología sintética recogidos en una de ellos (Nucleic Acids Res 44, 496-507, 2016) los está adaptando para el estudio de enfermedades raras.
- En 2016, el grupo ha añadido una patente de invención española (ES2545929) y ha logrado la entrada en la fase regional de la patente Internacional PCT/EP2014/064641).
- A finales de 2016 se recibió la confirmación de la aceptación del Proyecto SAF2016-78041-C2-1-R del Plan Estatal de Investigación del que es IP el Dr. Juan Antonio García Ranea.
- Durante el año 2016 nuestra U741 (CB06/07/0046) ha iniciado y continuado colaboraciones con los grupos CIBERER CB06/07/1005 (Dr. Pablo Lapunzina), CB06/07/0010 (Dr. Juan Bernal), CB06/07/0074 (Dr. Joaquín Dopazo) y CB06/07/0070 (Dr. Javier Benítez).



INVESTIGADORA PRINCIPAL  
**Milà, Montserrat**

 Hospital Clínico y Provincial  
de Barcelona  
Villarroel, 170  
08036 Barcelona

 (+34) 93 227 54 00 ext 3406

 mmila@clinic.cat

 Web de grupo

## PROGRAMAS Medicina Pediátrica y del Desarrollo



### INTEGRANTES

**Contratados:** Giménez Xavier, Pol | Tell Martí, Gemma

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

## Principales líneas de investigación

- Discapacidad Intelectual de origen genético.
- Melanoma cutáneo familiar.
- Genodermatosis.
- Trastorno del Espectro Autista.
- Síndrome X frágil.
- Patologías asociadas a la premutación del gen FMR1 (FXTAS, FXPOI y otras...).
- Cáncer familiar.

## Publicaciones científicas más relevantes

- SAEZ M.A., FERNANDEZ-RODRIGUEZ J., MOUTINHO C., SANCHEZ-MUT J.V., GOMEZ A., VIDAL E. ET AL. Mutations in JMJD1C are involved in Rett syndrome and intellectual disability. *Genetics in Medicine*. 2016;18(4):378-385.
- ALVAREZ-MORA M.I., RODRIGUEZ-REVENGA L., MADRIGAL I., GUITART-MAMPEL M., GARRABOU G., MILA M. Impaired Mitochondrial Function and Dynamics in the Pathogenesis of FXTAS. *Molecular Neurobiology*. 2016;1-7.
- PUIG S., POTRONY M., CUELLAR F., PUIG-BUTILLE J.A., CARRERA C., AGUILERA P. ET AL. Characterization of individuals at high risk of developing melanoma in Latin America: Bases for genetic counseling in melanoma. *Genetics in Medicine*. 2016;18(7):727-736.
- POTRONY M., CARRERAS E., ARANDA F., ZIMMER L., PUIG-BUTILLE J.-A., TELL-MARTI G. ET AL. Inherited functional variants of the lymphocyte receptor CD5 influence melanoma survival. *International Journal of Cancer*. 2016.
- BRUGUES A., GAMBOA M., ALOS L., CARRERA C., MALVEHY J., PUIG S.. The challenging diagnosis of eccrine poromas. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;74(6):e113-e115.

## A destacar

Formamos parte del Programa de Medicina Pediátrica y del Desarrollo, y nuestra línea principal de investigación se encuentran en los ámbitos de la genética clínica y molecular y la actividad investigadora está dirigida al estudio de las bases genéticas de las enfermedades raras, concretamente enfermedades del neurodesarrollo, genodermatosis y cáncer hereditario. Nuestro grupo realiza su actividad investigadora íntimamente unida a la práctica clínica diaria por lo que es un grupo básicamente clínico-translacional. La pertenencia al CIBERER es totalmente positiva. A lo largo de este año, la unidad U726 ha liderado 3 proyectos de Investigación en Salud (FIS) concedidos por el ISCIII, un proyecto colaborativo financiado por la Fundació La Marató de TV3 y un proyecto ACCI en colaboración con la U714 financiado por el CIBERer. También ha conseguido dentro del marco del CIBERER y junto con las unidades U-735, U-753, U715 y cuatro unidades clínicas un proyecto del instituto Carlos III, haciendo patente la colaboración con otros grupos CIBERER (publicación y proyecto en común) Además ha participado en un proyecto colaborativo de ámbito nacional concedido por la AECC. A nivel clínico, nuestra unidad ha liderado el proyecto DIAGNÓPTICS financiado por la Comisión Europea y ha impartido el XVIII Curso fundamental de dermatoscopia celebrado en Barcelona. Hemos colaborado activamente con las asociaciones de pacientes de Síndrome X frágil y melanoma. Hemos editado 2 libros y un número especial de la revista *The Cerebellum*, todos ellos verán sobre las patologías asociadas al gen FMR1. Creemos que nuestro grupo en colaboración con otros del CIBERER u otros CIBERs puede aportar avances en la mejora del diagnóstico genético presintomático, prenatal y postnatal a la vez que puede servir de plataforma translacional para otros grupos más básicos proporcionando información clínica, pacientes, muestras y colaborando en la identificación de mutaciones genéticas y nuevos genes.



INVESTIGADOR PRINCIPAL  
**Millán Salvador,  
José María**

-  Fund. para la Investigación del Hospital la Fe  
Avda. F. Abril Martorell, 106  
46009 Valencia
-  (+34) 96 197 31 53
-  millan\_jos@gva.es
-  Web de grupo

## PROGRAMAS Patología Neurosensorial



### INTEGRANTES

**Contratados:** García García, Gema | Olivares González, Lorena

**Adscritos:** Aller Mañas, Elena | Aparisi Navarro, María José | Jaijo Sanchís, Teresa | Morera Pérez, Constantino | Pérez Garriguez, Herminio | Rodrigo Nicolás, Regina | Sequedo Pérez, María Dolores | Vázquez Manrique, Rafael

## Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- PEREZ-CARRO R., CORTON M., SANCHEZ-NAVARRO I., ZURITA O., SANCHEZ-BOLIVAR N., SANCHEZ-ALCUDIA R. ET AL. Panel-based NGS Reveals Novel Pathogenic Mutations in Autosomal Recessive Retinitis Pigmentosa. Scientific Reports. 2016;6.
- BLANCO-KELLY F., GARCIA HOYOS M., LOPEZ MARTINEZ M.A., LOPEZ-MOLINA M.I., RIVEIRO-ALVAREZ R., FERNANDEZ-SAN JOSE P. ET AL. Dominant retinitis pigmentosa, p.Gly56Arg mutation in NR2E3: Phenotype in a large cohort of 24 cases. PLoS ONE. 2016;11(2).
- OLIVARES-GONZALEZ L., DE LA CAMARA C.M.-F., HERVAS D., MARIN M.P., LAHOZ A., MILLAN J.M. ET AL. CGMP-phosphodiesterase inhibition prevents hypoxia-induced cell death activation in porcine retinal explants. PLoS ONE. 2016;11(11).
- TELL-MARTI G., PUIG-BUTILLE J.A., GIMENEZ-XAVIER P., SEGU-ROIG A., POTRONY M., BADENAS C. ET AL. The p. R151C Polymorphism in MC1R Gene Modifies the Age of Onset in Spanish Huntington's Disease Patients. Molecular Neurobiology. 2016;1-5.
- PEREZ-CARRO R, CORTON M, SÁNCHEZ-NAVARRO I, ZURITA O, SANCHEZ-BOLIVAR N, SÁNCHEZ-ALCUDIA R ET AL. Corrigendum: Panel-based NGS Reveals Novel Pathogenic Mutations in Autosomal Recessive Retinitis Pigmentosa. Scientific reports. 2016; 6:24843.

## A destacar

Como hitos relevantes de 2016 hemos conseguido un proyecto FIS para los estudios genómicos, estudios preclínicos y clínicos para el síndrome de Usher con el fin de aplicar una medicina de precisión tanto en este síndrome como en las distrofias hereditarias de la retina (DHR) en general. En este aspecto, hemos desarrollado un panel que incluye todos los genes asociados a DHR y se han analizado ya 96 pacientes, muchos de ellos pediátricos. De la misma forma, hemos desarrollado un panel que incluye todos los genes relacionados con distrofias muculares.

Hemos participado en la Guía de Práctica Clínica para Distrofias de la Retina solicitada por el Ministerio de Sanidad.

Tenemos en marcha un ensayo clínico sobre el efecto de nutracéuticos en pacientes con retinosis pigmentaria (RP).

Hemos comprobado el efecto protector de DEMOG (inhibidor del factor inducible por hipoxia HIF) en retinas de un modelo murino de RP.

Hemos conseguido editar fibroblastos de pacientes con síndrome de Usher mediante la tecnología CRISPR corrigiendo la mutación 2299delG del gen USH2A.

Estamos analizando el uso de nanopartículas inorgánicas como vehículo para entregar adalimumab (que ya hemos demostrado que tienen un efecto protector) en la retina del modelo murino de RP.

Se ha solicitado (en colaboración con una Spin-off del IIS La Fe) la patente con título "Use of macroazapyridinophanes metal complexes in the treatment of neurodegenerative and age-related diseases".

Hemos investigado el efecto protector de la metformina en modelos de enfermedad de Huntington de *C.elegans* y ratón y se ha comprobado este efecto sobre el comportamiento de pacientes con enfermedad de Huntington reclutados en el estudio internacional observacional REGISTRY.



INVESTIGADOR PRINCIPAL  
**Montoliu Jose, Lluís**

📍 Agencia Est. Consejo Superior de Investigaciones Científicas  
C. Nacional de Biotecnología  
Universidad Aut. de Madrid  
Dpto. de Biología Molecular y Celular. Cantoblanco.  
c/ Darwin, 3.  
28049 Madrid

☎ (+34) 91 585 48 44

✉ montoliu@cnb.csic.es

🌐 Web de grupo

PROGRAMAS  
**Patología Neurosensorial**



INTEGRANTES

**Contratados:** Fernández López, Almudena

**Adscritos:** Cantero González, Marta María | Fernández Punzano, Juliana | Josa De Ramos, Santiago | Montalbán Iglesias, Soledad | Sánchez Sánchez, Oscar Javier

## Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- MOJICA F.J.M., MONTOLIU L. On the Origin of CRISPR-Cas Technology: From Prokaryotes to Mammals. Trends in Microbiology. 2016;24(10):811-820.
- LOPEZ-LUQUE J., CABALLERO-DIAZ D., MARTINEZ-PALACIAN A., RONCERO C., MORENO-CACERES J., GARCIA-BRAVO M. ET AL. Dissecting the role of epidermal growth factor receptor catalytic activity during liver regeneration and hepatocarcinogenesis. Hepatology. 2016;63(2):604-619.
- OLIVEROS JC, FRANCH M, TABAS-MADRID D, SAN-LEÓN D, MONTOLIU L, CUBAS P ET AL. Breaking-Cas-interactive design of guide RNAs for CRISPR-Cas experiments for ENSEMBL genomes. Nucleic acids research. 2016;44(W1): W267-71.

## A destacar

Durante el año 2016 hemos consolidado la tecnología CRISPR en el laboratorio, y la hemos aplicado para la generación de diversos nuevos modelos de albinismo en ratones, previamente validados en células en cultivo. En particular hemos generado nuevos modelos de ratón mediante edición génica para el albinismo oculocutáneo de tipo 1 (OCA1), de tipo 2 (OCA2) y otros tipos de albinismo, del total de más de 20 genes cuyas mutaciones conocemos actualmente están asociadas a algún tipo de albinismo. Adicionalmente, hemos contribuido a desarrollar una nueva herramienta web, gratuita, para el diseño optimizado de guías de RNA para utilizar con el sistema CRISPR. Esta nueva herramienta bioinformática, denominada Breaking-Cas, permite utilizar cualquier genoma secuenciado que este disponible en la plataforma pública Ensembl, además de permitir seleccionar una gran variedad de proteínas Cas y de condiciones técnicas para acotar la selección. La herramienta Breaking-Cas la hemos usado para el diseño, exitoso, de la totalidad de los nuevos modelos de ratón generados en el laboratorio. En relación a nuestras actividades de diagnóstico genético del albinismo, mediante la estrategia ALBINCHIP, desarrollada en colaboración con la unidad de Ángel Carracedo, en Santiago de Compostela, hemos continuado obteniendo resultados de pacientes y sus familiares. En relación a las actividades relacionadas con las asociaciones de pacientes cabe destacar la tercera jornada europea de albinismo (3EDA) celebrada los días 7-8 de abril en Milan, junto con otros expertos internacionales y muchas otras asociaciones europeas de ayuda a las personas con albinismo. Finalmente, con el apoyo expreso de ALBA y del CIBERER, hemos colaborado en la realización de un proyecto de vídeo, llamado "¿Lo ves?", dirigido por Patty Bonet, que pretende mostrar al mundo, en visión subjetiva, como de alterada es la visión de una persona con albinismo. Con ALBA celebramos 10 años de la asociación en Valencia.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

**Montoya Villarroya, Julio**

📍 Universidad de Zaragoza  
Facultad de Veterinaria  
Miguel Servet, 117  
50013 Zaragoza

☎ (+34) 976 761 640

✉ [jmontoya@unizar.es](mailto:jmontoya@unizar.es)

🌐 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS

**Medicina Mitocondrial y Neuromuscular**



INTEGRANTES

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

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

## Principales líneas de investigación

- Diagnóstico genético-molecular de enfermedades mitocondriales y estudio del mecanismo fisiopatogénico de las mutaciones. Rescate del fenotipo normal por transfección de los fibroblastos del paciente con el gen wild-type.
- Estudio de las variantes genéticas poblacionales en el mtDNA que provocan susceptibilidad a las enfermedades multifactoriales.
- Caracterización de factores ambientales y/o genéticos que interaccionan con el fondo genético en el desarrollo de la susceptibilidad.
- Búsqueda de fármacos que actúen a nivel del sistema OXPHOS.
- Utilización de células madre euploides para el estudio de los mecanismos fisiopatológicos de las nuevas mutaciones en el DNA mitocondrial.
- Variación del mtDNA y enfermedades neurodegenerativas.
- Mejora del modelo de cíbridos para el estudio de mutaciones patológicas.
- Rescate de mutaciones en genes nucleares.

## Publicaciones científicas más relevantes

- BIANCO A., MARTINEZ-ROMERO I., BISCEGLIA L., D'AGRUMA L., FAVIA P., RUIZ-PESINI E. ET AL. Mitochondrial DNA copy number differentiates the leber's hereditary optic neuropathy affected individuals from the unaffected mutation carriers. *Brain*. 2016;139(1): e1-.
- LOPEZ-GALLARDO E., LLOBET L., EMPERADOR S., MONTOYA J., RUIZ-PESINI E. Effects of tributyltin chloride on cybrids with or without an ATP synthase pathologic mutation. *Environmental Health Perspectives*. 2016;124(9):1399-1405.
- EMPERADOR S., BAYONA-BAFALUY M.P., FERNANDEZ-MARMIESSE A., PINEDA M., FELGUEROSO B., LOPEZ-GALLARDO E. ET AL. Molecular-genetic characterization and rescue of a TSFM mutation causing childhood-onset ataxia and nonobstructive cardiomyopathy. *European Journal of Human Genetics*. 2016;25(1):153-156.
- YUBERO D, ADIN A, MONTERO R, JOU C, JIMÉNEZ-MALLEBRERA C, GARCÍA-CAZORLA A ET AL. A statistical algorithm showing coenzyme Q10 and citrate synthase as biomarkers for mitochondrial respiratory chain enzyme activities. *Scientific reports*. 2016;6(1):15.
- ORTIGOZA-ESCOBAR J.D., OYARZABAL A., MONTERO R., ARTUCH R., JOU C., JIMENEZ C. ET AL. Ndufs4 related Leigh syndrome: A case report and review of the literature. *Mitochondrion*. 2016; 28:73-78.

