

DIEMI

Memoria anual

2016

ciberdem

Centro de Investigación Biomédica en Red
Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas

Índice

PRESENTACIÓN DEL DIRECTOR	3
ORGANIZACIÓN	
Estructura organizacional	6
Directorio de grupos e instituciones	7
Presupuesto	8
Personal	8
Actividades destacables	9
Producción científica	11
PROGRAMAS CIENTÍFICOS	
P1 - Epidemiología, genética y epigenética de la diabetes mellitus. Complicaciones crónicas y comorbilidades.	16
P2 - Determinantes moleculares y celulares de la función, lesión y protección de los islotes pancreáticos. Medicina regenerativa y terapias avanzadas. ...	17
P3 - Mecanismos celulares y moleculares implicados en el desarrollo y la progresión de la diabetes tipo 2 e identificación de nuevas dianas terapéuticas. ...	18
PROGRAMAS TRANSVERSALES	
Programa de Formación	22
Programa de Comunicación y Difusión a la sociedad	23
PLATAFORMAS	
Biorepositorio de Diabetes y Enfermedades Metabólicas CIBERDEM-IDIBAPS	26
Plataforma Metabólica	27
GRUPOS DE INVESTIGACIÓN	29



Presentación del Director Científico

El año 2016 ha sido un periodo de consolidación de cambios organizativos en el CIBERDEM. Se ha reforzado la estructura de los Programas de Investigación que se establecieron en 2015, se han renovado los convenios con las plataformas, adaptándolos a la legislación vigente y se ha elaborado de forma casi completa el Plan Estratégico que nos permitirá marcar los ejes estratégicos para los próximos años. La evaluación de grupos ha constituido una parte importante de la actividad organizativa del 2016, y nos ha proporcionado una fotografía de la actividad de los grupos en el ámbito del CIBERDEM que irá perfeccionándose en próximas evaluaciones. Como director científico, ha sido particularmente satisfactorio retomar nuestra reunión anual que nos permite compartir inquietudes científicas, apuntar o establecer colaboraciones y disfrutar de un contacto más personal.

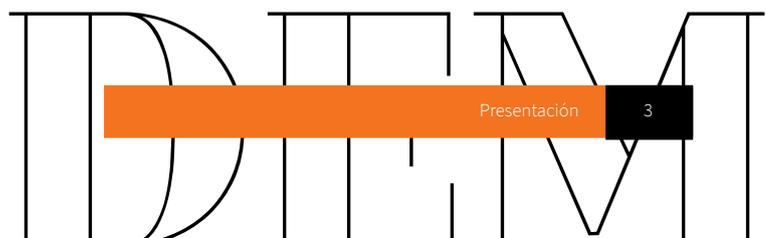
En el ámbito que nos es más propio, 2016 ha sido un año de intensa actividad investigadora que se manifiesta tanto por el elevado nivel de producción científica (285 publicaciones con afiliación CIBERDEM) como por su calidad (28% de publicaciones en primer decil, 67% en primer cuartil, factor de impacto promedio 5.1). Es destacable la actividad colaborativa de los grupos CIBERDEM en el ámbito nacional e internacional, con un 76% y 36% de publicaciones colaborativas respectivamente. El detalle de las publicaciones más relevantes de cada grupo se presenta en la memoria. Quiero destacar también el avance del estudio Di@bet.es que establecerá la incidencia de diabetes en España y cuyo estudio de campo ha finalizado ya en una de las zonas, y en todas las restantes avanza adecuadamente.

En el balance de 2016, destacan también las iniciativas puestas en marcha en el programa de Formación y en el de Comunicación y Difusión a la Sociedad. Cabe destacar en el ámbito formativo la creación de las Ayudas a la Movilidad con la primera convocatoria realizada ya en el 2016, y que tiene continuidad en la convocatoria del 2017, así como la organización del Simposio Anual “La diabetes a debate 2016: la diabetes en la frontera del conocimiento” en colaboración con MSD. Es de resaltar la actividad de los grupos organizando cursos y seminarios, a nivel nacional e internacional, que han contribuido a la formación de los investigadores y a la visibilidad del CIBERDEM. A finales de año, solicitamos formalmente la incorporación del CIBERDEM a EURADIA, *The Alliance for European Diabetes Research*, como miembro de la alianza, lo que nos permitirá reforzar la presencia internacional del CIBERDEM en el ámbito institucional. Finalmente, con el objetivo de hacer más visible y conocida por la sociedad nuestra actividad investigadora, mantenemos la presencia, a través del Espacio CIBERDEM, en la revista DiabetesFEDE de la Federación Española de Diabetes, hemos iniciado la colaboración con la asociación DiabetesCero y hemos participado entre otros en el Diabetes Experience Day y en la Semana de la Ciencia, junto con las múltiples actividades a nivel autonómico o local de los diversos grupos CIBERDEM.

La Memoria que presentamos permite conocer en más detalle la actividad y logros del CIBERDEM en el año 2016 y refleja el impacto y calidad de la investigación que llevamos a cabo. Os invito a consultarla.

Un cordial saludo,

Eduard Montanya,
Director Científico





2

Organización

Estructura organizacional

El CIBERDEM 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 área de Diabetes y Enfermedades Metabólicas asociadas integra 30 grupos de investigación, manteniendo su independencia en cuanto a la gestión científica. Su estructura organizativa tiene como base los grupos de investigación componentes y su actividad piloto sobre los Programas de Investigación y los Programas Transversales, habiendo un coordinador por cada Programa que pertenece al Comité de Dirección. Las decisiones científicas son tomadas por el Director Científico, asesorado por dicho Comité de Dirección y el Comité Científico Externo.

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
Eduard Montanya Mías	Director Científico
Ángela Martínez Valverde	Coordinadora Programa 1
Franz Martín Bermudo	Coordinador Programa 2
Antonio Zorzano Olarte	Coordinador Programa 3
Ángel Nadal Navajas	Coordinador de Docencia
Anna Novials Sardá	Coordinadora de Comunicación científica y difusión a la sociedad
Manuel Sánchez Delgado	Gerente

Adjunta a la Dirección Científica: Isabel Ramis

Contacto: <http://www.ciberdem.org/quienes-somos/contacto>

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 CIBERDEM y de sus grupos de investigación.

Presidente	
José M. Ordovás	Tufts University, Boston (EEUU)
Vocales	
Francesc Xavier Pi-Sunyer	Columbia University, New York (EEUU)
Décio L. Eizirik	Université libre de Bruxelles (Bélgica)
Antonio Vidal-Puig	University of Cambridge (Reino Unido)
Eleuterio Ferrannini	Università di Pisa (Italia)

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

El Consejo Rector está constituido por tres representantes del ISCIII y por un representante institucional de cada uno de los centros consorciados. Lo preside el Director del ISCIII y se reúne con periodicidad semestral.