## A destacar

Además del proyecto FIS PI14/00005 (2015-2017), se ha conseguido uno de la Asociación de Enfermos con Patología Mitocondrial (AEPMI) para la "Confirmación de patogenicidad de mutaciones en el DNA nuclear asociadas a patología mitocondrial" (60.000 euros) y una donación de "Todos Con Javier" para el "Estudio del Síndrome de Pearson (40.000 euros).

Se ha demostrado:

- que la manifestación de la enfermedad de LHON, en familias con presencia de las mutaciones en todos sus miembros, depende de los niveles de mtDNA.
- mediante estudios funcionales, la patogenicidad de mutaciones en el gen EFTS encontradas en un paciente con ataxia de aparición temprana y cardiomiopatía.
- que GDF-15 es un buen marcador para enfermedad mitocondrial.
- que tributilestano (TBTC), inhibidor de la ATP sintasa, que contamina alimentos para humanos, modifica el fenotipo de las mutaciones patológicas del mtDNA causando una disfunción más grave. Además, el tratamiento de células wild-type provoca efectos similares a los de las células mutadas no tratadas.
- pacientes con sepsis, pertenecientes al haplogrupo JT, presentan mayor actividad específica del complejo IV y supervivencia que los pacientes con sepsis de otros haplogrupos.
- que pacientes con miositis esporádica con cuerpos de inclusión presentan deleciones múltiples o depleción del mtDNA.
- un algoritmo estadístico relaciona el Coenzima Q y citrato sintasa como marcadores de deficiencias de actividades de la cadena respiratoria.

Se actúa como asesor de Enfermedades mitocondriales para la Asociación de Pacientes (AEPMI) y la Fundación Ana Carolina Díez Mahou. J. Montoya es parte del Overseer Committee of the Italian Network for Mitochondrial Disorders.

Se han estudiado por PCR-RFLP o secuenciación completa del mtDNA 88 pacientes. Se han encontrado 23 mutaciones. (8 nuevas). Tres mutaciones en nDNA.

Congresos: 13; Seminarios y Conferencias: 6; Tesis Doctorales: 2.

El grupo pertenece al Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

**Moreno Pelayo,  
Miguel Ángel**

 Servicio Madrileño de Salud  
Hospital Ramón y Cajal  
Carretera de Colmenar, km 9.1  
28034 Madrid

 (+34) 91 336 85 41  
(+34) 91 336 89 66

 [mmorenop@salud.madrid.org](mailto:mmorenop@salud.madrid.org)

 [Web de grupo](#)

## PROGRAMAS Patología Neurosensorial



### INTEGRANTES

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

**Adscritos:** Borreguero Escribano, Lucía | Del Castillo Fernández del Pino, Francisco Javier | Del Castillo Fernández del Pino, Ignacio | Domínguez Ruiz, María | Gandía Ferri, Marta | Hernández Chico, Concepción | Hernández Díaz, Elisabete | Martín Santo Domingo, Yolanda | Mayo Merino, Fernando | Santos Serrao de Castro, Luciana | Villamar López, Manuel

## Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- VOGL C., PANOU I., YAMANBAEVA G., WICHMANN C., MANGOSING S.J., VILARDI F. ET AL. Tryptophan-rich basic protein (WRB) mediates insertion of the tail-anchored protein otoferlin and is required for hair cell exocytosis and hearing. EMBO Journal. 2016.
- MARIN A.V., JIMENEZ-REINOSO A., BRIONES A.C., MUNOZ-RUIZ M., AYDOGMUS C., PASICK L.J. ET AL. Primary T-cell immunodeficiency with functional revertant somatic mosaicism in CD247. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2016.

## A destacar

### PROYECTOS

Obtención de tres ACCL en 2016:

- Título: Desarrollo de una plataforma para la priorización de variantes de enfermedad usando datos de secuenciación exómica. Unidad Coordinadora: Joaquin Dopazo (U715). Unidades Participantes: U702-U704-U711-U715-U728-U746-U753-U755. Pdl: Médica Genética.
- Título: Fenotipación y análisis de los nuevos modelos animales y celulares de enfermedades neurosensoriales generados mediante la tecnología de CRISPR-Cas9. Unidad Coordinadora: Lluís Montoliu (U756). Unidades Participantes: U709-U718-U728-U755-U761-U756. Pdl: Patología Neurosensorial.
- Título: Caracterización de variantes en nuevos genes diagnóstico en el síndrome de cáncer de mama/ovario hereditarios. Unidad Coordinadora: Anna Vega (U711). Unidades Participantes: U706-U711-U728-Externo. Pdl: Médica Genética. Obtención de un proyecto ONCE:
- Título: Correlación genotipo-fenotipo en pacientes con alteraciones del segmento anterior celular (estudio piloto). Estandarización de un protocolo diagnóstico no invasivo. IP: Manuela Villamar.

### REDES Y ALIANZAS DEL GRUPO

Creación de una Unidad multidisciplinar para el desarrollo de una guía clínica para el manejo integral de los pacientes con esclerosis tuberosa. Convenio firmado con Novartis.

### ACCIONES DE TRANSFERENCIA TECNOLÓGICA A LA PRÁCTICA CLÍNICA

Implantación en práctica clínica del diagnóstico de CNVs mediante array CGH en patología del segmento anterior del ojo.

Obtención del certificado de capacitación europeo para la realización del cribado prenatal no invasivo (NIPT) mediante secuenciación masiva.

Implantación en práctica clínica del DX genético-molecular basado en NGS en cáncer familiar (mama-ovario-colorrectal).

### VISITAS DE PERSONAL INVESTIGADOR

Rotación de cinco investigadores de los programas/universidades: Erasmus; UAM; Universidad Pablo de Olavide de Sevilla; Universidad Carlos III.

### TESIS DOCTORALES/TRABAJOS FIN DE MÁSTER

Se han leído dos tesis doctorales en 2016 de las doctorandas María Domínguez Ruiz (Director: Ignacio del Castillo) y Lucía Borreguero Escribano (Directores: Miguel Ángel Moreno/Matías Morín) y dos trabajos fin de Master en colaboración con la UC3M (Marcia Asenjo y Pablo Marín; Tutor: Miguel Ángel Moreno).



INVESTIGADOR PRINCIPAL  
**Navas, Plácido**

 Universidad Pablo de Olavide  
Centro Andaluz de Biología  
Molecular y Medicina  
Regenerativa  
Avda. Américo Vesputio s/n  
41092 Sevilla

 (+34) 95 434 93 81  
(+34) 95 434 93 85

 pnavas@upo.es

 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS  
**Medicina Mitocondrial y Neuromuscular**



## INTEGRANTES

**Contratados:** Cascajo Almenara, María Victoria | Sánchez Cuesta, Ana María

**Adscritos:** Arroyo Luque, Antonio | Asencio Salcedo, Claudio | Ballesteros Simarro, Manuel Ángel | Brea Calvo, Gloria Teresa | García-Testón Páez, Elena | Jiménez Hidalgo, María Auxiliadora | Moreno Fernández-Ayala, Daniel José | Rodríguez Aguilera, Juan Carlos | Rodríguez Hernández, María de los Ángeles | Sánchez Alcázar, José Antonio | Santos Ocaña, Carlos | Vazquez Fonseca, Luis

## Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- ALCAZAR-FABRA M., NAVAS P., BREA-CALVO G. Coenzyme Q biosynthesis and its role in the respiratory chain structure. *Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics*. 2016.
- CASCAJO M.V., ABDELMOHSEN K., NOH J.H., FERNANDEZ-AYALA D.J.M., WILLERS I.M., BREA G. ET AL. RNA-binding proteins regulate cell respiration and coenzyme Q biosynthesis by post-transcriptional regulation of COQ7. *RNA Biology*. 2016;1-13.
- SCIALO F., SRIRAM A., FERNANDEZ-AYALA D., GUBINA N., LOHMUS M., NELSON G. ET AL. Mitochondrial ROS Produced via Reverse Electron Transport Extend Animal Lifespan. *Cell Metabolism*. 2016;23(4):725-734.
- GUARAS A., PERALES-CLEMENTE E., CALVO E., ACIN-PEREZ R., LOUREIRO-LOPEZ M., PUJOL C. ET AL. The CoQH2/CoQ Ratio Serves as a Sensor of Respiratory Chain Efficiency. *Cell Reports*. 2016;15(1):197-209.
- MITCHELL S.J., MADRIGAL-MATUTE J., SCHEIBYE-KNUDSEN M., FANG E., AON M., GONZALEZ-REYES J.A. ET AL. Effects of Sex, Strain, and Energy Intake on Hallmarks of Aging in Mice. *Cell Metabolism*. 2016;23(6):1093-1112.

## A destacar

Durante el año 2016 se ha mantenido la actividad del grupo conciliando la actividad traslacional de diagnóstico bioquímico y genético junto con la investigación genética y molecular en los casos de patología mitocondrial con posible deficiencia de coenzima Q, manteniendo activo el consorcio con los grupos de Rafael Artuch y Antonia Ribes en el CIBERER, que incluye a Leonardo Salviati (Pádua), Sandra Jackson (Dresde) y Iain Hardgreaves (London).

El grupo ha obtenido los siguientes hitos en 2016:

1. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha aceptado nuestra propuesta para que se reconozca al ubiquinol como fármaco huérfano para la deficiencia primaria de CoQ10. (EU/3/16/1765).
2. Seguimos trabajando en el análisis del fenotipo de un ratón transgénico ADCK2+/- KO que presenta deficiencia en coenzima Q, que, por primera vez en este tipo de enfermedades, demuestra mimetizar una deficiencia de CoQ específica del músculo esquelético sin afectación neurológica.
3. Se sigue desarrollando el proyecto para la búsqueda de posibles terapias en el tratamiento de la deficiencia de coenzima Q basadas en compuestos bioactivos con el proyecto financiado por la Junta de Andalucía en colaboración con la Fundación Medina de Granada.
4. Durante 2016 hemos seguido manteniendo el servicio de diagnóstico de patología mitocondrial y análisis de coenzima Q en las biopsias musculares y/o fibroblastos primarios de pacientes remitidos por hospitales públicos y privados de Andalucía. Mantenemos el consorcio europeo para el diagnóstico de la deficiencia de coenzima Q en el que realizamos las pruebas de contenido, síntesis y complementación funcional. Mantenemos en nuestra cartera de servicios el análisis de cambios del ADN mitocondrial y pruebas de diagnóstico molecular de enfermedades lisosomales que ya se realizan para los hospitales privados y públicos de Andalucía.
5. Nuestro grupo continúa con el estudio del gen COQ4 y su repercusión en la deficiencia en coenzima Q.



INVESTIGADORA PRINCIPAL  
**Nunes, Virginia**

 **Fundación IDIBELL**  
Hospital Durán y Reynals  
Gran Vía de l'Hospitalet, 199  
08908 Hospitalet de Llobregat

 (+34) 93 260 74 06

 vnunes@idibell.cat

 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS  
**Medicina Metabólica Hereditaria**



#### INTEGRANTES

**Contratados:** González Simarro, Laura | López De Heredia Alonso, Miguel

**Adscritos:** Prat Pedrola, Esther

## Principales líneas de investigación

- Bases moleculares de la reabsorción renal de aminoácidos.
- Implicación de los transportadores heteroméricos de aminoácidos (HAT) en enfermedades hereditarias humanas.
- Cistinuria: Búsqueda de genes moduladores de la litiasis de cistina y posibles terapias.
- Caracterización de SLC7A8 como gen de sordera y de cataratas a partir del fenotipo auditivo y ocular del ratón knockout para el transportador LAT-2.
- Generación y caracterización del ratón doble knockout LAT-2/TAT1.
- Bases moleculares de la Leucoencefalopatía Megalencefálica con quistes subcorticales (MLC).
- Identificación del interactoma de MLC1.

## Publicaciones científicas más relevantes

- NAGAMORI S., WIRIYASERMKUL P., GUARCH M.E., OKUYAMA H., NAKAGOMI S., TADAGAKI K. ET AL. Novel cystine transporter in renal proximal tubule identified as a missing partner of cystinuria-related plasma membrane protein rBAT/SLC3A1. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2016;113(3):775-780.

## A destacar

En 2016 hemos continuado investigando la reabsorción renal de aminoácidos utilizando modelos KO de ratón para diferentes transportadores heteroméricos de aminoácidos (HAT). En colaboración con Manuel Palacín (U731) describimos un nuevo transportador renal de cistina, AGT1, responsable del 10-15% de su reabsorción (Nagamori et al., 2016). Como posible nuevo gen implicado en cistinuria, hemos recopilado y analizado familias de cistinuria, para correlacionar mutaciones en AGT1 con niveles de excreción de aminoácidos en orina. Hemos descrito y analizado mutaciones en SLC7A8 en pacientes con sordera, a partir de identificar el fenotipo ARHL en el ratón SLC7a8<sup>-/-</sup> colaborando con Manuel Palacín (U731) e Isabel Varela Nieto (U761) (Espino y cols., sometido). Paralelamente hemos descrito SLC7A8 como gen causante de cataratas, de nuevo a partir del fenotipo detectado en el KO SLC7a8<sup>-/-</sup>, fenotipo favorecido en el modelo doble KO SLC7a8<sup>-/-</sup>/SLC16a10<sup>-/-</sup> en colaboración con Manuel Palacín (U731) y François Verrey en Suiza (Vilches y cols., pendiente de someter).

En el proyecto FIS encaminado al estudio de un compuesto como tratamiento para cistinuria, pusimos a punto la determinación de L-Erg en orina de ratón, realizamos un tratamiento de ratones litiasicos SLC7a9<sup>-/-</sup> con L-Erg durante tres meses (datos en análisis) y preparamos el tratamiento durante 6 meses desde destete. Realizamos un análisis proteómico de muestras de brush borders para identificar posibles moduladores de la litiasis de cistina, actualmente en análisis.

En el proyecto intramural, (ref. ref. E17P2AC730) con las unidades (U731, U737), hemos realizado un estudio transcriptómico de diferentes modelos de ratón para HATs (SLC7a9<sup>-/-</sup>, SLC3a1<sup>-/-</sup>, SLC7a7<sup>-/-</sup>, SLC7a8 y el doble KO, SLC7a8<sup>-/-</sup>/SLC16a10<sup>-/-</sup>) actualmente en análisis.

En colaboración con Raúl Estévez (U751) realizamos un ensayo piloto para probar las posibilidades terapéuticas de un compuesto para MLC, en nuestro modelo KO para MLC (colaboración con MedDay). Hemos generado la colonia murina del segundo gen de MLC, GLIALCAM<sup>-/-</sup>



INVESTIGADOR PRINCIPAL  
**Palacín, Manuel**

📍 Fundación privada Instituto de Recerca Biomèdica (IRB-Barcelona)  
C/ Baldori Reixac 10-12  
08028 Barcelona

☎ (+34) 93 403 71 98 / 9

✉ manuel.palacin  
@irbbarcelona.org

🌐 Web de grupo

PROGRAMAS  
**Medicina Metabólica Hereditaria**



#### INTEGRANTES

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

**Adscritos:** Boday Salvans, Susana | Cano Crespo, Sara | Rosell Febres, Albert | Sotillo Rodríguez, Fernando

## Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- NAGAMORI S., WIRIYASERMKUL P., GUARCH M.E., OKUYAMA H., NAKAGOMI S., TADAGAKI K. ET AL. Novel cystine transporter in renal proximal tubule identified as a missing partner of cystinuria-related plasma membrane protein rBAT/SLC3A1. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2016;113(3):775-780.
- DE LA BALLINA L.R., CANO-CRESPO S., GONZALEZ-MUNOZ E., BIAL S., ESTRACH S., CAILLETEAU L. ET AL. Amino acid transport associated to cluster of differentiation 98 heavy chain (CD98HC) is at the cross-road of oxidative stress and amino acid availability. Journal of Biological Chemistry. 2016;291(18):9700-9711.
- RODRIGUEZ-BANQUERI A., ERRASTI-MURUGARREN E., BARTOCCIONI P., KOWALCZYK L., PERALVAREZ-MARIN A., PALACIN M. ET AL. Stabilization of a prokaryotic LAT transporter by random mutagenesis. Journal of General Physiology. 2016;147(4):353-368.
- SEBASTIAN D., SORIANELLO E., SEGALES J., IRAZOKI A., RUIZ-BONILLA V., SALA D. ET AL. Mfn2 deficiency links age-related sarcopenia and impaired autophagy to activation of an adaptive mitophagy pathway. EMBO Journal. 2016.
- CORMERAIS Y., GIULIANO S., LEFLOCH R., FRONT B., DURIVALT J., TAMBUTTE E. ET AL. Genetic disruption of the multifunctional CD98/LAT1 complex demonstrates the key role of essential amino acid transport in the control of mTORC1 and tumor growth. Cancer Research. 2016;76(15):4481-4492.

## A destacar

Nuestra actividad se ha centrado en cuatro líneas de investigación. En primer lugar, hemos profundizado en las bases moleculares de la reabsorción renal de aminoácidos en colaboración con Virginia Nunes (U-730). Hemos identificado un segundo transportador renal asociado (AGT1) a la cadena pesada rBAT (Nagamori et al., PNAS 2016). Como tanto b<sup>0</sup>,+AT/rBAT como AGT1/rBAT transportan cistina, este segundo transportador se erige como candidato a estar mutado en casos de cistinuria.

En segundo lugar, hemos demostrado que la cadena pesada CD98hc, de seis transportadores de aminoácidos, de los cuales dos se relacionan con enfermedades hereditarias raras (y+LAT1/CD98hc y LAT1/CD98hc, lisinuria con intolerancia a proteína y autismo, respectivamente) sostiene la defensa celular contra estrés oxidativo y asegura acceso a aminoácidos esenciales y armoniza el contenido intracelular de aminoácidos básicos y neutros (De la Ballina et al., JBC, 2016; Cormerais et al., Cancer Res, 2016).

En tercer lugar, hemos establecido una estrategia basada en mutagénesis al azar para optimizar la estabilidad de proteínas de membrana para estudios de biología estructural (cristalografía y difracción por rayos X) (Rodríguez-Banqueri et al., General Physiology 2016).

Finalmente, hemos demostrado que el defecto en Mfn2, relacionado con la enfermedad hereditaria rara Charcot-Marie-Tooth, causa sarcopenia relacionada con la edad e inhibe autofagia (Sebastian et al., PNAS 2016).

Actualmente colaboramos con Virginia Nunes U730, Isabel Varela U761 y Rafael Artuch U703 en el estudio del papel de los transportadores de aminoácidos en sordera, cataratas y alteraciones neurológicas hereditarias.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

**Palau Martínez, Francesc**

 Fundación para la  
Investigación y Docencia Sant  
Joan de Déu  
Hospital Sant Joan de Déu  
C/ Santa Rosa, 39-57  
08950 Esplugues de Llobregat

 fpalau@  
sjdhospitalbarcelona.org

 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS  
**Medicina Mitocondrial y Neuromuscular**



### INTEGRANTES

**Contratados:** Domínguez Berzosa, Laura | López López, Dolores | Rodríguez Rivero, Cristina

**Contratados a cargo de proyecto:** Civera Tregón, Azahara

**Adscritos:** Barneo Muñoz, Manuel

## Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- SEVILLA T., LUPO V., MARTINEZ-RUBIO D., SANCHO P., SIVERA R., CHUMILLAS M.I.J. ET AL. Mutations in the MORC2 gene cause axonal Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain*. 2016;139(1):62-72.
- MOLLA B., RIVEIRO F., BOLINCHES-AMOROS A., MUNOZ-LASSO D.C., PALAU F., GONZALEZ-CABO P. Two different pathogenic mechanisms, dying-back axonal neuropathy and pancreatic senescence, are present in the YG8R mouse model of Friedreich's ataxia. *DMM Disease Models and Mechanisms*. 2016;9(6):647-657.
- YUBERO D., BRANDI N., ORMAZABAL A., GARCIA-CAZORLA A., PEREZ-DUENAS B., CAMPISTOL J. ET AL. Targeted next generation sequencing in patients with inborn errors of metabolism. *PLoS ONE*. 2016;11(5).
- LUPO V., GARCIA-GARCIA F., SANCHO P., TELLO C., GARCIA-ROMERO M., VILLARREAL L. ET AL. Assessment of Targeted Next-Generation Sequencing as a Tool for the Diagnosis of Charcot-Marie-Tooth Disease and Hereditary Motor Neuropathy. *Journal of Molecular Diagnostics*. 2016;18(2):225-234.
- PRIETO J., LEON M., PONSODA X., GARCIA-GARCIA F., BORT R., SERNA E. ET AL. Dysfunctional mitochondrial fission impairs cell reprogramming. *Cell Cycle*. 2016;15(23):3240-3250.

## A destacar

Logros más relevantes del Grupo en 2016:

- Descubrimiento de un nuevo gen, MORC2, como causa de neuropatía de Charcot-Marie-Tooth axonal con herencia autosómica dominante, en colaboración con el Grupo 761 del Hospital La Fe (Dr. T. Sevilla y J. Vilchez). Se trata de una forma de enfermedad de inicio en la primera década de la vida con curso progresivo y que muchos pacientes requieren silla de ruedas hacia la vida media. los rasgos adicionales incluyen debilidad de extremidades proximal y asimétrica precoz, sordera y retraso del desarrollo.
- Descripción, en el modelo murino YG8R de la ataxia de Friedreich, de los procesos neurobiológicos y axonales del fenómeno dying-back y de la senescencia celular en el páncreas como mecanismos patogénicos de la enfermedad.
- Aplicación de las técnicas genómicas de secuenciación masiva (NGS) en el diagnóstico genético de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth y, como colaborador con el grupo de 703 de R. Artuch, en enfermedades metabólicas hereditarias.

Entre los proyectos competitivos cabe destacar: (1) Estudio de la fisiopatología de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth mitocondrial y otras axonopatías genéticas financiado por proyectos MINECO, SAF2012-32425 (prórroga 2016) y SAF2015-66625-R (1ª anualidad). (2) Estudio sobre genómica clínica y funcional de trastornos neurogenéticos y del neurodesarrollo que incluye el proyecto NeuroPaisaje, financiado por el CIBERER (ACCI12-2105) y la Fundación Isabel Gemio, y el proyecto GenomicInnova de desarrollo tecnológico en salud (DTS16/00196) financiado por el ISCIII. (3) GenomicScientia – Centre de Ciències Genòmiques en Medicina del Institut de Recerca Sant Joan de Déu, financiado con el proyecto 2015 FEDER/S-21 de Instalación Singular de la Generalitat de Catalunya.

Hemos participado en la edición y redacción del libro 'Ética de la Investigación en Enfermedades Raras'. Ediciones Ergon, Madrid, 2016, por C. Ayuso, R. Dal-Ré y F. Palau. ISBN: 978-84-16270-85-9

Coordinación equipo Orphanet-España <http://www.orpha.net/national/ES-ES/index/inicio/>



INVESTIGADOR PRINCIPAL

**Pallardo Calatayud,  
Federico**

 **Universidad de Valencia**  
Facultad de Medicina  
de Valencia  
Avda. V. Blasco Ibañez, 15  
46010 Valencia

 (+34) 963 864 646

 federico.v.pallardo@uv.es

 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS

**Cáncer Hereditario, Enfermedades Hematológicas  
y Dermatológicas  
Patología Neurosensorial**



INTEGRANTES

**Contratados:** García Giménez, José Luis | González Cabo, Pilar

**Adscritos:** Ibañez Cabellos, José Santiago | Romá Mateo, Carlos | Seco Cervera, Marta

## Principales líneas de investigación

- Fisiopatología de la ataxia de Friedreich.
- Estudio de estrés oxidativo y mecanismos de reparación del ADN en distintos síndromes progeroides y genodermatosis.
- Regulación epigenética en la fisiopatología de las enfermedades raras.

## Publicaciones científicas más relevantes

- MOLLA B., RIVEIRO F., BOLINCHES-AMOROS A., MUNOZ-LASSO D.C., PALAU F., GONZALEZ-CABO P. Two different pathogenic mechanisms, dying-back axonal neuropathy and pancreatic senescence, are present in the YG8R mouse model of Friedreich's ataxia. *DMM Disease Models and Mechanisms*. 2016;9(6):647-657.
- ROMA-MATEO C., RATHTHAGALA M., GENTRY M.S., SANZ P. Assessing the biological activity of the glucan phosphatase laforin. *Methods in Molecular Biology*. 2016; 1447:107-119.
- KLIONSKY DJ, ABDELMOHSEN K, ABE A, ABEDIN MJ, ABELIOVICH H, ACEVEDO AROZENA A ET AL. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition). *Autophagy*. 2016;12(1):1-222.

## A destacar

Entre la actividad científica del grupo de investigación destaca la patente europea “Mass spectrometry-based methods for the detection of circulating histones H3 and H2B in plasma from sepsis or septic shock (ss) patients (EP 16 382 509.4)”, así como la extensión a fase PCT (PCT/EP2016/063935) y transferencia de la patente “Kit and method for the diagnosis/prognosis of idiopathic scoliosis” a la spin-off del CIBER EpiDisease S.L.

En el apartado de financiación y captación de recursos, se han obtenido fondos provenientes de los siguientes programas y convocatorias: VLC-Bioclinic (1 proyecto, 2016), Grupo Español de Estudio del Raquis (1 proyecto, 2016-2017), Plan Nacional I+D+i del Mineco (1 proyecto, 2016-2019), AES 2016 (2 proyectos, 2017-2019), Fundación Ramón Areces (1 proyecto, 2017-2019).

Respecto a la actividad docente se ha seguido impartiendo docencia en la asignatura “Enfermedades raras” en el plan de estudios del grado de medicina y en el Máster de Enfermedades Raras de la Universitat de València, que dirige el Dr. Pallardó. Además se organizó en colaboración con la Escuela Valenciana de Estudios de la Salud y el CIBERER, la 1ª edición del curso on-line “Introducción a las EE. RR: investigación y atención clínica” dirigido a residentes de especialidades médicas del sistema sanitario público valenciano. En el ámbito de la divulgación científica, el Dr. Romá ha publicado el libro “¿Qué sabemos de? La epigenética” (ISBN: 978-84-00-10073-5).

En el marco de la Alianza en investigación traslacional en EE.RR. de la CV el Dr. Pallardó ha coordinado la petición conjunta de fondos FEDER para la adquisición infraestructura para investigación. Recientemente la Conselleria de Sanitat ha confirmado la disponibilidad de dichos fondos (3.000.000 €) para el ejercicio 2017. Así mismo, los días 25 y 26 de febrero de 2016 se organizó el “I Congreso de Investigación Traslacional en EE.RR. de la CV” en la Fac. de Medicina de la UV.



INVESTIGADORA PRINCIPAL

**Pérez González,  
María Belén**

📍 Universidad Autónoma  
de Madrid  
Centro de Biología Molecular  
Severo Ochoa  
Nicolás Cabrera, 1  
Campus de Cantoblanco UAM  
28049 Madrid

☎ (+34) 91 497 45 89  
(+34) 91 196 45 66

✉ bperez@cbm.csic.es

🌐 Web de grupo

PROGRAMAS

**Medicina Metabólica Hereditaria**



## INTEGRANTES

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

**Adscritos:** Alcaide Alonso, Patricia | Belanguer Quintana, Amaya | Castro Reguera, Margarita | Ferrer López, Isaac | Gallego Villar, Lorena | Gámez Abascal, Alejandra | Martínez-Pardo Casanova, Mercedes | Medrano Rodríguez, Celia | Merinero Cortés, Begoña | Oyarzaval Sanz, Alfonso | Pérez-Cerdá Silvestre, Celia | Richard Rodríguez, Eva María | Rodríguez Pombo, Pilar | Ruiz Desviat, Lourdes | Ruiz Sala, Pedro

## Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- JANSSEN J.C., CIRAK S., VAN SCHERPENZEEL M., TIMAL S., REUNERT J., RUST S. ET AL. CCDC115 Deficiency Causes a Disorder of Golgi Homeostasis with Abnormal Protein Glycosylation. American Journal of Human Genetics. 2016;98(2):310-321.
- OYARZABAL A., BRAVO-ALONSO I., SANCHEZ-ARAGO M., REJAS M.T., MERINERO B., GARCIA-CAZORLA A. ET AL. Mitochondrial response to the BCKDK-deficiency: Some clues to understand the positive dietary response in this form of autism. Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease. 2016;1862(4):592-600.
- GALLEGO-VILLAR L., RIVERA-BARAHONA A., CUEVAS-MARTIN C., GUENZEL A., PEREZ B., BARRY M.A. ET AL. In vivo evidence of mitochondrial dysfunction and altered redox homeostasis in a genetic mouse model of propionic acidemia: Implications for the pathophysiology of this disorder. Free Radical Biology and Medicine. 2016; 96:1-12.
- VEGA A.I., MEDRANO C., NAVARRETE R., DESVIAT L.R., MERINERO B., RODRIGUEZ-POMBO P. ET AL. Molecular diagnosis of glycogen storage disease and disorders with overlapping clinical symptoms by massive parallel sequencing. Genetics in Medicine. 2016;18(10):1037-1043.
- YUSTE-CHECA P., BRASIL S., GAMEZ A., UNDERHAUG J., DESVIAT L.R., UGARTE M. ET AL. Pharmacological Chaperoning: A Potential Treatment for PMM2-CDG. Human Mutation. 2016.