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

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

UNIDAD TÉCNICA

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

Directorio de grupos e instituciones

Jefe de grupo	Institución	Centro	Prov. Centro
Álvarez Escola, Carmen	Universidad Complutense de Madrid	Facultad de Farmacia	Madrid
Ascaso Gimilio, Juan Francisco	Fund. para la Investigación del Hospital Clínico de la Com. Valenciana (Fundación INCLIVA)	Instituto de Investigación sanitaria INCLIVA	Valencia
Balsinde Rodríguez, Jesús	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Instituto de Biología y Genética Molecular	Valladolid
Benito de las Heras, Manuel Román	Universidad Complutense de Madrid	Facultad de Farmacia	Madrid
Blanco Vaca, Francisco	Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	Inst. de investigación del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	Barcelona
Blázquez Fernández, Enrique	Universidad Complutense de Madrid	Facultad de Medicina	Madrid
Bosch Tubert, Fátima	Universidad Autónoma de Barcelona	Centro de biotecnología animal y terapia génica	Barcelona
Burks, Deborah	Fund. Centro de Investigación Príncipe Felipe	Centro de investigación Príncipe Felipe	Valencia
Calle Pascual, Alfonso Luis	Servicio Madrileño de Salud	Hospital Clínico San Carlos	Madrid
Castaño González, Luis	Asociación Instituto de Investigación Sanitaria de Biocruces	Hospital Universitario Cruces	Vizcaya
Correig Blanchart, Francesc Xavier	Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Pere Virgili	Universidad Rovira i Virgili	Tarragona
Egido de los Ríos, Jesús	Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz	Instituto de investigación sanitaria - Fundación Jiménez Díaz	Madrid
Escobar Morreale, Héctor Francisco	Servicio Madrileño de Salud	Hospital Ramón y Cajal	Madrid
Ferrer Marrades, Jorge	Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer	Centro Esther Koplowitz	Barcelona
Guinovart Cirera, Joan Josep	Fundación privada Instituto de Recerca Biomédica (IRB-Barcelona)	Fund. privada Instituto de Recerca Biomédica (IRB Barcelona)	Barcelona
Ibáñez Toda, Lourdes	Fundación para la Investigación y Docencia Sant Joan de Déu	Hospital Sant Joan de Déu	Barcelona
Martín Bermudo, Francisco	Universidad Pablo de Olavide	Centro andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa	Sevilla
Martínez Valverde, Ángela María	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols	Madrid
Masana Marín, Luis	Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Pere Virgili	Universidad Rovira i Virgili	Tarragona
Mauricio Puente, Diego	Fundación Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol	Hospital Germans Trias i Pujol	Barcelona
Montanya Mías, Eduard	Fundación IDIBELL	Hospital universitario de Bellvitge	Barcelona
Nadal Navajas, Ángel	Universidad Miguel Hernández	Instituto de Bioingeniería	Alicante
Novials Sardá, Anna María	Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer	Centro Esther Koplowitz	Barcelona
Rojo Martínez, Gemma	Fundación Pública Andaluza para la Investigación de Málaga en Biomedicina y Salud (FIMABIS)	Hospital Universitario Carlos Haya	Málaga
Simó Canonge, Rafael	Fundación Hospital Universitario Vall d'Hebron - Institut de Recerca (VHIR)	Hospital Vall d'Hebron	Barcelona
Vallejo Fernández de la Reguera, Mario	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols	Madrid
Vázquez Carrera, Manuel	Universidad de Barcelona	Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona	Barcelona
Vendrell Ortega, Joan Josep	Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Pere Virgili	Hospital Universitario Juan XXIII	Tarragona
Vidal Cortada, Josep	Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer	Inst. de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer	Barcelona
Zorzano Olarte, Antonio	Fundación privada Instituto de Recerca Biomédica (IRB-Barcelona)	Fund. Privada Instituto de Recerca Biomédica (IRB Barcelona)	Barcelona

Presupuesto

INGRESOS

Transferencia ISCIII	Subvenciones proyectos	Prestaciones servicios	Otros ingresos	TOTAL
2.796.280,00	363.108,76	1.320,15	50,00	3.160.758,91

GASTOS

Proyecto	Inventariable	Aprovisionamientos y otros gastos actividad	Personal	TOTAL
Dirección Científica, Secretaría Científica, Comunicación	0,00	148.599,92	26.340,02	128.576,88
Grupos	2.071,05	59.813,61	2.149.104,60	2.206.056,97
Formación	0,00	540,00	0,00	540,00
Plataformas	7,03	95.858,28	0,00	95.865,31
Proyectos Intramurales	879,56	14.931,28	0,00	15.810,84
Proyectos Externos	8.289,11	200.749,83	207.194,76	415.623,60
TOTAL	11.246,75	468.587,45	2.382.639,38	2.862.473,60

Personal

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

	HOMBRE	MUJER	Total general
Diplomado		3	3
Doctor	11	30	41
Licenciado	3	26	29
Técnico	4	11	15
TOTAL	18	70	88



Actividades destacables

Proyectos

NACIONALES

Agencia financiadora: Instituto de Salud Carlos III

Contrato Miguel Servet -Characterization of the Lipin family in human adipocytes

Efectos de los ácidos grasos de la dieta sobre la expresión y cambios epigenéticos del sistema de transporte de ácidos grasos mediado por VEGF-b en ratas

Contrato Río Hortega

Identification of novel modulators of chronic inflammation in prevalent diseases: unveiling divergent mechanisms of disease

Incidencia de diabetes tipo 2 en España (Estudio di@bet.es II)

Agencia financiadora: Ministerio de Economía y Competitividad:

Ayuda del Subprograma de Formación de Personal investigador

Contrato Ramón y Cajal

Señalización de insulina localizada en el hígado

Reformulando el metabolismo mediante la identificación de nuevos metabolitos y reacciones

bioquímicas utilizando una nueva herramienta metabolómica

INTERNACIONALES UE

Genetic and environmental factors of insulin resistance syndrome and its long-term complications in immigrant Mediterranean populations (MEDIGENE)

European Nutrition Phenotype Assessment and Data Sharing Initiative (ENPADASI)

Determinants of Diet and Physical Activity; Knowledge Hub to integrate and develop infrastructure for research across Europe (DEDIPAC)

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 espera finalicen con éxito en el primer trimestre de 2017.
En CIBERDEM hay dos invenciones en estudio inicial de patentabilidad y se espera se presenten las patentes a principios de 2017.

- 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.
- 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 CIBERDEM son los siguientes:

- **El CIBERDEM en los medios de Comunicación:**

En este periodo se han registrado 347 apariciones en los medios de comunicación:

2016	Noticias	Audiencia
CIBERDEM	347	36.590.100

- **Boletín CIBER**

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

- **Boletín CIBERDEM**

En 2016 se puso en marcha el boletín del CIBERDEM como una nueva herramienta de comunicación del área. Mensualmente, la newsletter reúne una entrevista a un investigador y las noticias del CIBERDEM de ese periodo <http://www.ciberdem.org/sala-de-prensa/boletines-ciberdem> Actualmente, los boletines se envían por e-mail a todos los miembros del área.