## A destacar

La actividad del Centro de Diagnóstico e Investigación de ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS está dirigida mejorar el diagnóstico utilizando tecnologías genómicas de vanguardia así como desarrollar estrategias terapéuticas específicas del mecanismo de acción de las mutaciones identificadas. En cuanto a los avances en el diagnóstico el grupo ha combinado los estudios bioquímicos y celulares adecuados con análisis funcionales de las variantes tanto exónicas como intrónicas identificadas. Además el grupo participa en redes nacionales e internacionales de diagnóstico bioquímico y genético pudiendo agrupar y registrar los pacientes con la misma patología dando validez a los estudios. A nivel genético destacamos el estudio, por primera vez en nuestro país, de pacientes diagnosticados de glucogenosis (GSD) mediante secuenciación masiva. Además del diagnóstico de pacientes con GSD hemos podido detectar mutaciones en otros genes que no causando GSD comparten características fenotípicas comunes (alteraciones hepáticas, cardíacas y/o musculares), lo que resultó en una sospecha diagnóstica inicial errónea. Por otra parte hemos participado activamente en la identificación de un nuevo gen (CCDC115) causante de CDG que hemos demostrado implicado en el tráfico del Golgi. A nivel de investigación terapéutica destacamos los estudios de patofisiología utilizando modelos animales y celulares de enfermedad de acidemia propiónica y deficiencia de BCKDK. En ambos casos los resultados ponen de manifiesto que las terapias dirigidas a evitar el daño oxidativo y recuperar la función y biogénesis mitocondrial podrían ser beneficiosos en combinación con las terapias convencionales actuales. Finalmente, tras el rastreo de un librería de 10000 compuestos hemos descrito una chaperona farmacológica (patente solicitada) que tras superar un análisis estructural y distintos filtros de calidad farmacológica ha demostrado ofrecer un excelente punto de partida para el desarrollo de un tratamiento para la PMM2-CDG.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

**Pérez Jurado, Luis**

 **Universidad Pompeu Fabra**  
Facultad de Ciencias  
Experimentales y de la Salud  
Dr. Aiguader, 88  
08003 Barcelona

 (+34) 93 3160856 / 93 3160821

 [luis.perez@upf.edu](mailto:luis.perez@upf.edu)

 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS

**Medicina Pediátrica y del Desarrollo**



INTEGRANTES

**Contratados:** Cusco Martí, Ivon | Serra Juhé, Clara

**Contratados a cargo de proyecto:** Tatu Boncota, Sorina Daniela

**Adscritos:** Borralleras Fumaña, Cristina | Campuzano Uceda, Victoria | Corominas Castiñeira, Roser | Del Campo Casanelles, Miguel | Flores Peirats, Raquel | Palacios Verdú, María Gabriela | Pérez García, Débora | Reina Castellón, Judith | Rodríguez Santiago, Benjamin

## Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- HOMS A, CODINA-SOLÀ M, RODRÍGUEZ-SANTIAGO B, VILLANUEVA CM, MONK D, CUSCÓ I ET AL. Genetic and epigenetic methylation defects and implication of the ERMN gene in autism spectrum disorders. *Translational psychiatry*. 2016;6(7): e855.
- ZHOU W., MACHIELA M.J., FREEDMAN N.D., ROTHMAN N., MALATS N., DAGNALL C. ET AL. Mosaic loss of chromosome Y is associated with common variation near TCL1A. *Nature Genetics*. 2016;48(5):563-568.
- DAUBER A., MUNOZ-CALVO M.T., BARRIOS V., DOMENE H.M., KLOVERPRIS S., SERRA-JUHE C. ET AL. Mutations in pregnancy-associated plasma protein A2 cause short stature due to low IGF-I availability. *EMBO Molecular Medicine*. 2016.
- CACERES A., ESKO T., PAPPALÀ I., GUTIERREZ A., LOPEZ-ESPINOSA M.-J., LLOP S. ET AL. Ancient haplotypes at the 15q24.2 microdeletion region are linked to brain expression of MAN2C1 and children's intelligence. *PLoS ONE*. 2016;11(6).
- BORRALLERAS C., MATO S., AMEEDÉ T., MATUTE C., MULLE C., PEREZ-JURADO L.A. ET AL. Synaptic plasticity and spatial working memory are impaired in the CD mouse model of Williams-Beuren syndrome. *Molecular Brain*. 2016;9(1).

## A destacar

Hemos conseguido que se estructure el proyecto de enfermedades raras no diagnosticadas del CIBERER (ENoD) y conseguido financiación para su desarrollo en fenotipos neuroconductuales a través de proyecto: Characterization and contribution to genetic diagnosis in a cohort of patients with intellectual disability, autism and/or epilepsy (ER16P08 2016-2018 / 149500 €), el que participan 4 grupos CIBERER y 4 grupos clínicos vinculados. También hemos conseguido financiación ACCI para continuar con el proyecto sobre la búsqueda de marcadores precoces de riesgo tumoral en pacientes con síndromes de inestabilidad cromosómica, coordinando la participación de otros grupos CIBERER y los grupos clínicos vinculados al Programa de Inestabilidad y Cáncer. El estudio está demostrando una utilidad clínica clara para los pacientes.

Otro hito, en colaboración con el CIBEROBN, ha sido la definición de un nuevo cuadro sindrómico debido a deficiencia de PAPP2 y déficit secundario de biodisponibilidad de IGF1. Este trastorno de crecimiento se ha demostrado que responde bien a IGF1 recombinante, y todavía sigue un ensayo clínico observacional en curso que permitirá el reposicionamiento de un fármaco.

Fuimos los huéspedes para la reunión de la Alianza TransNacional de Asesores Genéticos en Barcelona (junio 2016) en la que se establecieron las pautas para definir las competencias de los Asesores Genéticos y establecer modos de evaluación cruzada y reconocimiento. Durante el año 2016, se han defendido un total de tres tesis doctorales de miembros del grupo en la Universitat Pompeu Fabra, todas en relación con nuestra actividad de investigación en enfermedades raras.

INVESTIGADORA PRINCIPAL

**Perona Abellón, Rosario**

PROGRAMAS

**Cáncer Hereditario, Enfermedades Hematológicas y Dermatológicas**

 Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas  
Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols  
C/ Arturo Duperier 4  
28029 Madrid

 (+34) 91 585 44 63

 rperona@iib.uam.es

 [Web de grupo](#)

INTEGRANTES

**Contratados:** Manguan García, Cristina

**Contratados a cargo de proyecto:** Rodríguez Centeno, Javier

**Adscritos:** Sánchez Pérez, Isabel | Sastre Garzón, Leandro

## Principales líneas de investigación

- Aplicación de una terapia de rescate de actividad telomerasa en enfermedades que cursen con defectos en esta actividad. Rutas de señalización activadas en disqueratosis congénita en respuesta a daño en el DNA. Mejora genética de los productos como nanopartículas y vectores de terapia génica para el tratamiento de enfermedades con acortamiento de telómeros.
- Diagnóstico genético de disqueratosis congénita y estudio de longitud de telómeros en pacientes con DC y fibrosis pulmonar idiopática.
- Desarrollo de una terapia basada en el péptido GSE24.2 para el tratamiento de enfermedades que cursan con acortamiento de telómeros, estrés oxidativo e inestabilidad genética.
- Estudio de modelos de fibrosis pulmonar idiopática usando stem cells y ratones nulos para DUSP1.
- Determinación de la actividad del GSE4 en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática.
- Uso del GSE4 para el tratamiento de la ataxia telangiectasia.

## Publicaciones científicas más relevantes

- BARGIELA-IPARRAGUIRRE J., PRADO-MARCHAL L., FERNANDEZ-FUENTE M., GUTIERREZ-GONZALEZ A., MORENO-RUBIO J., MUNOZ-FERNANDEZ M. ET AL. CHK1 expression in Gastric Cancer is modulated by p53 and RB1/E2F1: Implications in chemo/radiotherapy response. Scientific Reports. 2016;6.
- RODRIGUEZ-CENTENO J., SASTRE L. Biological activity of the alternative promoters of the Dictyostelium discoideum adenylyl cyclase a gene. PLoS ONE. 2016;11(2).
- STELLA-ASCARIZ N., MONTEJANO R., PINTADO-BERNINCHES L., MONGE S., BERNARDINO J.I., PEREZ-VALERO I. ET AL. Differential effects of Tenofovir, Abacavir, Emtricitabine and Darunavir on telomerase activity in vitro. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 2016.

## A destacar

### PROYECTOS:

- Blood Biomarker-based Diagnostic Tools for Early Stage Alzheimer's Disease (BBDiag).
- Proyecto ITN 721281. Becario Marie Curie.  
Inv. Principal Genhua-Pan UK.  
Establecimiento de un modelo animal en el cual con el tratamiento de nanopartículas cargadas con el GSE4, hemos logrado con éxito revertir la fibrosis pulmonar idiopática en protocolos preventivos y curativos.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

**Posada de la Paz, Manuel**

 Instituto de Salud Carlos III  
Instituto de Investigación en  
Enfermedades Raras  
Monforte de Lemos, 5  
28029 Madrid

 (+34) 918222044 /680457649

 mposada@isciii.es

 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS

**Medicina Pediátrica y del Desarrollo**



INTEGRANTES

**Contratados:** López Martín, Estrella

**Adscritos:** Abaitua Borda, Ignacio | Alonso Ferreira, Verónica | Hens Pérez, Manuel | Morales Piga, Antonio | Villaverde Hueso, Ana

## Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- GARCIA-PEREZ J., MORALES-PIGA A., GOMEZ-BARROSO D., TAMAYO-URIA I., PARDO ROMAGUERA E., FERNANDEZ-NAVARRO P. ET AL. Risk of neuroblastoma and residential proximity to industrial and urban sites: A case-control study. *Environment International*. 2016;92-93:269-275.
- GAINOTTI S., TURNER C., WOODS S., KOLE A., McCORMACK P., LOCHMULLER H. ET AL. Improving the informed consent process in international collaborative rare disease research: Effective consent for effective research. *European Journal of Human Genetics*. 2016;24(9):1248-1254.
- HANSSON M.G., LOCHMULLER H., RIESS O., SCHAEFER F., ORTH M., RUBINSTEIN Y. ET AL. The risk of re-identification versus the need to identify individuals in rare disease research. *European Journal of Human Genetics*. 2016;24(11):1553-1558.
- GARCIA-PEREZ J., MORALES-PIGA A., GOMEZ-BARROSO D., TAMAYO-URIA I., PARDO ROMAGUERA E., LOPEZ-ABENTE G. ET AL. Residential proximity to environmental pollution sources and risk of rare tumors in children. *Environmental Research*. 2016; 151:265-274.
- SANCHEZ-DIAZ G., ARIAS-MERINO G., VILLAVARDE-HUESO A., MORALES-PIGA A., ABAITUA-BORDA I., HENS M. ET AL. Monitoring Huntington's Disease Mortality across a 30-Year Period: Geographic and Temporal Patterns. *Neuroepidemiology*. 2016;155-163.

## A destacar

El Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) está implicado en tres proyectos nacionales (FIS) y tres europeos (RareBestPractices; RD-CONNECT y ASDEU, siendo el IP en Europa en este último).

RareBestPractices ha finalizado con objetivos cumplidos: Un repositorio de guías de práctica clínica (GPC); una metodología de evaluación de GPC siguiendo el método GRADE y probado sobre dos enfermedades raras; una nueva revista de acceso libre sobre enfermedades raras y un sistema de formación sobre evaluación y desarrollo de GPC.

El IIER está subiendo exomas correspondientes a casos sin diagnóstico a la plataforma RD-CONNECT, cuyo servidor está localizado en el CNAG. Además, los fenotipos correspondientes a estos casos se están subiendo a Phenotips y Phenome Central.

ASDEU está desarrollando estudios de prevalencia en el País Vasco e Islas Baleares, así como en otros 10 países europeos.

El IP del grupo es el actual Presidente de la "International Conference of Rare Diseases and Orphan Drugs (ICORD)" y también pertenece en calidad de experto independiente al Grupo de Expertos de Enfermedades Raras de la Comisión (CEGRD) y al grupo asesor de la plataforma europea de registros del JRC, EC.

Como experto, ha contribuido a la recomendación del CEGRD sobre el "apoyo e incorporación de las enfermedades raras en servicios y políticas sociales" y ha asesorado al JRC sobre acciones relacionadas con la implantación de registros en el contexto de las Redes Europeas de Referencia.

El grupo se ha anexionado a la Red Internacional de Casos sin Diagnósticos (UDN-I), programa relacionado con el llevado a cabo en el ISCIII, SpainUDP.

Se ha participado en la traducción de Phenotips al español permitiendo que se puedan introducir datos fenotípicos en dicho idioma en esta plataforma, imprescindible para poder establecer la relación genotipo-fenotipo de casos complejos y facilitar la compartición de los datos.



INVESTIGADORA PRINCIPAL  
**Pujol Onofre, Aurora**

 **Fundación IDIBELL**  
Hospital Durán y Reynals  
3a planta  
Gran Vía de l'Hospitalet, 199  
08908 Hospitalet de Llobregat

 (+34) 93 260 71 37

 apujol@idibell.cat

 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS  
**Medicina Metabólica Hereditaria**



INTEGRANTES

**Contratados:** Launay, Nathalie | Ruiz Sales, Montserrat

**Adscritos:** Fourcade Guillou, Stephane | Grau Guijarro, Laia | Guilera Zapater, Cristina | Martínez García, Juan José | Ranea Robles, Pablo | Schluter Martín, Agatha

## Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- LAUNAY N., RUIZ M., GRAU L., ORTEGA F.J., ILIEVA E.V., MARTINEZ J.J. ET AL. Tauroursodeoxycholic bile acid arrests axonal degeneration by inhibiting the unfolded protein response in X-linked adrenoleukodystrophy. *Acta Neuropathologica*. 2016:1-19.
- SOEHN A.S., RATTAY T.W., BECK-WODL S., SCHAFERHOFF K., MONK D., DOBLER-NEUMANN M. ET AL. Uniparental disomy of chromosome 16 unmasks recessive mutations of FA2H /SPG35 in 4 families. *Neurology*. 2016;87(2):186-191.
- WEBSTER R., CHO M.T., RETTERER K., MILLAN F., NOWAK C., DOUGLAS J. ET AL. De novo loss of function mutations in KIAA2022 are associated with epilepsy and neurodevelopmental delay in females. *Clinical Genetics*. 2016.
- PÀMPOLS T, RAMOS FJ, LAPUNZINA P, GOZALO-SALELLAS I, PÉREZ-JURADO LA, PUJOL A. A view on clinical genetics and genomics in Spain: of challenges and opportunities. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2016;4(4):376-91.
- KLIONSKY DJ, ABDELMOHSEN K, ABE A, ABEDIN MJ, ABELIOVICH H, ACEVEDO AROZENA A ET AL. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition). *Autophagy*. 2016;12(1):1-222.

## A destacar

En 2016 hemos logrado:

- Investigación translacional: i) incrementar el conocimiento sobre las bases moleculares y fisiopatogénesis de la X-ALD; ii) identificar nuevas dianas terapéuticas como el sistema UPR; iii) identificar fármacos capaces de revertir la degeneración axonal en el ratón, como el TUDCA, cuyo reposicionamiento hemos patentado y iv) la designación de medicamento huérfano para el temsirolimus, un activador de autofagia, en X-ALD (con U721). Este trabajo publicado en *Acta Neuropathologica* en 2015 recibió el Premio Nacional de Investigación del Colegio de Médicos de Córdoba/CaixaBank en 2016. La importancia de la autofagia en medicina ha quedado subrayada por la concesión del Premio Nobel al Dr. Ohsumi en 2016.
- Ensayos clínicos: i) hemos finalizado el tratamiento con biotina en los pacientes AMN españoles incluidos en un ensayo clínico doble ciego internacional multicéntrico fase II (promovido por Medday Pharmaceuticals); ii) hemos incluido nuevos pacientes en nuestro estudio multicéntrico en fase II con pioglitazona, financiado por el ISCIII.
- Diagnóstico: hemos finalizado el proyecto intramural ACCI-2014 (con U703 y U711), dirigido al diagnóstico e identificación de nuevos genes implicados en leucodistrofias y paraparesias espásticas. Las validaciones funcionales in vitro y pez cebra están en curso. Seguimos con el estudio de exomas, en colaboración con A. Macaya (GCV-9). A nivel internacional, hemos iniciado una colaboración con el Prof. L. Schoels (Tübingen, Alemania) con una publicación en la revista *Neurology*.
- Colaboraciones CIBERER: Conjuntamente con otros 4 grupos Ciberer, hemos publicado un artículo de revisión en *Molecular Genetics and Genomic Medicine* y una guía clínica. Como miembros SEFALer, seguimos realizando servicios de fenotipado de trastornos locomotores y de coordinación neuromuscular a los grupos que lo han requerido.