- **Web CIBERDEM**

En la web del CIBERDEM se han publicado, durante 2016, 45 noticias y 31 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
CIBERDEM	59.241	18.344	11.568	3,23	2:39	50,54	62,24

(*) **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 CIBERDEM en Twitter:

	Seguidores		Actualizaciones		Klout (Influencia)	
	Enero	Diciembre	Enero	Diciembre	Enero	Diciembre
CIBERDEM	1097	1506	1052	1285	44	46

- **Memoria Anual CIBERDEM**

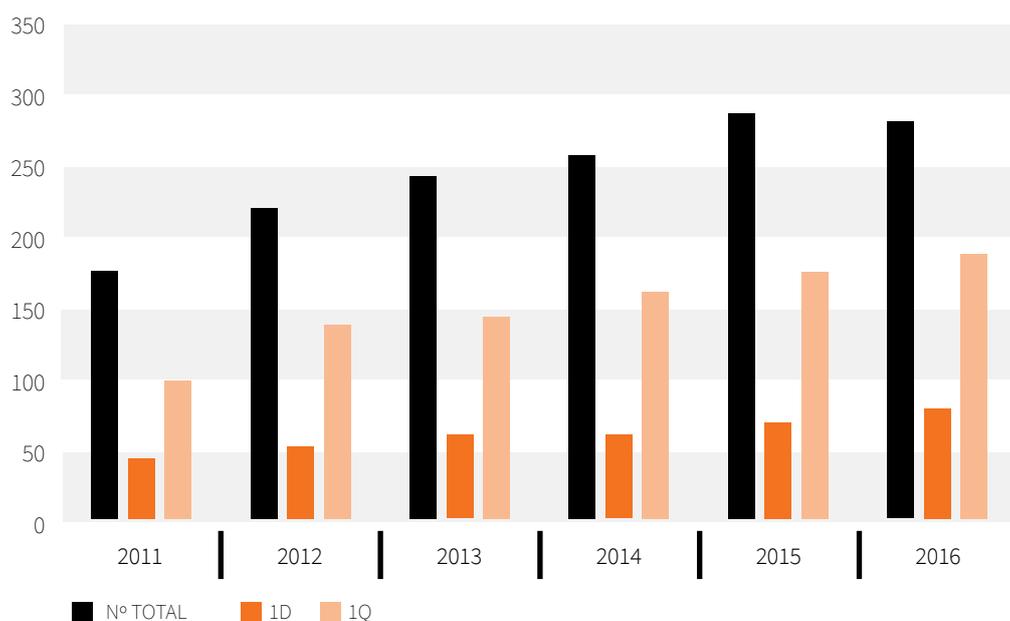
El área de Comunicación del CIBER, en colaboración con el CIBERDEM, coordinó el contenido de la memoria CIBERDEM 2016 en español/ inglés, elaborando y difundiendo 2 memorias en formato interactivo (Flipbook) y pdf. Estas memorias se han distribuido a través de la página web y de la cuenta de Twitter: <http://www.ciberisciii.es/comunicacion/memorias-anales>

Producción Científica

Nº de publicaciones

Nº de publicaciones afiliadas	2015	2016
Q1	177	190
D1	69	79
Total Publicaciones	316	285

EVOLUCIÓN DE PUBLICACIONES CIBERDEM 2011-2016



Publicaciones más relevantes del CIBERDEM durante 2016 según factor de impacto

Publicación	Factor Impacto
MALLARINO R, HENEGAR C, MIRASIERRA M, MANCEAU M, SCHRADIN C, VALLEJO M, ET AL. Developmental mechanisms of stripe patterns in rodents. <i>Nature</i> . 2016; 539(7630): 518–523.	38,138
CLEMENTE-CASARES X, BLANCO J, AMBALAVANAN P, YAMANOUCI J, SINGHA S, FANDOS C, ET AL. Expanding antigen-specific regulatory networks to treat autoimmunity. <i>Nature</i> . 2016; 530(7591):434-440.	38,138
WRIGHT RH, LIOUTAS A, LE DILY F, SORONELLAS D, POHL A, BONET J, ET AL. ADP-ribose-derived nuclear ATP synthesis by NUDIX5 is required for chromatin remodeling. <i>Science</i> . 2016; 352(6290):1221-1225.	34,661
DE VAS M, FERRER J. Can Insulin Production Suppress β Cell Growth? <i>Cell Metabolism</i> . 2016; 23(1):4-5.	17,303
AKERMAN I, TU Z, BEUCHER A, ROLANDO DM, SAUTY-COLACE C, BENAZRA M, ET AL. Human Pancreatic β Cell lncRNAs Control Cell-Specific Regulatory Networks. <i>Cell Metabolism</i> . doi: org/10.1016/j.cmet. 2016.11.016.	17,303
LAGARRIGUE S, LOPEZ-MEJIA IC, DENECHAUD PD, ESCOTÉ X, CASTILLO-ARMENGOL J, JIMENEZ V, ET AL. CDK4 is an essential insulin effector in adipocytes. <i>Journal of Clinical Investigation</i> . 2016; 126(1):335-48	12,575
LÓPEZ-LUQUE J, CABALLERO-DÍAZ D, MARTINEZ-PALACIÁN A, RONCERO C, MORENO-CÁCERES J, GARCÍA-BRAVO M, ET AL. Dissecting the role of epidermal growth factor receptor catalytic activity during liver regeneration and hepatocarcinogenesis. <i>Hepatology</i> . 2016; 63(2):604-619.	11,711
SLEBE F, ROJO F, VINAIXA M, GARCÍA-ROCHA M, TESTONI G, GUIU M, ET AL. FoxA and LIPG endothelial lipase control the uptake of extracellular lipids for breast cancer growth. <i>Nature Communications</i> . 2016; 7:11199. doi: 10.1038/ncomms11199.	11,329
RATAJCZAK J, JOFFRAUD M, TRAMMELL SA, RAS R, CANELA N, BOUTANT M, ET AL. NRK1 controls nicotinamide mononucleotide and nicotinamide riboside metabolism in mammalian cells. <i>Nature Communications</i> . 2016; 7:13103 7:13103. doi: 10.1038/ncomms13103.	11,329
LORDÉN G, SANJUÁN-GARCÍA I, DE PABLO N, MEANA C, ALVAREZ-MIGUEL I, PÉREZ-GARCÍA MT, ET AL. Lipin-2 regulates NLRP3 inflammasome by affecting P2X7 receptor activation. <i>The Journal of Experimental Medicine</i> 2016; doi: 10.1084/jem.20161452	11,240

Publicaciones por grupo

JEFE DE GRUPO	TOTAL PUBLICACIONES	Q1	D1
Carmen Álvarez Escolá	6	6	2
Juan F. Ascaso Gimilio	13	8	7
Jesús Balsinde Rodríguez	4	4	0
Manuel R. Benito de las Heras	9	7	1
Francisco Blanco Vaca	15	8	1
Enrique Blázquez Fernández	-	-	-
Fàtima Bosch Tubert	6	4	3
Deborah Burks	6	5	1
Alfonso L. Calle Pascual	6	5	1
Luis Castaño González	13	3	1
Francesc Xavier Correig Blanchar	16	16	10

JEFE DE GRUPO	TOTAL PUBLICACIONES	Q1	D1
Jesús Egido de los Ríos	15	11	3
Héctor F. Escobar Morreale	5	3	1
Jorge Ferrer Marrades	5	4	4
Joan J. Guinovart Cirera	5	3	2
Lourdes Ibáñez Toda	12	11	7
Francisco Martín Bermudo	12	8	5
Ángela M. Martínez Valverde	17	15	4
Luis Masana Marín	22	13	4
Diego Mauricio Puente	33	16	6
Eduard Montanya Mias	13	9	3
Ángel Nadal Navajas	9	7	3
Anna Maria Novials Sardà	32	20	6
Gemma Rojo Martínez	11	7	2
Rafael Simó Canonge	24	11	2
Mario Vallejo Fernández de la Reguera	2	2	2
Manuel Vázquez Carrera	5	5	3
Joan J. Vendrell Ortega	15	14	7
Josep Vidal Cortada	12	8	1
Antonio Zorzano Olarte	13	11	5