INVESTIGADORA PRINCIPAL  
**Ribes, Antonia**

 Hospital Clínico y Provincial  
de Barcelona  
Instituto de Bioquímica Clínica  
Mejía Lequerica, s/n  
Edificio Helios III, planta baja  
08028 Barcelona

 (+34) 932279340 / 932275672

 aribes@clinic.cat

 Web de grupo

PROGRAMAS  
**Medicina Metabólica Hereditaria**



## INTEGRANTES

**Contratados:** Matalonga Borrel, Lesley | Texido Vijuela, Laura | Tort Escalé, Frederic

**Adscritos:** Briones Godino, María Paz | Coll Rosell, María José | Ferrer Cortés, Xenia | Giros Blasco, María Luisa | Gort Mas, Laura | Pampols Ros, Teresa

## Principales líneas de investigación

El objetivo estratégico de nuestro grupo consiste en investigar las bases bioquímicas y genéticas, así como los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades metabólicas hereditarias, con el fin de desarrollar nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas.

LÍNEA 1.- Identificación de genes responsables de trastornos Mendelianos en pacientes preseleccionados en base a sus características clínicas y bioquímicas; dentro de esta línea hemos utilizado la secuenciación del exoma celular y otras herramientas NGS para identificar genes en pacientes con trastornos de la cadena respiratoria mitocondrial, acidurias orgánicas y trastornos congénitos de la glicosilación (CDG). Recientemente, nuestro grupo se ha centrado en la identificación de genes implicados en la biosíntesis y transporte de cofactores del metabolismo energético mitocondrial (ácido lipoico, tiamina, CoQ10, riboflavina y clusters de sulfuro de hierro), así como en la aciduria 3-metilglutacónica. Nuestro objetivo consiste en identificar nuevos defectos genéticos para generar conocimiento que pueda ser implementado al diagnóstico. Por otro lado, nos interesa no sólo la identificación de nuevos genes, sino también el conocimiento fisiopatológico de la vía metabólica y, en consecuencia, de la enfermedad.

LÍNEA 2.- Aproximaciones terapéuticas in vitro. Esta línea de investigación implica la utilización de bibliotecas químicas y peptídicas en base a una selección de mutaciones causantes de enfermedad, previamente identificadas por nuestro grupo, en una amplia variedad de enfermedades. Estos estudios se realizan en fibroblastos, células IPS y cultivos neuronales derivados de las células IPS. En los casos necesarios se procede a los estudios preclínicos.

## Publicaciones científicas más relevantes

- ORTIGOZA-ESCOBAR J.D., MOLERO-LUIS M., ARIAS A., OYARZABAL A., DARIN N., SERRANO M. ET AL. Free-thiamine is a potential biomarker of Thiamine transporter-2 deficiency: A treatable cause of Leigh syndrome. *Brain*. 2016;139(1):31-38.
- TORT F., UGARTEBURU O., TORRES M.A., GARCIA-VILLORIA J., GIROS M., RUIZ A. ET AL. Lysine restriction and pyridoxal phosphate administration in a NADK2 patient. *Pediatrics*. 2016;138(5).
- PEREZ-CERDA C., GIROS M.L., SERRANO M., ECAY M.J., GORT L., PEREZ DUENAS B. ET AL. A Population-Based Study on Congenital Disorders of Protein N- and Combined with O-Glycosylation Experience in Clinical and Genetic Diagnosis. *Journal of Pediatrics*. 2016.
- MACIAS-VIDAL J., GUERRERO-HERNANDEZ M., ESTANYOL J.M., AGUADO C., KNECHT E., COLL M.J. ET AL. Identification of lysosomal Npc1-binding proteins: Cathepsin D activity is regulated by NPC1. *Proteomics*. 2016;16(1):150-158.
- FERRER-CORTES X., NARBONA J., BUJAN N., MATALONGA L., DEL TORO M., ARRANZ J.A. ET AL. A leaky splicing mutation in NFU1 is associated with a particular biochemical phenotype. Consequences for the diagnosis. *Mitochondrion*. 2016; 26:72-80.

## A destacar

En 2016 los logros más destacables de nuestro grupo han sido: 1) introducción de la lipidómica en el estudio de la fisiopatología relacionada con la aciduria 3-metilglutacónica. Se han estudiado, mediante UPLC-MS/MS, pacientes con mutaciones en TAZ, SERAC1, DNAJC19 y un paciente con mutaciones en TIMM50 cuyo perfil lipídico no había sido descrito previamente. Los resultados muestran una alteración en TIMM50 muy similar a los pacientes TAZ, SERAC1 y DNAJC19, sugiriendo que la alteración del metabolismo de los fosfolípidos mitocondriales puede ser un factor clave para determinar la fisiopatología de estas enfermedades. 2) Entre los estudios del exoma celular cabe destacar el hallazgo de un paciente con trastornos de la glicosilación de las proteínas (CDG) asociado a un nuevo gen TRAPC11. Este estudio se ha publicado en *Human Mutation* en 2017. Dentro de esta línea, el hallazgo de un paciente con mutaciones en NADK2 (segundo paciente de la literatura) nos ha permitido especular y confirmar el beneficio del tratamiento con piridoxal-fosfato; publicado en *Pediatrics*, 2016, 1er decil. 3) En la línea de búsqueda de tratamientos hemos de mencionar la confirmación de la acción chaperona para la aciduria glutárica tipo I de un compuesto de reposicionamiento, así como el mecanismo de acción a través de mTOR de otro compuesto que favorece la autofagia y la exocitosis lisosomal. 4) En 2016 se han obtenido 3 proyectos: 1 proyecto FIS para proseguir una línea de investigación centrada en la identificación y caracterización de nuevos defectos del metabolismo energético mitocondrial, con especial interés en la aciduria 3-metilglutacónica, 1 proyecto europeo para la secuenciación del exoma celular y 1 proyecto intramural CIBERER dentro de las líneas anteriores. 5) Se han leído 3 tesis doctorales correspondientes a Judit Garcia-Villoria, Sonia Pajares y Leslie Matalonga.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

**Rodríguez de Córdoba,  
Santiago**

 Estatal Consejo Superior de  
Investigaciones Científicas  
Centro de Investigaciones  
Biológicas.  
Ramiro de Maeztu, 9  
28040 Madrid

 (+34) 91 837 31 12 x4432/3

 srdecordoba@cib.csic.es

 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS  
**Medicina Genética**



INTEGRANTES

**Contratados:** Nogales González, Nuria (sustitución por baja) | Pinto García, Sheila | Ruiz Sánchez, Ángela Olimpia

**Adscritos:** García Fernández, Jesús María | Juana López, Lucía | Subías Hidalgo, Marta | Tortajada Alonso, Agustín

## Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- DE CORDOBA S.R. Complement genetics and susceptibility to inflammatory disease. Lessons from genotype-phenotype correlations. Immunobiology. 2016.
- RECALDE S, TORTAJADA A, SUBIAS M, ANTER J, BLASCO M, MARANTA R ET AL. Molecular Basis of Factor H R1210C Association with Ocular and Renal Diseases. Journal of the American Society of Nephrology: JASN. 2016;27(5):1305-11.
- GOODSHIP T.H.J., COOK H.T., FAKHOURI F., FERVENZA F.C., FREMEAUX-BACCHI V., KAVANAGH D. ET AL. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: Conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. Kidney International. 2016.
- XIAO X., GHOSSEIN C., TORTAJADA A., ZHANG Y., MEYER N., JONES M. ET AL. Familial C3 glomerulonephritis caused by a novel CFHR5-CFHR2 fusion gene. Molecular Immunology. 2016; 77:89-96.
- BLOM A.M., CORVILLO F., MAGDA M., STASILOJC G., NOZAL P., PEREZ-VALDIVIA M.A. ET AL. Testing the Activity of Complement Convertases in Serum/Plasma for Diagnosis of C4NeF-Mediated C3 Glomerulonephritis. Journal of Clinical Immunology. 2016;1-11.

## A destacar

La actividad investigadora y traslacional del grupo se centra en el estudio de ERs relacionadas con alteraciones del sistema del complemento como el síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa), las glomerulopatías C3 (C3G) o la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). Nuestras contribuciones durante 2016 han continuado generando conocimiento de sus mecanismos patogénicos, mediante la caracterización funcional de variantes genéticas patogénicas y el desarrollo de modelos animales. Hemos contribuido a aspectos formativos en este área generando revisiones y guías clínicas donde hemos aportado nuestra opinión en relación al diagnóstico molecular de estas patologías y destacado la importancia que la desregulación del complemento tiene en los mecanismos patogénicos de estas enfermedades raras y como este conocimiento tiene repercusiones importantes en enfermedades más prevalentes como la degeneración macular asociada a la edad o la Nefropatía IgA. En este sentido, el grupo ha impartido numerosas charlas formativas o seminarios a diversos colectivos clínicos (nacionales e internacionales), resaltando la importancia de los avances en el área del complemento y mostrando su utilidad en la práctica clínica. Durante 2016 hemos continuado desarrollando estrategias diagnósticas, mejorando los métodos para la detección de CNV en genes de complemento y nuestros paneles NGS para el cribado de mutaciones. También hemos desarrollado una batería de anticuerpos monoclonales para la identificación de marcadores biológicos asociados al desarrollo de la enfermedad y como punto de partida para desarrollar inhibidores del complemento con interés terapéutico. Nuestro grupo es un referente internacional en la fisiopatología del complemento y un valor estratégico dentro del SNS. Desarrollamos una intensa actividad traslacional en el entorno de especialidades médicas como nefrología, oftalmología y hematología, proporcionando a numerosos pacientes (más de 125 durante 2016) un diagnóstico molecular y funcional del complemento, a menudo con recomendaciones específicas relativas a su manejo y tratamiento. También de interés estratégico es el registro de pacientes con patología renal que hemos puesto en marcha tutelados y apoyados por CIBERER.



INVESTIGADOR PRINCIPAL  
**Rubio Zamora, Vicente**

📍 Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas  
Instituto de Biomédicina de Valencia  
Jaume Roig, 11  
46010 Valencia

☎ (+34) 96 339 17 74

✉ rubio@ibv.csic.es

🌐 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS  
**Medicina Metabólica Hereditaria**



INTEGRANTES

**Contratados:** Gougéard, Nadine | Marco Marín, Clara

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

## Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- SANCHO-VAELLO E., MARCO-MARIN C., GOUGEARD N., FERNANDEZ-MURGA L., RUFENACHT V., MUSTEDANAGIC M. ET AL. Understanding N-Acetyl-L-Glutamate Synthase Deficiency: Mutational Spectrum, Impact of Clinical Mutations on Enzyme Functionality, and Structural Considerations. *Human Mutation*. 2016.
- PANZA E., ESCAMILLA-HONRUBIA J.M., MARCO-MARIN C., GOUGEARD N., DE MICHELE G., MORRA V.B. ET AL. ALDH18A1 gene mutations cause dominant spastic paraplegia SPG9: loss of function effect and plausibility of a dominant negative mechanism. *Brain : a journal of neurology*. 2016;139.
- MAIQUES E., QUILES-PUCHALT N., DONDERIS J., CIGES-TOMAS J.R., ALITE C., BOWRING J.Z. ET AL. Another look at the mechanism involving trimeric dUTPases in *Staphylococcus aureus* pathogenicity island induction involves novel players in the party. *Nucleic Acids Research*. 2016;44(11):5457-5469.
- VELIKOVA N., FULLE S., MANSO A.S., MECHKARSKA M., FINN P., CONLON J.M. ET AL. Putative histidine kinase inhibitors with antibacterial effect against multi-drug resistant clinical isolates identified by in vitro and in silico screens. *Scientific Reports*. 2016;6.
- PALANCA C., RUBIO V. Structure of AmtR, the global nitrogen regulator of *Corynebacterium glutamicum*, in free and DNA-bound forms. *FEBS Journal*. 2016;283(6):1039-1059.

## A destacar

En 2016 renovamos el Proyecto PrometeoII2014/029 (Generalitat Valenciana) “Genes, Proteínas y Rutas de señalización en Enfermedades Raras” que incluye a V.Rubio y A.Marina, y se nos han adjudicado dos proyectos de acceso continuado a sincrotrones (Diamond, UK; y ALBA, Barcelona) y otro proyecto del Plan Estatal (IP A.Marina) a ejecutar en 2017-2019. Hemos continuado la ejecución de nuestros dos proyectos del Plan Estatal (IPs, V.Rubio y A.Marina) y del contrato con Interquim SA (Grupo Ferrer) para mejora diagnóstica de la hipolactasia. Entre nuestros resultados destacan la descripción de herencia dominante del déficit de pirroli-5-carboxilato sintetasa con paraplejia espástica complicada, ya reflejado en OMIM \*138250 y #601162; el espectro mutacional y relaciones estructura-función del déficit de N-acetilglutamato sintasa; y nuestros avances en nuevos antibacterianos contra patógenos importantes en fibrosis quística y en la caracterización de nuevas dianas para ellos. La traslación al mundo sanitario incluye: publicación en 2016 del capítulo de J.Häberle y V.Rubio “Disorders of the Urea Cycle and Related Enzymes” en el libro de cabecera del profesional médico-metabólico, “Inborn Metabolic Diseases.Diagnosis and Treatment” (Saudubray et al., eds); participación en la actualización de la European Guideline on Urea Cycle Disorders (Orphanet J Rare Dis 2012;7:32), a completar en 2017; fuerte presencia invitada en el Congreso SSIEM 2016 de Roma, donde V.Rubio dio el “update” sobre Inborn Errors of Proline Metabolism y fue ponente del Simposio Satélite “Expert Viewpoints” sobre acidemias orgánicas; participación invitada en III Reunión Post-SSIEM (Madrid) para trasladar las conclusiones del Congreso SSIEM a los profesionales metabólicos españoles; participación en Congreso Enfermedades Raras Comunitat Valenciana: y seminario en la Universidad de Bologna (Italia) sobre deficiencia de P5CS.Hito clave de impacto social, nuestro papel en lanzar la Alianza para la Investigación en Enfermedades Raras de la Comunidad Valenciana (Premio FEDER, Marzo 2017), formando V.Rubio parte de su Comité Científico.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

**Ruiz Pérez, Víctor Luis**

 Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas  
Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols  
C/ Arturo Duperier 4  
28029 Madrid

 (+34) 91 585 43 87

 vlruiz@iib.uam.es

 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS

**Medicina Pediátrica y del Desarrollo**

INTEGRANTES

**Contratados:** Estañ Omaña, María Cristina

## Principales líneas de investigación

- Análisis molecular y mecanismos fisiopatológicos del síndrome de Ellis-van Creveld y Weyer's acrodental disostosis.
- Análisis molecular de casos con osteogénesis imperfecta autosómica recesiva y autosómica dominante.
- Identificación y caracterización de nuevos genes responsables de síndromes pediátricos.