COLABORACIONES

Número de publicaciones IntraCIBER 2016	48
Número de publicaciones InterCIBER 2016	102

Guías clínicas y documentos de consenso

- Report from IPITA-TTS Opinion Leaders Meeting on the Future of β -Cell Replacement. Bartlett ST, Markmann JF, Johnson P, Korsgren O, Hering BJ, et al. Transplantation 2016; Suppl 2:S1-S44.
- Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition). Klionsky DJ, Abdelmohsen K, Abe A, Abedin MJ, Abeliovich H, et al. Autophagy. 2016; 12(1):1-222.
- Uppsala Consensus Statement on Environmental Contaminants and the Global Obesity Epidemic. Lind L, Lind PM, Lejonklou MH, Dunder L, et al. Environmental Health Perspectives 2016; 124(5): A81-A83.
- Prevention, diagnosis, and treatment of obesity. 2016 position statement of the Spanish Society for the Study of Obesity. Lecube A, Monereo S, Rubio MÁ, Martínez-de-Icaya P et al. Endocrinol Nutr 2016, pii: S1575-0922(16)30109-7. doi: 10.1016/j.endonu.2016.07.002.

The background features a dense field of 3D-rendered spheres. The left side is dominated by white spheres, while the right side is filled with orange spheres. A vertical white bar is positioned on the far right edge. A horizontal white bar intersects the orange sphere field, serving as a base for the page number and title.

3

Programas
Científicos

Durante el 2016, los grupos que constituyen los programas han conseguido financiación por parte de Instituto de Salud Carlos III, del Ministerio de Economía, Industria y Competitividad, así como de instituciones privadas. Los hitos científicos más relevantes obtenidos por los Programas durante el 2016 se enumeran a continuación ordenados en base a los principales objetivos de cada Programa:

PROGRAMA 1. Epidemiología, genética y epigenética de la diabetes mellitus. Complicaciones crónicas y comorbilidades

Coordinadora: Ángela M Martínez Valverde

EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS, SUS COMPLICACIONES CRÓNICAS Y COMORBILIDADES

Se ha impulsado el estudio epidemiológico di@bet.es para determinar la incidencia de diabetes en España. Todas las zonas han empezado el trabajo de campo y la zona sur ya ha finalizado. Se ha seguido analizando los datos del estudio Di@bet.es de prevalencia y se ha descrito la influencia del ejercicio sobre el riesgo de diabetes y la prevalencia de hipertensión (Brugnara et al., *PLOS ONE* 2016).

Se ha participado en un estudio de asociación de genoma completo (GWAS) identificándose dos nuevos loci de sensibilidad a insulina (BCL2 y FAM19A2) y replicado variantes asociadas con la sensibilidad a la insulina (Walford et al., *Diabetes* 2016).

GENÉTICA, EPIGENÉTICA Y FACTORES MEDIOAMBIENTALES EN EL DESARROLLO DE DIABETES Y SUS COMPLICACIONES

Se ha valorado el papel de los transportadores citoplasmáticos de ácidos grasos sobre los mecanismos inductores de resistencia a la insulina en diversos tejidos, demostrando que a nivel hepático contribuyen a la inducción de resistencia a la insulina (Bosquet et al., *Atherosclerosis* 2016).

MECANISMOS MOLECULARES ASOCIADOS A LA APARICIÓN Y PROGRESIÓN DE COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DIABETES: ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Se ha coordinado el consorcio EUROCONDOR, financiado por la Unión Europea donde se ha implementado el primer ensayo clínico con neuroprotectores por vía tópica ocular para el tratamiento de la retinopatía diabética (Trento et al., *Endocrine* 2016). Se ha evidenciado que la neuroinflamación asociada a la retinopatía diabética disminuye con análogos de GLP-1 (Hernández et al., *Diabetes* 2016). Durante la progresión de la retinopatía en ratones db/db hay cambios en la polarización de la microglía desde el estado M2 a M1, proponiéndose que el mantenimiento de la microglía en estado M2 podría ser una aproximación terapéutica (Arroba et al., *Biochim Biophys Acta* 2016). Se ha descrito que los pacientes diabéticos tipo 2 con retinopatía diabética tienen aumentada la carga de afectación microvascular cerebral (Sanahuja et al., *Diabetes Care* 2016).

Se ha liderado un paquete de trabajo dentro del proyecto MOPEAD (Models of Patient Engagement for Alzheimer's Disease) financiado por IMI-2 para identificar a pacientes diabéticos tipo 2 con mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo y se ha iniciado un estudio en ratones transgénicos con hiperexpresión de Tau.

Se han identificado biomarcadores asociados a insuficiencia cardíaca en diabetes tipo 2 (Alonso et al., *Cardiovasc Diabetol* 2016).

Se ha establecido que el factor de transcripción Alx3 es esencial en el mecanismo que previene las malformaciones congénitas durante la gestación en madres diabéticas. (García-Sanz et al., *Sci Rep* 2017, en prensa).

PROGRAMA 2. Determinantes moleculares y celulares de la función, lesión y protección de los islotes pancreáticos. Medicina regenerativa y terapias avanzadas.

Coordinador: Francisco Martín Bermudo

FUNCIÓN Y REGULACIÓN DE LOS ISLOTES PANCREÁTICOS: BASES MOLECULARES, CELULARES Y DIANAS TERAPÉUTICAS.

Se han estudiado diferentes mecanismos que aumentan la defensa y mejoran la función y supervivencia de las células β , tales como la sobre-expresión de la chaperona endógena PDI (Montane et al., *Mol Cell Endocrinol* 2016), la inhibición del microRNA-708; el empleo de GLP-1 (Fernández-Millán et al., *Free Radic Biol Med* 2016) y la disminución en la expresión local de IGF-2.

Dentro de la función y la adaptación de las células β se ha descrito que durante el envejecimiento se induce una disminución en la capacidad de expansión de la masa β causada por una limitación en su neogénesis y por una desdiferenciación de la célula β . Al mismo tiempo se mantiene la capacidad para la hipertrofia e hiperplasia celular β (Tellez et al., *Am J Physiol Endoc Metab* 2016). Además, hemos caracterizado el mecanismo utilizado por el ácido biliar TUDCA en la regulación de la función de las células β y hemos generado un nuevo modelo animal para estudiar in vivo y en tiempo real el papel de IRS2 en las células β (Vettorazzi et al., *Metabolism* 2016).

El estudio de las bases moleculares y celulares de la función y regulación de los islotes pancreáticos ha permitido conocer que algunos lncRNAs muestran una regulación alterada en la diabetes tipo 2, evidenciando un nuevo tipo de diana molecular (Akerman et al., *Cell Metab* 2017), que Wnt9a actúa como gen diana de Ngn3 y que la pérdida de GATA6 en la célula β induce una intolerancia a la glucosa al envejecer (Pujadas et al., *Sci Rep* 2016).

MECANISMOS DE LESIÓN Y REGENERACIÓN DE LOS ISLOTES PANCREÁTICOS

Los estudios de los mecanismos de lesión de los islotes pancreáticos han permitido comprobar que la exposición, en el útero materno, al bisfenol-A aumenta la masa de células β durante el desarrollo, incrementando el riesgo de desarrollar diabetes en la edad adulta (García-Arevalo et al., *Endocrinology* 2016), y que la administración de taurina revierte los cambios provocados por una dieta rica en grasa sobre el ritmo circadiano de ratones (Figuerola et al., *Sci Rep* 2016).