## Publicaciones científicas más relevantes

- CAPARROS-MARTIN JA, AGLAN MS, TEMTAMY S, OTAIFY GA, VALENCIA M, NEVADO J ET AL. Molecular spectrum and differential diagnosis in patients referred with sporadic or autosomal recessive osteogenesis imperfecta. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2016;5(1):28-39.

## A destacar

Osteogénesis imperfecta (OI) es una enfermedad cuya prevalencia se encuentra alrededor de 6-7/100.000. Aunque la mayoría de casos tienen herencia dominante y portan mutaciones en COL1A1/2, recientemente ha habido una explosión en el número de genes causantes de formas tanto recesivas como dominantes de esta enfermedad. Nuestro grupo, junto con U753 y grupos internacionales, ha contribuido en años anteriores a expandir las bases moleculares de OI, habiendo identificado dos nuevos genes responsables de esta enfermedad (SP7 y BMP1). En 2016, hemos querido ayudar en la clínica analizando qué genes están mutados en pacientes OI descendientes de padres no afectados. Mediante NGS estudiamos 20 pacientes, hijos de padres no relacionados, y 22 casos en los que existía consanguinidad parental. Los casos no-consanguíneos presentaron mutaciones de novo en COL1A1/2, excepto 4 pacientes con variantes en IFITM5 y WNT1 y un heterocigoto compuesto en el gen recesivo SERPINF1. Por el contrario, los casos consanguíneos mostraron en su mayoría variantes patogénicas en genes recesivos (CRTAP, FKBP10, LEPRE1, PLOD2, PPIB, SERPINF1, TEMEM38B y WNT1). En dos casos consanguíneos encontramos mutaciones de novo en COL1A1 indicando que en familias consanguíneas no pueden excluirse alteraciones en COL1A1/2. Asimismo, realizamos análisis de exoma completo en pacientes negativos para los loci de OI conocidos e identificamos mutaciones en dos genes de insensibilidad congénita al dolor, NTRK1 y SCN9A, y en el gen del síndrome Fanconi-Bickel SLC2A2. Consecuentemente, estas patologías deben formar parte del diagnóstico diferencial de OI. En 2016 hemos comenzado un nuevo proyecto financiado por MINECO para caracterizar procesos moleculares implicados en enfermedades esqueléticas (SAF2016-75434-R) y con la Fundación AHUCE (Asociación huesos de cristal, España) hemos iniciado el análisis mutacional de pacientes españoles con OI sin diagnóstico. Finalmente, hemos colaborado con U753 en estudios de pacientes con hipofosfatasa, una enfermedad que solapa fenotípicamente con OI.



INVESTIGADOR PRINCIPAL  
**Salido, Eduardo**

📍 Fundación Canaria de  
Investigación Sanitaria  
(FUNCANIS)  
Hospital Univ. de Canarias  
Ofra, s/n. La Cuesta  
38820 La Laguna

☎ (+34) 922 67 97 31

✉ esalido@ull.es

🌐 Web de grupo

PROGRAMAS  
**Medicina Metabólica Hereditaria**



#### INTEGRANTES

**Contratados:** Rodríguez Rodríguez, Bárbara

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

## Principales líneas de investigación

- Trastornos congénitos del metabolismo.
- Enfermedades renales hereditarias.

## Publicaciones científicas más relevantes

- ZAPATA-LINARES N., RODRIGUEZ S., SALIDO E., ABIZANDA G., IGLESIAS E., PROSPER F. ET AL. Generation and characterization of human iPSC lines derived from a Primary Hyperoxaluria Type I patient with p. I244T mutation. *Stem Cell Research*. 2016;16(1):116-119.
- DUTTA C., AVITAHN-CURTIS N., PURSELL N., LARSSON COHEN M., HOLMES B., DIWANJI R. ET AL. Inhibition of glycolate oxidase with dicer-substrate siRNA reduces calcium oxalate deposition in a mouse model of primary hyperoxaluria type 1. *Molecular Therapy*. 2016;24(4):770-778.
- MARTIN-HIGUERAS C., LUIS-LIMA S., SALIDO E. Glycolate Oxidase Is a Safe and Efficient Target for Substrate Reduction Therapy in a Mouse Model of Primary Hyperoxaluria Type I. *Molecular Therapy*. 2016.
- LUIS-LIMA S., RODRIGUEZ-RODRIGUEZ A.E., MARTIN-HIGUERAS C., SIERRA-RAMOS C., CARRARA F., ARNAU M.R. ET AL. Iohexol plasma clearance, a simple and reliable method to measure renal function in conscious mice. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*. 2016;1-8.
- MESA-TORRES N., CALVO A.C., OPPICI E., TITELBAUM N., MONTIOLI R., MIRANDA-VIZUETE A. ET AL. *Caenorhabditis elegans* AGXT-1 is a mitochondrial and temperature-adapted ortholog of peroxisomal human AGT1: New insights into between-species divergence in glyoxylate metabolism. *Biochimica et Biophysica Acta - Proteins and Proteomics*. 2016.

## A destacar

Prueba de concepto en la estrategia de reducción de sustrato como modalidad terapéutica en hiperoxaluria. Probamos que la inhibición de glicolato oxidasa mediante siRNA o pequeñas moléculas tiene efecto positivo en la enfermedad. Sobre estas investigaciones preclínicas se han fundamentado dos ensayos clínicos actualmente en marcha.

Proyecto transeuropeo ERAdicatPH (Understanding primary hyperoxaluria type 1 towards the development of innovative therapeutic strategies).

Colaboración con Glaxo para el screening de pequeñas moléculas inhibidoras de glicolato oxidasa para la reducción de sustrato en hiperoxaluria primaria (GSK fastrack award). Lanzamiento de Orfan biotech (spin-off).

Actividad clínica de diagnóstico y seguimiento de pacientes de hiperoxaluria primaria.



INVESTIGADOR PRINCIPAL  
**Sanz, Pascual**

📍 Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas  
Instituto de Biomédicina de Valencia  
Jaume Roig, 11  
46010 Valencia

☎ (+34) 96 339 17 60

🌐 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS  
**Medicina Genética**



## INTEGRANTES

**Contratados:** Heredia Pérez, Miguel

**Adscritos:** Muñoz Ballester, Carmen | Pérez Jiménez, Eva | Rubio Villena, Carla | Sánchez Martín, Pablo

## Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- BERTHIER A., PAYA M., GARCIA-CABRERO A.M., BALLESTER M.I., HEREDIA M., SERRATOSA J.M. ET AL. Pharmacological Interventions to Ameliorate Neuropathological Symptoms in a Mouse Model of Lafora Disease. *Molecular Neurobiology*. 2016;53(2):1296-1309.
- LOPEZ-GONZALEZ I., VIANA R., SANZ P., FERRER I.. Inflammation in Lafora Disease: Evolution with Disease Progression in Laforin and Malin Knock-out Mouse Models. *Molecular Neurobiology*. 2016;:1-12.
- MUNOZ-BALLESTER C., BERTHIER A., VIANA R., SANZ P.. Homeostasis of the astrocytic glutamate transporter GLT-1 is altered in mouse models of Lafora disease. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. 2016;1862(6):1074-1083.
- OLIGSCHLAEGER Y., MIGLIANICO M., DAHLMANS V., RUBIO-VILLENA C., CHANDA D., GARCIA-GIMENO M.A. ET AL. The interaction between AMPK $\beta$ 2 and the PP1-targeting subunit R6 is dynamically regulated by intracellular glycogen content. *Biochemical Journal*. 2016;473(7):937-947.

## A destacar

- Hemos tratado ratones modelo de la enfermedad de Lafora deficientes en malina con diferentes compuestos con el fin de comprobar si mejoraban sus síntomas neurológicos. Nuestros resultados indican el tratamiento con 4-fenilbutirato (una chaperona química) o con metformina (un activador de la ruta AMPK) mejoraron notablemente los parámetros neurológicos de los ratones KO-malina. Estos resultados indican la posible utilidad de estos compuestos para frenar el desarrollo de la enfermedad (Berthier et al., 2016, *Mol. Neurobiol*, 53: 1296-1309). Como resultado de estos hallazgos hemos solicitado a la agencia europea del medicamento (EMA) la designación de medicamento huérfano para la metformina en el tratamiento de la enfermedad de Láfora.
- Se ha demostrado en cultivos primarios de astrocitos que la toma de glutamato está disminuida en modelos murinos de enfermedad de Lafora. Esta disminución es debida a cambios en la homeostasis del transportador de glutamato GLT-1/EAAT2. También hemos observado que el complejo laforina-malina altera el patrón normal de ubiquitinación de GLT-1/EAAT2, lo que podría afectar a su reciclado intracelular. Estos resultados indican que los astrocitos modelo de enfermedad tiene una capacidad disminuida para captar glutamato, por lo que este neurotransmisor existirá durante más tiempo en la hendidura sináptica, provocando fenómenos de excitotoxicidad (Muñoz-Ballester et al., 2016, *BBA Molecular Basis of Disease* 1862: 1074-1083).
- El grupo participa activamente en el Proyecto del National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS-NIH/USA), P01NS097197, titulado “Lafora Epilepsy – Basic mechanisms to therapy”, concedido recientemente (Jun2016-Jun2021). El coordinador del Proyecto es el Dr. Matthew Gentry, Univ. Kentucky, USA.
- El grupo ha sido co-autor de la patente PCT/ES2016/070868 sobre compuestos activadores de la proteína AMPK para su uso en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.
- Hemos participado en la organización de la Jornada de la Asociación Valenciana de Enfermedad de Huntington (AVAEH) en noviembre 2016.



INVESTIGADORA PRINCIPAL

**Satrústegui Gil Delgado,  
Jorgina**

 Universidad Autónoma de Madrid  
Centro de Biología Molecular Severo Ochoa  
Nicolás Cabrera, 1  
Campus de Cantoblanco UAM  
28049 Madrid

 (+34) 91 196 46 21

 jsatrustegui@cbm.csic.es

 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS

**Medicina Mitocondrial y Neuromuscular**



INTEGRANTES

**Contratados:** Contreras Balsa, Laura

**Adscritos:** De Arco Martínez, Araceli | Pardo Merino, Beatriz

## Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- LLORENTE-FOLCH I., RUEDA C.B., PEREZ-LIEBANA I., SATRUSTEGUI J., PARDO B.. L-lactate-mediated neuroprotection against glutamate- induced excitotoxicity requires ARALAR/AGC1. Journal of Neuroscience. 2016;36(16):4443-4456.
- DEL ARCO A., CONTRERAS L., PARDO B., SATRUSTEGUI J.. Calcium regulation of mitochondrial carriers. Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research. 2016.
- RUEDA CB, LLORENTE-FOLCH I, TRABA J, AMIGO I, GONZALEZ-SANCHEZ P, CONTRERAS L ET AL. Glutamate excitotoxicity and Ca(2+)-regulation of respiration: Role of the Ca(2+) activated mitochondrial transporters (CaMCs).Biochimica et biophysica acta. 2016;1857(8):1158-66.
- PÉREZ-CAÑAMÁS A, BENVENÙ S, RUEDA CB, RÁBANO A, SATRÚSTEGUI J, LEDESMA MD. Sphingomyelin-induced inhibition of the plasma membrane calcium ATPase causes neurodegeneration in type A Niemann-Pick disease.Molecular psychiatry. 2016.
- CONTRERAS L, RAMIREZ L, DU J, HURLEY JB, SATRÚSTEGUI J, DE LA VILLA P. Deficient glucose and glutamine metabolism in Aralar/AGC1/Slc25a12 knockout mice contributes to altered visual function.Molecular vision. 2016; 22:1198-1212.

## A destacar

Se ha avanzado en la comprensión de la excitotoxicidad del glutamato y el papel de Aralar/AGC1 y la lanzadera de aspartato-malato (MAS) en permitir los efectos protectores del lactato (Llorente-Folch et al, J Neurosci; Rueda et al BBA), y de las funciones de otros transportadores mitocondriales regulados por calcio (del Arco et al, BBA). Se ha investigado también la función de Aralar/AGC1 en retina encontrando que ratones carentes de la proteína presentan en ERG un descenso en la amplitud de respuesta del 50% en la actividad evocada por luz de retinas adaptadas a la oscuridad (Contreras et al, Mol Vision). Este defecto tiene su origen en los fotorreceptores, aunque el tipo de respuesta a dos destellos aplicados en sucesión rápida indica también una alteración en la transmisión sináptica consistente con un desequilibrio del glutamato y un déficit energético en las neuronas de la retina (Du et al, JBC).

En la búsqueda de otros transportadores de aspartato en mitocondria de cerebro, hemos comprobado que UCP2 no desempeña esa función, puesto que utilizando marcaje con <sup>13</sup>C-glucosa no se detectan cambios en aspartato en cerebro de ratones UCP2-KO. Nuestros resultados sugieren que UCP2 podría transportar otros metabolitos relacionados con el ciclo de Krebs (Contreras et al, Neurochem Res).

Se ha colaborado con la unidad CIBERER U713 (JM Cuezva) en el análisis de un posible estado “PTP prone” debido a la expresión de IF1 (Santacatterina et al, Oncotarget), con MD Ledesma del CBMSO en el estudio de los efectos de Niemann-Pick tipo A sobre la actividad de los sistemas de regulación del calcio, encontrando que la bomba de Ca<sup>2+</sup> de membrana plasmática es una diana del exceso de esfingomielina (Perez-Cañamas et al, Mol Psychiatry) y con MG López (IIB) en los efectos de los receptores nicotínicos en la función mitocondrial (Navarro et al, ARS).



INVESTIGADOR PRINCIPAL  
**Serratos, José**

- Instituto de Investigación Sanitaria - Fund. Jiménez Díaz  
Avda. Reyes Católicos, 2  
28040 Madrid
- (+34) 91 550 48 00 Ext 3251
- [joseserratos@me.com](mailto:joseserratos@me.com)
- [Web de grupo](#)

PROGRAMAS  
**Medicina Genética**



INTEGRANTES

**Contratados:** Guerrero López, Rosa

**Adscritos:** Álvarez Linera-Prado, Juan | González Giráldez, Beatriz | Marinas Alejo, Ainhoa | Ortega Moreno, Laura | Sánchez Elempuru, Gentzane | Sánchez García, Marina

## Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- JOHANNESSEN K, MARINI C, PFEFFER S, MØLLER RS, DORN T, NITURAD CE ET AL. Phenotypic spectrum of GABRA1: From generalized epilepsies to severe epileptic encephalopathies. *Neurology*. 2016;87(11):1140-51.
- BERTHIER A., PAYA M., GARCIA-CABRERO A.M., BALLESTER M.I., HEREDIA M., SERRATOSA J.M. ET AL. Pharmacological Interventions to Ameliorate Neuropathological Symptoms in a Mouse Model of Lafora Disease. *Molecular Neurobiology*. 2016;53(2):1296-1309.
- GOMEZ-TORTOSA E., PRIETO-JURCZYNSKA C., SERRANO S., FRANCO-MACIAS E., OLIVIE L., GALLEGO J. ET AL. Diversity of Cognitive Phenotypes Associated with C9ORF72 Hexanucleotide Expansion. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2016;52(1):25-31.
- DJÉMIÉ T, WECKHUYSEN S, VON SPICZAK S, CARVILL GL, JAEHN J, ANTTONEN AK ET AL. Pitfalls in genetic testing: the story of missed SCN1A mutations. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2016;4(4):457-64.