ESTRATEGIAS PREVENTIVAS Y TERAPÉUTICAS EN MEDICINA REGENERATIVA, TERAPIA CELULAR Y TERAPIA GÉNICA.

Se ha desarrollado un nuevo protocolo para obtener células productoras de insulina que responden a la glucosa, a partir de células embrionarias de ratón (Salguero-Aranda et al., *Cell Transplan* 2016).

Se ha contribuido en la elaboración del documento de las sociedades científicas International Pancreas and Islet Transplant Association (IPITA) y Transplantation Society (TTS) sobre el futuro de la terapia de reemplazo de las células β en la diabetes (Markmann et al., *Transplantation* 2016).

Se ha completado el ensayo clínico NCT01257776, demostrando los efectos positivos de la administración intra-arterial de células troncales mesenquimales en la mejoría de la clínica del pie diabético.

Programa 3. Mecanismos celulares y moleculares implicados en el desarrollo y la progresión de la diabetes tipo 2 e identificación de nuevas dianas terapéuticas.

Coordinador: Antonio Zorzano Olarte

DETERMINANTES DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA: MECANISMOS MOLECULARES IMPLICADOS

El seguimiento longitudinal prospectivo de recién nacidos de bajo peso para la edad gestacional (PEG) ha mostrado que estos realizan crecimiento recuperador postnatal rápido y exagerado, y desarrollan precozmente resistencia a insulina y aumento de grasa visceral y hepática, lo que, a su vez, condiciona mayor riesgo para el futuro desarrollo de diabetes (Sebastiani et al., *Pediatr Obes* 2016).

Se ha demostrado que la proteína mitocondrial Mitofusina 2 (Mfn2) se reprime en el músculo esquelético de ratones viejos, que ratones knockout a los que se ha eliminado Mfn2 en músculo muestran intolerancia a la glucosa, disfunción mitocondrial y atrofia muscular. Esto indica que Mfn2 es una diana para el desarrollo de nuevas terapias de diabetes (Sebastián et al., *EMBO J* 2016).

Se ha demostrado que la sobreexpresión de Sirt1 en el músculo esquelético del ratón activa su capacidad oxidativa, pero no protege contra la obesidad y la resistencia a la insulina (Vila et al., *Mol Ther. Methods Clin Dev* 2016). Se ha descrito que un incremento en la expresión de Alox5ap puede proteger contra la obesidad, la inflamación, la esteatosis lipídica y la resistencia a la insulina (Elias et al. *Diabetes* 2016).

LA INFLAMACIÓN COMO PROCESO PATOGENICO EN LA DIABETES MELLITUS: PAPEL DEL TEJIDO ADIPOSO E INTERACCIÓN CON OTROS TEJIDOS U ÓRGANOS.

Hemos establecido nuevas interrelaciones entre metabolismo lipídico e inflamación. La lipina-2, una proteína del metabolismo lipídico que regula los niveles de ácido fosfatídico y diacilglicerol, se comporta en macrófagos como un regulador clave del ensamblaje molecular que genera interlequina 1, llamado inflammasoma NLRP3. Esto proporciona una explicación molecular del síndrome de Majeed y aporta una conexión, entre metabolismo lipídico e inflamación, con interesantes posibilidades de manipulación terapéutica (Lordén et al., *J Exp Med* 2016).

Hemos demostrado que el ambiente hostil de la inflamación crónica asociada a la obesidad y la diabetes tipo 2 altera las propiedades inmunológicas funcionales de las células madre residentes en el tejido adiposo (Serena et al., *Stem Cells*. 2016).



IDENTIFICACIÓN DE MECANISMOS MOLECULARES Y NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS PARA EL DESARROLLO DE INTERVENCIONES TEMPRANAS PERSONALIZADAS EN DIABETES MELLITUS.

Durante décadas se había discutido si la acumulación de glucógeno en las células beta del páncreas tenía un papel importante en el control de glucemia. Usando modelos genéticos con alterada capacidad de acumulación de glucógeno en células beta, hemos demostrado que el glucógeno no juega un papel regulador (Mir-Coll et al., *Diabetologia* 2016).

El tejido adiposo juega un importante papel en el control del gasto energético. Se ha documentado que la ablación específica en tejido adiposo marrón de IGFIR / IR (DKO) induce una severa atrofia de la grasa marrón. Los ratones DKO mostraron un aumento de grasa corporal, y una manifiesta resistencia a la insulina, sin intolerancia a la glucosa (Viana-Huete et al., *Endocrinology* 2016). Estos resultados indican que la vía del receptor de IGF-I es esencial en la función del tejido adiposo marrón.

Hemos descrito que los activadores de la Heme-Regulated eIF2 α kinase pueden revertir la intolerancia a la glucosa y la esteatosis hepática inducida por una dieta rica en grasas gracias a su capacidad para incrementar FGF21 (Ejaz et al., *Diabetes* 2016).

IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES DE RIESGO DE PROGRESIÓN DE LA DIABETES.

Se ha identificado un nuevo marcador de inflamación en gotas lipídicas intracelulares. Los monocitos humanos de sangre periférica contienen un isómero inhabitual del ácido palmitoleico, el ácido cis-7-hexadecenoico, en gotas lipídicas. Este compuesto pudiera resultar de utilidad como biomarcador de 'monocitos espumosos' para la detección temprana de enfermedades cardiovasculares (Guijas et al., *Cell Chem Biol* 2016).



4

Programas
Transversales

Programa de Formación

Coordinador: Ángel Nadal Navajas

CIBERDEM celebró su 7ª Reunión Anual del 11 al 13 de mayo en el Hotel Campus, en el campus de la Universitat Autònoma de Barcelona en Cerdanyola del Vallés (Barcelona), con gran asistencia de participantes y un excelente nivel científico de las comunicaciones. Además de las sesiones dedicadas a cada uno de los Programas de Investigación, hubo sesiones dedicadas a las plataformas CIBERDEM, a la transferencia tecnológica en CIBER y un workshop sobre oportunidades de financiación, dirigido a los investigadores post-doctorales.

Con el objetivo de promover la formación de los investigadores y la interacción entre los grupos, CIBERDEM estableció en el 2016 una convocatoria de Ayudas a la Movilidad intraCIBERDEM e InterCIBER.

CIBERDEM organizó, el Simposio Anual “La diabetes a debate 2016: la diabetes en la frontera del conocimiento” (Barcelona el 8 de octubre) en el contexto de la colaboración que mantiene de forma continuada con la empresa MSD. En el simposio se discutieron los nuevos avances realizados en áreas punteras de la obesidad y la terapia celular y regenerativa en diabetes. Junto con el simposio también se realizó un programa de videoconferencias sobre aspectos de investigación más aplicada que se diseminó vía WEB a los servicios de endocrinología de España.

Entre las actividades de formación realizadas por los grupos con la participación de CIBERDEM cabe destacar los cursos siguientes:

- *III Joint Workshop Tarraco-Malacca CIBERDEM-CIBEROBN*, (Hospital Universitario Juan XXIII y Hospital Universitario Carlos Haya, Lloret, 21 - 22 enero).
- *Mass spectrometry imaging: a key technology for molecular histology* (Centre d’R+D+I en Nutrició I Salut, Reus, 9 febrero).
- 7º Simposio sobre Diabetes, Dislipemias y Riesgo Cardiovascular (Calpe, 26 - 27 febrero).
- XIII Curso para Postgraduados: Fundamentos Moleculares de la Medicina (Universidad Complutense de Madrid y Real Academia Nacional de Medicina, Madrid, 25 – 26 mayo).
- *Cardiovascular Disease and Diabetes: Perspectives and Approaches* (Fundación SED, Madrid, 5 octubre, Barcelona, 6 octubre).
- VI Jornada Prometeo-GV: Avances en Diabetes y Obesidad (Universidad Miguel Hernández, Elche, 22 noviembre).
- Curso “Cómo estructurar y presentar un proyecto de investigación clínica” (Instituto de Investigación sanitaria INCLIVA, Valencia, 19 -20 diciembre).

Programa de Comunicación y Difusión a la sociedad

Coordinadora: Anna Novials Sardá

CIBERDEM mantiene el doble objetivo estratégico de divulgar a la sociedad los contenidos científicos generados por los grupos de investigación para incrementar el conocimiento de la diabetes en la sociedad y, al mismo tiempo, mejorar el conocimiento del propio CIBERDEM en los ámbitos de investigación nacional e internacional.

Entre las principales acciones de divulgación social cabe destacar la participación de CIBERDEM en:

- Diabetes Experience Day (13 de febrero), foro de personas con diabetes, familiares, y profesionales de la medicina, donde CIBERDEM dio a conocer su estructura y organización, así como sus líneas de investigación. La reunión organizada por Canal Diabetes, canal social con gran capacidad de difusión, reunió a más de 1.000 personas.
- Día Mundial de la Diabetes (14 de noviembre), con participación en las actividades organizadas en las distintas comunidades autónomas.
- #Improciencia (16 de noviembre), iniciativa de divulgación de CIBER dentro de la Semana de la Ciencia, donde CIBERDEM presentó el proyecto “Generación de Células Beta” en un formato de improvisación teatral.

CIBERDEM mantiene una estrecha relación con las siguientes asociaciones de pacientes:

- Federación Española de Diabetes, CIBERDEM da a conocer sus actividades de investigación en diabetes a través del Espacio CIBERDEM, en la revista DiabetesFEDE. Este año se han concedido 6 entrevistas con investigadores principales CIBERDEM.
- DiabetesCero, movimiento de padres de niños con diabetes y adultos cuyo objetivo es el seguimiento y financiación de la investigación en diabetes. Se ha establecido un flujo de información entre CIBERDEM y DiabetesCERO. Los grupos CIBERDEM con líneas de investigación en diabetes tipo 1 elaboraron material sobre sus líneas de investigación que se ha puesto a disposición de DiabetesCero y está actualmente en su página WEB.
- Asociaciones locales y autonómicas de pacientes con diabetes, con las que CIBERDEM colaboró en diversas actividades de divulgación.

Entre las acciones de comunicación científica a nivel nacional, cabe destacar la presentación sobre la estructura, organización, y actividades científicas de CIBERDEM, por parte del Director Científico, en el marco de la VII Reunión Anual Lilly en Diabetes celebrada en Madrid el 1 de octubre con la participación de una nutrida representación de endocrinólogos de todo el país.

A nivel internacional, y con el objetivo de reforzar la presencia de CIBERDEM en la comunidad científica, este año se ha contactado con EURADIA, *The Alliance for European Diabetes Research*, una alianza europea donde participan sociedades científicas e industria farmacéutica con un interés común por la diabetes. CIBERDEM participó en el EURADIA *Summer Meeting* (13 de julio) y ha solicitado la incorporación como miembro de la alianza.



5

Plataformas

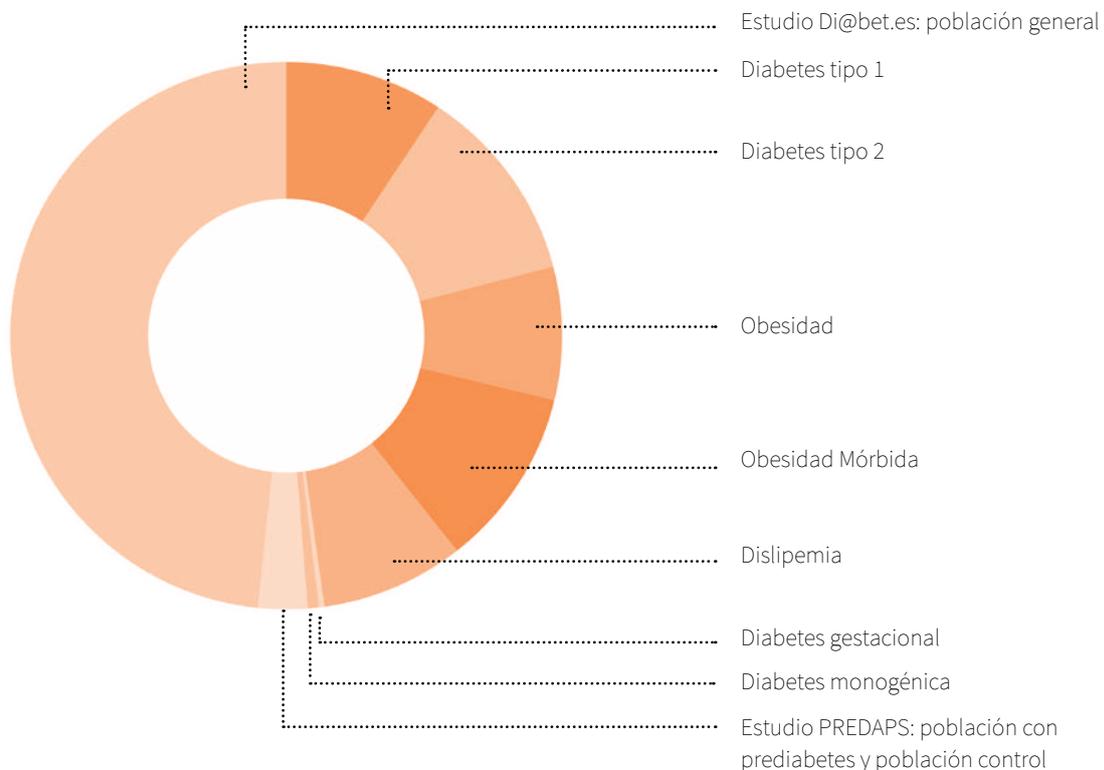
Biorepositorio de Diabetes y Enfermedades Metabólicas CIBERDEM-IDIBAPS

Coordinadora: Anna Bosch · Coordinadora técnica: Verónica Fernández

Se trata de una plataforma mixta CIBER-IDIBAPS integrada en el Biobanco IDIBAPS cuyo objetivo es poner a disposición de la comunidad científica muestras biológicas bien caracterizadas y estandarizadas de las principales enfermedades metabólicas.

El Biorepositorio cuenta en la actualidad con un total de 39.387 muestras de sangre total, plasma, suero, ADN y linfocitos de un total de 11.545 personas con las siguientes características:

PROCEDENCIA DE LAS MUESTRAS



Durante el año 2016 se continuó la recogida de muestras de donantes pertenecientes a los proyectos PREDAPS y Di@bet.es. La mayoría de muestras recibidas del estudio PREDAPS (131) han sido de seguimiento de los donantes recogidos en los años anteriores, siendo el 76% cuartas donaciones. De la 2ª fase del proyecto Di@bet.es incidencia se recibieron muestras de 960 donantes.