## A destacar

La unidad 744 del CIBERER tiene como principal objetivo la identificación y caracterización de genes implicados en epilepsias genéticas familiares y formas raras de epilepsia con el fin de generar herramientas diagnósticas y terapéuticas que mejoren la asistencia a los pacientes afectados. En la actualidad, estamos enfocados en la búsqueda y ensayo de nuevos tratamientos.

Desde julio de 2016, nuestro grupo está integrado y financiado en el proyecto del NINDS del NIH (P01 NS097197 Lafora Epilepsy-Basic mechanisms to therapy) cuyo objetivo principal es encontrar una terapia para la enfermedad de Lafora. En esta línea, hemos realizado estudios farmacológicos con diferentes moléculas en modelos animales de la enfermedad de Lafora, demostrando, en colaboración con la unidad 742 de Pascual Sanz, efectos neurológicos beneficiosos de metformina y 4-PBA. En diciembre de 2016 la metformina fue designada fármaco huérfano por la EMA a través del CIBERER (con los grupos 742 y 744). Además, hemos realizado estudios de secuenciación exómica en familias con más de un afecto y fenotipos discordantes con el fin de estudiar posibles moduladores del fenotipo. Estamos liderando el diseño de un registro internacional de pacientes con enfermedad de Lafora.

Durante el año 2016 hemos colaborado en la identificación de genes asociados a encefalopatías epilépticas y hemos perfilado fenotipos de epilepsias generalizadas (dentro del consorcio EUROEPINOMICS).

La unidad 744 ha continuado con la iniciativa de la creación de un registro de pacientes con encefalopatías epilépticas (Grupo Español de Genética de las Epilepsias de la Infancia, GEGEI, [www.gegei.es](http://www.gegei.es)) y ha mantenido la estrecha colaboración con la Unidad de Demencias.

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



INVESTIGADOR PRINCIPAL  
**Surrallés, Jordi**

 **Universidad Autónoma de Barcelona**  
Facultad de Biociencias  
Campus de la UAB s/n.  
Edif. C. Torre C3 senars 2ª pl.

 (+34) 93 581 18 30  
(+34) 93 586 80 51

 [jordi.surralles@uab.es](mailto:jordi.surralles@uab.es)

 **Web de grupo**

PROGRAMAS

**Cáncer Hereditario, Enfermedades Hematológicas y Dermatológicas**



INTEGRANTES

**Contratados:** Bogliolo, Massimo | Pujol Calvet, María Roser | Ramírez de Haro, María José

**Adscritos:** Cabre Fabre, Oriol | Hernández Viedma, Gonzalo | Marín Vilar, María | Miguillón Pedreño, Jordi | Mina, Leonardo | Montanuy Escribano, Helena | Umbert Mestres, Gloria

## Principales líneas de investigación

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

## A destacar

El grupo del Dr. Jordi Surrallés ha identificado dos nuevos componentes de la ruta Fanconi/BRCA cuyas mutaciones causan anemia de Fanconi y un nuevo síndrome Fanconi-like de predisposición tumoral. Para ello ha aplicado tecnología de interactómica y análisis de exomas. En colaboración con el grupo del Dr. Luís A. Pérez Jurado hemos sido capaces de detectar alteraciones citogenéticas clonales de la médula ósea en DNA de sangre utilizando arrays de SNPs y demostrar que pacientes Fanconi con alteraciones clonales tiene una pronóstico peor y un tiempo libre de cáncer cinco veces menor. El grupo del Dr. Surrallés ha identificado un nuevo interactor de BRCA2 y demostrado que su nivel de expresión determina el pronóstico en cáncer de mama dando lugar a una patente europea. Durante el año 2016 el grupo a cribado todos los medicamentos actualmente aprobados con un nuevo ensayo celular con objeto de reposicionar fármacos para el tratamiento de la anemia de Fanconi. Finalmente el grupo ha colaborado en el ensayo clínico de terapia génica de la hematopoyesis liderado por el Dr. Juan Bueren.





INVESTIGADORA PRINCIPAL  
**Varela Nieto, Isabel**

📍 Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas  
Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols  
C/ Arturo Duperier 4  
28029 Madrid

☎ (+34) 91 585 44 21

✉ ivarela@iib.uam.es

🌐 Web de grupo

PROGRAMAS  
**Patología Neurosensorial**



### INTEGRANTES

**Contratados:** Murillo Cuesta, Silvia | Rodríguez De La Rosa, Lourdes

**Contratados a cargo de proyecto:** Celaya Puertolas, Adelaida | Jareño Flores, Tania

**Adscritos:** Baeza Ochoa de Ocariz, María Luisa | Cediél Algovia, Rafael | Cervantes Sánchez, Blanca Aurora | Contreras Rodríguez, Julio | García Alcántara, Fernando | Magariños Sánchez, Marta | Pulido Sánchez, Sara | Rivera Rodríguez, Teresa | Zubeldía Ortuño, José Manuel

## Principales líneas de investigación

- Caracterización de modelos animales y celulares de sordera sindrómica neurosensorial. Fisiopatología del déficit y de la haploinsuficiencia en IGF-1 utilizando modelos animales y celulares. Redes de respuesta al IGF-1. Firma neuroinflamatoria y balance redox. Interacción ambiente-genoma en modelos animales de hipoacusia hereditaria sometidos a estrés ambiental: ototóxicos, ruido y déficit nutricional. Predisposición genética, senescencia celular y presbiacusia.
- Identificación de potenciales dianas terapéuticas y biomarcadores de progresión de hipoacusia. Papel de la regulación de la actividad de las quinasas pro-inflamatorias p38 MAPK/JNK en el daño auditivo. Papel de la pérdida de función de genes de la familia RAF (rasopatías) y de la autofagia. Participación de micronutrientes y del metabolismo de la metionina y homocisteína (hiperhomocisteinemias).
- Ensayo de nuevas terapias con pequeñas moléculas y células madre en modelos animales y celulares de sordera neurosensorial. Inhibidores de apoptosis.

Facilitadores de la supervivencia celular.

Promotores de neuritogenesis.

- Modelos animales y celulares de degeneración retiniana asociados a déficit en IGF-1 y sus dianas intracelulares.
- Angioedema hereditario.

## Publicaciones científicas más relevantes

- BUNIELLO A., INGHAM N.J., LEWIS M.A., HUMA A.C., MARTINEZ-VEGA R., VARELA-NIETO I. ET AL. Wbp2 is required for normal glutamatergic synapses in the cochlea and is crucial for hearing. *EMBO Molecular Medicine*. 2016.
- KLIONSKY DJ, ABDELMOHSEN K, ABE A, ABEDIN MJ, ABELIOVICH H, ACEVEDO AROZENA A ET AL. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition). *Autophagy*. 2016;12(1):1-222.
- MARTINEZ-VEGA R., MURILLO-CUESTA S., PARTEARROYO T., VARELA-MOREIRAS G., VARELA-NIETO I., PAJARES M.A. Long-term dietary folate deficiency accelerates progressive hearing loss on CBA/Ca mice. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2016;8(AUG).
- ARROBA A.I., DE LA ROSA L.R., MURILLO-CUESTA S., VAQUERO-VILLANUEVA L., HURLE J.M., VARELA-NIETO I. ET AL. Autophagy resolves early retinal inflammation in Igf1-deficient mice. *DMM Disease Models and Mechanisms*. 2016;9(9):965-974.
- MARTINEZ-VEGA R., PARTEARROYO T., VALLECILLO N., VARELA-MOREIRAS G., PAJARES M.A., VARELA-NIETO I. Long-term omega-3 fatty acid supplementation prevents expression changes in cochlear homocysteine metabolism and ameliorates progressive hearing loss in C57BL/6J mice. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2016;26(12):1424-1433.

## A destacar

El grupo en 2016 ha mantenido la colaboración con empresas interesadas en el desarrollo de terapias auditivas basadas en pequeñas moléculas, en el marco de proyectos europeos (TARGEAR & AFHELO, Affichem) y nacionales del CDTI (Salvat Biotech, CIBER) y Retos SAF2014-AGEAR. La colaboración con ambas compañías se va a mantener, para ello se han presentado peticiones a convocatorias europeas y se va a formalizar un convenio con Spiral Th. Los resultados, muy positivos, obtenidos están en estudio por parte de las empresas para valorar su patentabilidad. Estos proyectos y contratos se están gestionando vía CIBER por la ventaja competitiva de integrar en un único grupo expertos pluridisciplinarios.

La relación con asociaciones de afectados de hipoacusia y de hiperacusia también se ha incrementado con participación en eventos de ciencia para la sociedad con estas asociaciones o presentando la problemática social de la pérdida auditiva en eventos (H2020-Noche de los Investigadores y Semana de la Ciencia) y mediante redes sociales ([www.targear.eu](http://www.targear.eu) y @targear). La asociación de pacientes FIAPAS nos ha otorgado el Premio Salud del año 2016 por nuestro trabajo en la búsqueda de soluciones terapéuticas de protección y reparación de la pérdida auditiva.

La colaboración con grupos de investigación nacionales, fundamentalmente CIBER, e internacionales de investigación también ha crecido y ha comenzado a dar frutos en términos de resultados publicados y en preparación. Se pueden destacar la identificación de genes (*Wnt2* & *Igf1*) y procesos implicados en la pérdida sensorial (autofagia & micronutrientes), y el desarrollo y análisis de modelos animales y celulares de sordera (con SEFALer). Igualmente exitoso es el trabajo de los componentes del grupo interesados en el angioedema hereditario y su consulta especializada. Las colaboraciones también se han plasmado en presentación de proyectos H2020, se pueden destacar E-RARE e ITN entre los europeos solicitados con grupos CIBERER, y el ACCI intramural concedido.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

**Vicente García, Vicente**

 Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia (FFIS)  
Hospital José María Morales Meseguer  
C/ L. Fontes Pagán nº 9 - 1ª pl.  
30003Murcia

 (+34) 96 834 19 90

 vicente.vicente@carm.es

 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS

**Medicina Genética**



INTEGRANTES

**Contratados:** Cifuentes Riquelme, Rosa | Palma Barqueros, Verónica

**Adscritos:** Antón García, Ana Isabel | Corral de la Calle, Javier | De la Morena Barrio, María Eugenia | Ferrer Marín, Francisca | Lozano Almela, María Luisa | Martínez Martínez, Irene | Navarro Fernández, José | Rivera Pozo, José | Teruel Montoya, Raúl

## Principales líneas de investigación

La principal línea de trabajo de nuestro grupo se enfoca en la caracterización de la base molecular de enfermedades raras en hematología, principalmente del sistema hemostático. Durante 2016, hemos identificado dos nuevas mutaciones en RASGRP2 (solo había una descrita anteriormente), el gen que codifica CalDAG-GEFI, implicada en la activación de Rap1 y la subsecuente activación de integrinas plaquetarias y leucocitarias. Estas mutaciones se han identificado en dos familias no relacionadas con diátesis hemorrágicas y disfunción plaquetaria. El trabajo confirma la importancia de este eje y esta molécula en la funcionalidad plaquetaria y avala que las anomalías de este gen se incluyan en la lista de nuevos candidatos a evaluar en el contexto de trombopatías (Blood). Con la misma estrategia, la secuenciación masiva en pacientes con trombopatías, también hemos identificado una nueva delección hemicigota en el gen WAS de un paciente con síndrome de Wiskott-Aldrich (Platelets). También en el campo de las diátesis hemorrágicas, destacamos la identificación un nuevo caso con deficiencia combinada de proteínas vitamina K dependiente, con la originalidad del mecanismo molecular implicado: UPD del cromosoma 1 que hace patogénica la mutación de procesamiento de intrones del gen GGCX que hereda del padre (JTH-1). En este campo de las diátesis hemorrágicas, demostramos que ciertas inmunoglobulinas producidas en pacientes con mieloma múltiple pueden actuar como heparin-like, activando a la antitrombina y provocando el desarrollo de eventos hemorrágicos que pueden controlarse

con sulfato de protamina (Haematologica). En el campo de la trombofilia hereditaria, destacamos la identificación de la base molecular de una proporción muy relevante de casos con deficiencia de antitrombina sin mutaciones en el gen codificante (SERPINC1): un desorden de glicosilación. Este trabajo, además de identificar una nueva trombofilia, avala que los trastornos de glicosilación congénitos están subestimados y tienen mecanismos subyacentes que también implican una sola mutación en un gen de la N-glicosilación y un factor ambiental (JTH-2).

## Publicaciones científicas más relevantes

- LOZANO M.L., COOK A., BASTIDA J.M., PAUL D.S., IRUIN G., CID A.R. ET AL. Novel mutations in RASGRP2, which encodes CalDAG-GEFI, abrogate Rap1 activation, causing platelet dysfunction. *Blood*. 2016;128(9):1282-1289.
- DE LA MORENA-BARRIO M.E., MARTINEZ-MARTINEZ I., DE COS C., WYPASEK E., ROLDAN V., UNDAS A. ET AL. Hypoglycosylation is a common finding in antithrombin deficiency in the absence of a SERPINC1 gene defect. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2016.
- BASTIDA J.M., DEL REY M., REVILLA N., BENITO R., PEREZ-ANDRES M., GONZALEZ B. ET AL. Wiskott-Aldrich syndrome in a child presenting with macrothrombocytopenia. *Platelets*. 2016;1-4.
- MARTINEZ-MARTINEZ I., GONZALEZ PORRAS J.R., JOSE CEBEIRA M., DE ARRIBA F., ESPIN S., BOHDAN N. ET AL. Identification of a new potential mechanism responsible for severe bleeding in myeloma: Immunoglobulins bind the heparin binding domain of antithrombin activating this endogenous anticoagulant. *Haematologica*. 2016;101(10): e423-e426.
- DASÍ M.A., GONZALEZ-CONEJERO R., IZQUIERDO S., PADILLA J., GARCIA J.L., GARCIA-BARBERA N. ET AL. Uniparental disomy causes deficiencies of vitamin K-dependent proteins. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2016.

## A destacar

PROYECTOS FINANCIADOS: 1) Ayudas a los Grupos y Unidades de Excelencia Científica de la Región de Murcia 19873/GERM/15. Fundación Séneca. Desde 2016 hasta 2020. 2) Ayudas para los Grupos de Trabajo de la Fundación Española de Trombosis y Hemostasia: Caracterización funcional y molecular de pacientes con trastornos plaquetarios congénitos. Desde 2017 hasta 2018.

PREMIOS: 1) Premio de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) al mejor artículo publicado sobre Trombosis y Hemostasia: Novel mutations in RASGRP2, which encodes CalDAG-GEFI, abrogate Rap1 activation, causing platelet dysfunction. 2) Premio de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia: Deficiencia de FXI.

COLABORACIONES EN CIBERER. Nuestra reciente incorporación al CIBERER ha permitido iniciar colaboraciones internas con los grupos: 1) LÓPEZ TRASCASA, MARGARITA - CB06/07/1033; 2) BUEREN, JUAN ANTONIO - CB06/07/0014, 3) ARTUCH IRIBERRI, RAFAEL - CB06/07/0061; 4) GUILLÉN NAVARRO, ENCARNACIÓN - GCV14/ER/1.