En el 2016 se cedieron alícuotas para los siguientes proyectos relacionados con el estudio Di@bet.es:

- Incidencia de diabetes tipo 2 en el estudio di@bet.es: papel de los ácidos grasos y del sistema de transporte regulado por VEGFB en el desarrollo de enfermedades metabólicas.
- *Genetic and environmental factors of insulin resistance syndrome and its long-term complications in immigrant Mediterranean populations.*
- *Understanding obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes and fatty liver disease: a multidisciplinary approach.*
- Hormonas tiroideas y peso corporal. Papel de variantes en el gen del receptor alfa de las hormonas tiroideas en el riesgo de obesidad.

Plataforma Metabolómica

Director: **Xavier Correig** · Coordinador: **Óscar Yanes**

<http://www.metabolomicsplatform.com/>

La Plataforma Metabolómica es una plataforma mixta CIBERDEM - Universitat Rovira i Virgili (URV) para la prestación de servicios tecnológicos en el ámbito de las ciencias ómicas. El principal objetivo de la Plataforma Metabolómica es el de trabajar como un laboratorio integrado para los grupos del CIBERDEM, definiendo objetivos, dimensión y características tanto del conjunto de muestras como de los diseños experimentales. El equipamiento actualmente disponible en el campo NMR y LC/GC-MS permite análisis a gran escala de fluidos corporales (por ejemplo, suero u orina), así como tejidos o biopsias de pacientes y/o modelos animales. El uso de estadística avanzada, quimiometría y algoritmos multivariantes permite transformar un elevado conjunto de datos en perfiles metabólicos, y en última instancia en información clínica. Los datos experimentales son procesados por el equipo de la plataforma, facilitando la interpretación de resultados y aportando conclusiones clínicas sólidas, relevantes y útiles para los distintos grupos de Investigación.

La Plataforma Metabolómica está especialmente dirigida a las necesidades de los Grupos de Investigación del CIBERDEM y de la URV; sin embargo, sus servicios, así como potenciales colaboraciones científicas, están disponibles para otros grupos CIBER. Durante 2016 se han realizado 7 colaboraciones con grupos del CIBERDEM y 4 colaboraciones con grupos de otras áreas temáticas del CIBER.

La actividad científica de la plataforma en 2016 se resume en:

- Publicaciones en revistas indexadas: 16
- Factor de impacto medio: 8.27
- Participación en conferencias internacionales: 7
- Proyectos activos en 2016: 3 proyectos nacionales (BFU2014-57466-P, EUIN2015-62503 y TEC2015-69076-P) y 3 proyectos europeos (EU660034-MSCA-IF-ES-FT, 645758-TROPSENSE y H2020-MSCA-ITN-2015).

Líneas de investigación activas durante 2016:

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

Resultados relevantes durante 2016:

- Desarrollo de un método para el perfilado de glicoproteínas en sangre medidas mediante 1HRMN.
- Identificación de marcadores metabólicos en humor vítreo de pacientes con retinopatía diabética.
- Programación de algoritmos para experimentos de flujómica con espectrometría de masas (LC-MS) y RMN.
- Creación y validación de un algoritmo nuevo para la identificación de metabolitos desconocidos mediante espectrometría de masas (GC-MS).
- Desarrollo de una metodología para la obtención y análisis de imágenes metabólicas de espectrometría de masas por pulverización catódica de nanopartículas metálicas (NP-LDI-MSI) sobre tejidos de modelos animales.
- Desarrollo de una nueva aproximación computacional basada en la red metabólica del metabolismo humano para predecir alteraciones en la abundancia de metabolitos a partir de datos de proteómica cuantitativa.

A composite image featuring a blurred microscope in the background and a rack of test tubes in the foreground. The test tubes are partially filled with a clear liquid. An orange semi-transparent overlay covers the right side of the image, containing the number '6' and the text 'Grupos de investigación'.

6

Grupos de
investigación



INVESTIGADORA PRINCIPAL

Álvarez Escola, Carmen

 **Universidad Complutense de Madrid**

Facultad de Farmacia
Ciudad Universitaria, S/N
28040 Madrid

 (+34) 91 394 18 57

 calvarez@ucm.es

 **Web de grupo**

PROGRAMA
P2



INTEGRANTES

Contratados: Fernández Millán, Elisa

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

Principales líneas de investigación

Identificación de los mecanismos celulares y moleculares que asocian el retraso en el crecimiento perinatal con una mayor predisposición a padecer en la edad adulta obesidad y diabetes tipo 2 en modelos de experimentación animal sometidos a manipulación nutricional. Con este objeto hemos abordado lo siguiente:

- Búsqueda de nuevos factores de crecimiento y de mecanismos que regulan el desarrollo, crecimiento y muerte de las células de los islotes pancreáticos.
- Estudio del efecto de los nutrientes sobre la producción de glucagón e insulina y de su liberación por las células alfa y beta pancreáticas respectivamente.
- Papel de las incretinas (GLP-1 y GIP) en la relación entre retraso del crecimiento intrauterino y el desarrollo de diabetes tipo 2 en edad adulta.
- Impacto de la subnutrición precoz sobre la sensibilidad hipotalámica a la insulina y leptina, así como la sobreexpresión de factores orexigénicos y anorexigénicos (NPY, POMC).
- Estudio de la microbiota intestinal como un nuevo factor ambiental implicado en el desarrollo de síndrome metabólico en condiciones previas de crecimiento perinatal restringido: posible alteración del eje entero-adiposo-insular.
- Identificación de compuestos naturales con efecto protector frente a patologías relacionadas con el estrés oxidativo y la inflamación como la Diabetes tipo 2 y caracterización de los mecanismos moleculares de acción que emplean en su protección.

Publicaciones científicas más relevantes

- FERNANDEZ-MILLAN E., MARTIN M.A., GOYA L., LIZARRAGA-MOLLINEDO E., ESCRIVA F., RAMOS S. ET AL. Glucagon-like peptide-1 improves beta-cell antioxidant capacity via extracellular regulated kinases pathway and Nrf2 translocation. *Free Radical Biology and Medicine*. 2016;95:16-26.
- MARTIN MÁ, GOYA L, RAMOS S, ÁLVAREZ ESCOLA CARMEN. Anti-diabetic actions of cocoa flavanols. *Molecular nutrition & food research*. 2016.
- DIAZ-CASTROVERDE S., GOMEZ-HERNANDEZ A., FERNANDEZ S., GARCIA-GOMEZ G., DI SCALA M., GONZALEZ-ASEGUINOLAZA G. ET AL. Insulin receptor isoform A ameliorates long-term glucose intolerance in diabetic mice. *DMM Disease Models and Mechanisms*. 2016;9(11):1271-1281.
- GOYA L., MARTIN M.A., SARRIA B., RAMOS S., MATEOS R., BRAVO L. Effect of cocoa and its flavonoids on biomarkers of inflammation: Studies of cell culture, animals and humans. *Nutrients*. 2016;8(4).
- FERNANDEZ-GOMEZ B., RAMOS S., GOYA L., MESA M.D., DEL CASTILLO M.D., MARTIN M.A. Coffee silverskin extract improves glucose-stimulated insulin secretion and protects against streptozotocin-induced damage in pancreatic INS-1E beta cells. *Food Research International*. 2016.