CONTRATOS CON EMPRESAS: 1) Identifying new patients with antithrombin deficiency. Grifols SA. 2016-2018.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

**Vilchez Padilla,  
Juan Jesús**

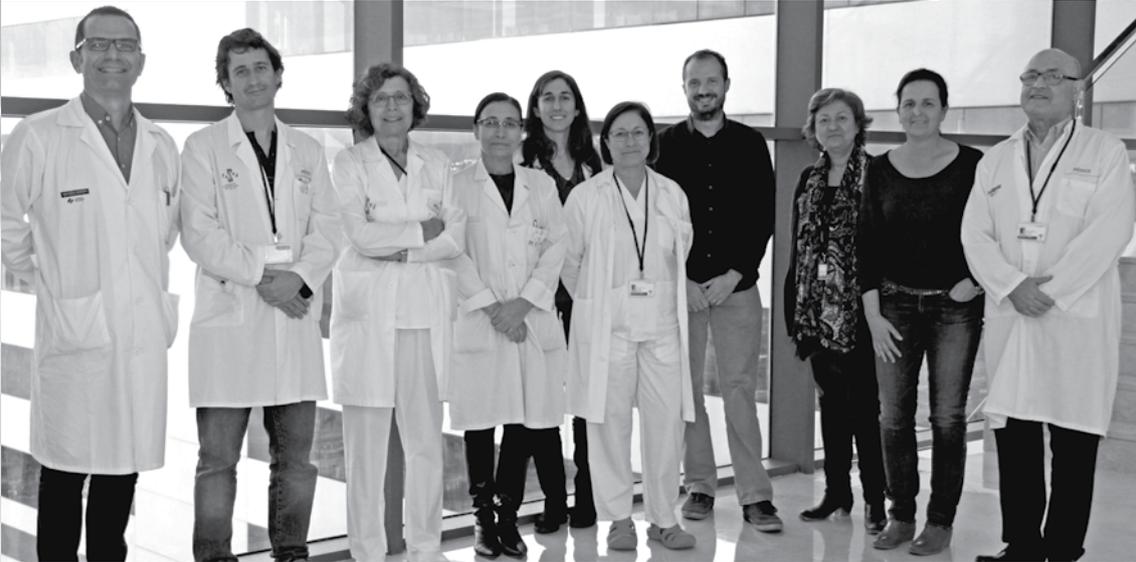
 Fund. para la Investigación  
del Hospital la Fe  
Hospital Universitario de la Fe  
Avda. F.Abril Martorell, 106  
46009 Valencia

 (+34) 96 124 55 44

 vilchez\_jjegva.es

 Web de grupo

PROGRAMAS  
**Medicina Mitocondrial y Neuromuscular**



## INTEGRANTES

**Contratados:** Azorín Villena, Inmaculada Concepción | Gómez Perpiña, Lorena

**Adscritos:** Bataller Alberola, Luis | Chumillas Luján, Josefina | Martí Martínez, María Pilar | Mayordomo Fernández, Fernando | Muelas Gómez, Núria | Sevilla Mantecón, María Teresa | Vázquez Costa, Juan Francisco

## Principales líneas de investigación

- Caracterización Clínica y Genética de las Neuropatías Hereditarias Motoras y Sensitivas.
- Caracterización clínica, genética y de neuroimagen de los pacientes con ELA.
- Estudios clínicos y ensayos terapéuticos en las Distrofias Musculares.
- Inmunopatogenia de las Ataxias hereditarias y adquiridas
- Caracterización Clínica y Genética de las Miastenias Congénitas.

## Publicaciones científicas más relevantes

- SEVILLA T., LUPO V., MARTINEZ-RUBIO D., SANCHO P., SIVERA R., CHUMILLAS M.I.J. ET AL. Mutations in the MORC2 gene cause axonal Charcot-Marie-Tooth disease. Brain. 2016;139(1):62-72.
- VAZQUEZ-COSTA J.F., BATALLER L., VILCHEZ J.J. Primary lateral sclerosis and hereditary spastic paraplegia in sporadic patients. An important distinction in descriptive studies. Annals of Neurology. 2016.
- FRASQUET M, CHUMILLAS MJ, VÍLchez JJ, MÁRQUEZ-INFANTE C, PALAU F, VÁZQUEZ-COSTA JF ET AL. Phenotype and natural history of inherited neuropathies caused by HSJ1 c.352+1G>A mutation. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2016;87(11):1265-1268.
- LUPO V., GARCIA-GARCIA F., SANCHO P., TELLO C., GARCIA-ROMERO M., VILLARREAL L. ET AL. Assessment of Targeted Next-Generation Sequencing as a Tool for the Diagnosis of Charcot-Marie-Tooth Disease and Hereditary Motor Neuropathy. Journal of Molecular Diagnostics. 2016;18(2):225-234.
- EVILA A., PALMIO J., VIHOLA A., SAVARESE M., TASCIA G., PENTTILA S. ET AL. Targeted Next-Generation Sequencing Reveals Novel TTN Mutations Causing Recessive Distal Titinopathy. Molecular Neurobiology. 2016;1-12.

## A destacar

Entre las actividades en las que nuestro grupo ha participado en la anualidad 2016 cabe destacar la designación como Centro de Referencia del Sistema Nacional de Salud (CSUR) sobre Enfermedades Neuromusculares Raras y su integración en el seno de la Red Europea de Enfermedades Neuromusculares Raras. En esta anualidad obtuvo dos proyectos financiados en convocatoria pública del ISCIII para el estudio de las neuropatías genéticas CMT en la infancia (Dra T Sevilla) y la caracterización genética de las miopatías distales (Dres N Muelas y JJ Vilchez); también obtuvo ayudas privadas procedentes de Asociación I. Gemio y la Asociación de Enfermos de la Distrofia Muscular LGMD1F, orientados al desarrollo de terapias en la distrofia muscular de Duchenne y la distrofia de cinturas LGMD1F. También fuimos seleccionados para participar como centro en ensayos multicéntricos internacionales sobre Distrofia de Duchenne (terapia génica con Atalureno) y la Neuropatía CMT. Se procedió a la lectura de una tesis doctoral dirigida por nuestro grupo (Dr. JJ Vilchez) sobre un estudio de la HiperCKemia Asintomática. Hemos organizado o participado en diversos cursos docentes sobre enfermedades neuromusculares tanto a escala nacional (Curso online sobre miopatías de la SEN-JJ Vilchez) o en la Comunidad Valenciana (curso de formación en miopatías de la Sociedad Valencia de Neurología -N Muelas y JJ Vilchez). Finalmente cabe destacar nuestra participación en la elaboración de dos guías: una nacional sobre el manejo de la Distrofia de Duchenne (JJ Vilchez) y otra orientada al manejo de la ELA en la red de asistencia a ELA de la Comunidad Valenciana (Dr JF Vazquez).



INVESTIGADORA PRINCIPAL  
**Webb, Susan**

- Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo  
St. Antoni M<sup>a</sup> Claret, 167  
08025 Barcelona
- (+34) 93 553 79 17  
(+34) 93 556 56 61
- [swebb@santpau.cat](mailto:swebb@santpau.cat)
- [Web de grupo](#)

PROGRAMAS  
**Medicina Endocrina**



INTEGRANTES

**Contratados:** Resmini, Eugenia | Valassi, Elena

**Adscritos:** Aulinas Masó, Anna | Badía Llach, Xavier | Barahona Costanzo, María José | Crespo Martín, Iris | Martínez Momblán, María Antonia | Santos Vives, Alicia | Sucunza Alfonso, Núria

## Principales líneas de investigación

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

## Publicaciones científicas más relevantes

- VALASSI E., CRESPO I., MALOUF J., LLAUGER J., AULINAS A., MARIN A.M. ET AL. Reduction of trabecular and cortical volumetric bone mineral density at the proximal femur in patients with acromegaly. European Journal of Endocrinology. 2016;174(2):107-114.
- VALASSI E., CRESPO I., MALOUF J., VILADES D., LETA R., LLAUGER J. ET AL. Epicardial fat is a negative predictor of spine volumetric bone mineral density and trabecular bone score in acromegaly. Endocrine. 2016;1-5.
- CRESPO I., SANTOS A., GOMEZ-ANSON B., LOPEZ-MOURELO O., PIRES P., VIVES-GILABERT Y. ET AL. Brain metabolite abnormalities in ventromedial prefrontal cortex are related to duration of hypercortisolism and anxiety in patients with Cushing's syndrome. Endocrine. 2016;1-9.
- RESMINI E., SANTOS A., AULINAS A., WEBB S.M., VIVES-GILABERT Y., COX O. ET AL. Reduced DNA methylation of FKBP5 in Cushing's syndrome. Endocrine. 2016:1-10.
- RESMINI E., SANTOS A., WEBB S.M.. Cortisol excess and the brain. Frontiers of Hormone Research. 2016; 46:74-86.

## A destacar

La U747 hace investigación clínica orientada a ER Hipofisarias, con traslación al SNS, registros y colaboración con pacientes. En traslación, se colabora con EPIRARE y Orphanet-España; la IP es coordinadora de Medicina Endocrina del CIBERER. Hay colaboración con los 5 grupos clínicos vinculados, con un proyecto de investigación traslacional, y del ISCIII de Medicina Personalizada, sobre tumores hipofisarios. Desde 1982 la IP es responsable de consultas especializadas en ER Hipofisarias.

Tras finalizar en 2014 un proyecto ISCIII (PI 11/0001) se inició en 2015 otro competitivo del ISCIII, PI14/00194: "Estudio de microarquitectura y resistencia óseas y de factores que las determinan en el sd de Cushing o acromegalia en remisión. Modelo para investigar interacción hueso- grasa corporal".

Los convenios firmados con multinacionales farmacéuticas garantizan el registro europeo de sd de Cushing (ERCUSYN), que coordina este grupo.

Entre las publicaciones se ha colaborado en 2 de un consorcio internacional para buscar nuevos genes de ER endocrinas.

Se colabora en reuniones con pacientes con ER endocrinas (acromegalia, enf. Addison).

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

La Agencia de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR) ha reconocido al grupo (identificado como 355) en la convocatoria Soporte a los Grupos de Recerca, y lo ha clasificado como 4º (1º clínico) de los 60 grupos del IIB-S Pau.

En Formación desde 2013 se han defendido 4 Tesis Doctorales de miembros del grupo.

# Grupos Vinculados

## Programa de Investigación de Medicina Pediátrica y del Desarrollo

**Encarna Guillén** Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia

**Feliciano J. Ramos** Hospital Lozano Blesa, Zaragoza

**Jordi Rosell** Hospital Son Espases, Palma de Mallorca

**Isabel Tejada** Hospital Cruces, Bilbao

## Programa de Investigación de Medicina Metabólica Hereditaria

**Luis Aldámiz-Echevarría Azuara** Hospital Cruces, Bilbao

**M<sup>a</sup> Luz Couce** Hospital Clínico de Santiago de Compostela, La Coruña

**Luis González Gutiérrez-Solana** Hospital Infantil Niño Jesús, Madrid

**Eduardo López Laso** Hospital Reina Sofía, Córdoba

**Guillem Pintos** Hospital Germans Trías i Pujol, Barcelona

**Mireia del Toro** Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona

## Programa de Investigación de Medicina Endocrina

**Irene Halperin** Hospital Clínic, Barcelona

**Antonio Picó** Hospital General de Alicante, Alicante

**Manuel Puig Domingo** Hospital Germans Trías i Pujol

**Alfonso Soto** Hospital Virgen del Rocío, Sevilla

## Programa de Investigación de Cáncer Hereditario, Enfermedades Hematológicas y Dermatológicas

**Isabel Badell** Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

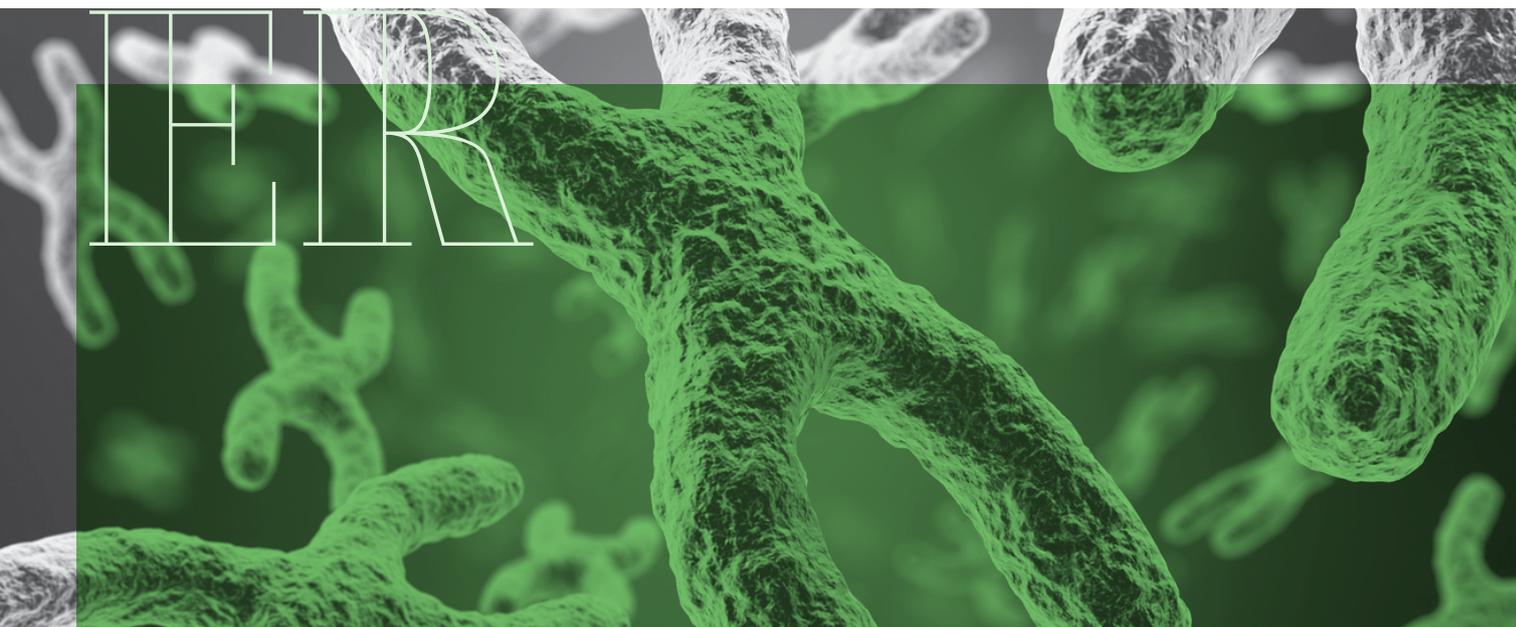
**Cristina Beléndez** Hospital Gregorio Marañón, Madrid

**Albert Català** Hospital San Joan de Déu, Barcelona

**Julián Sevilla** Hospital Infantil Niño Jesús, Madrid

**Joan-Lluís Vives-Corróns** Hospital Clínic, Barcelona





**ciberer**  
Centro de Investigación Biomédica en Red  
**Enfermedades Raras**



**Unión Europea**

Fondo Europeo  
de Desarrollo Regional  
"Una manera de hacer Europa"

**ciber**

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