A destacar

RESULTADOS

- La incretina GLP-1 protege de manera eficaz a las células- β del estrés oxidativo mejorando la capacidad de defensa antioxidante de las mismas gracias a un aumento en la actividad y expresión enzimática de la glutatión-peroxidasa y reductasa, mediado por una activación, PKA-dependiente, de la vía de señales de las ERKs y una mayor translocación nuclear del factor Nrf2.
- El bloqueo de la actividad autofágica en las células- β durante la remodelación del páncreas endocrino neonatal podría estar asociado a la disminución local de IGF-2 ya que estudios in vitro en INS-1E ponen de manifiesto que la estimulación crónica de las células- β con IGF-2 aumenta la actividad autofágica a través de la inhibición de mTORC1.
- El extracto de cascarilla del café, mejoran la secreción de insulina y protegen frente al daño oxidativo inducido en células- β por la estreptozotocina.

PROYECTOS

- Mecanismos moleculares y celulares implicados en la patogénesis de la obesidad y DM2 en ratas sometidas a subnutrición materna y posteriormente realimentadas con dieta grasa. MINECO Ref. BFU 2011-25420. IP: Carmen Álvarez Escolá (2012-2016).
- Factores medioambientales implicados en el desarrollo del síndrome metabólico: restricción nutricional y microbiota intestinal. MINECO Ref. BFU2016-77931-R. (2016-2019) IP: Carmen Álvarez Escolá.

CONGRESOS

- Fernández-Millán et al. Role of the (macro)autophagy in the postnatal regeneration of endocrine pancreas and its relationship with IGF-2. 52nd EASD Meeting (2016)
- Rodríguez-Rivera et al. Clusterin, a proposed biomarker of food addiction is upregulated in the Nucleus Accumbens of undernourished rats. 46th SfN's (Neurosciences) Meeting (2016)
- Fernández-Millán et al. Identification of new mechanisms involved in the postnatal regeneration of endocrine pancreas: role of the autophagy in beta-cells and its relationship with IGF-2. XXXIX Congreso de la SEBBM (2016). Invitación
- Rodríguez-Rivera et al. Sobre-expresión de la clusterina en el núcleo accumbens de ratas subnutridas. 25 Congreso Farmadrid (2016)



INVESTIGADOR PRINCIPAL

Ascaso Gimilio, Juan Fco.

 Fundación para la Investigación del Hospital Clínico de la Comunidad Valenciana (Fund. INCLIVA)

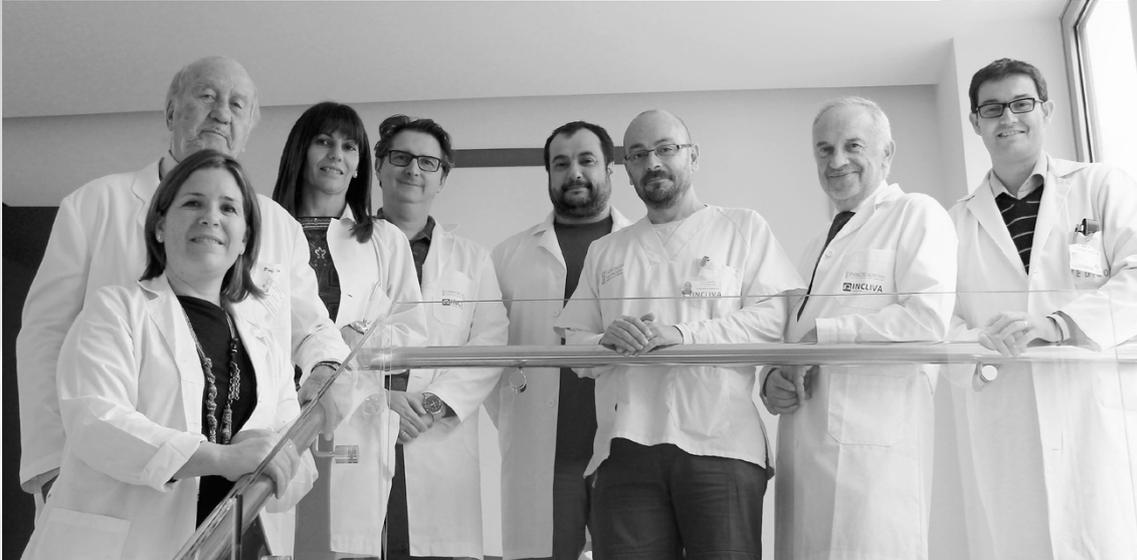
Avd. Menéndez y Pelayo, 4 Acc.
46010 Valencia

 (+34) 96 197 35 36

 ascaso@uv.es

 [Web de grupo](#)

PROGRAMA
P1



INTEGRANTES

Contratados: Benito Casado, Esther | García García, Ana Barbara | Peiros Signes, Marta

Adscritos: Carmena Rodríguez, Rafael | Chaves Martínez, Felipe Javier | Martínez Hervás, Sergio | Real Collado, José Tomás

Principales líneas de investigación

- Diagnóstico genético de las hiperlipemias primarias y el riesgo cardiovascular.
- Combinación de hiperlipemias primarias con insulin-resistencia y diabetes mellitus.
- Lipemia posprandial y arterosclerosis en estados de insulin-resistencia.
- Insulin-resistencia, inflamación y estrés oxidativo.
- Diagnóstico, prevención y tratamiento del pie diabético.
- Factores genéticos implicados en la regulación del Índice de Masa Corporal y la obesidad abdominal.
- Sarcopenia y fragilidad en las enfermedades metabólicas y diabetes.

Publicaciones científicas más relevantes

- MARTINEZ-HERVAS S., ARTERO A., MARTINEZ-IBANEZ J., TORMOS M.C., GONZÁLEZ-NAVARRO H., PRIEGO A. ET AL. Increased thioredoxin levels are related to insulin resistance in familial combined hyperlipidaemia. *European Journal of Clinical Investigation*. 2016;46(7):636-642.
- MARTINEZ-HERVAS S., NAVARRO I., REAL J.T., ARTERO A., PEIRO M., GONZÁLEZ-NAVARRO H. ET AL. Unsaturated oral fat load test improves glycemia, insulinemia and oxidative stress status in nondiabetic subjects with abdominal obesity. *PLoS ONE*. 2016;11(8).
- MARRACHELLI V.G., RENTERO P., MANSEGO M.L., MORALES J.M., GALAN I., PARDO-TENDERO M. ET AL. Genomic and metabolomic profile associated to clustering of cardio-metabolic risk factors. *PLoS ONE*. 2016;11(9).
- ANDRES-BLASCO I., VINUE A., HERRERO-CERVERA A., MARTINEZ-HERVAS S., NUNEZ L., PIQUERAS L. ET AL. Hepatic lipase inactivation decreases atherosclerosis in insulin resistance by reducing LIGHT/lymphotoxin β -receptor pathway. *Thrombosis and Haemostasis*. 2016;116(2):379-393.
- SÁNCHEZ-HERNÁNDEZ RM, CIVEIRA F, STEF M, PEREZ-CALAHORRA S, ALMAGRO F, PLANA N ET AL. Homozygous Familial Hypercholesterolemia in Spain: Prevalence and Phenotype-Genotype Relationship. *Circulation. Cardiovascular genetics*. 2016;9(6):504-510.

A destacar

De la actividad científica del grupo de investigación durante 2016 destaca la continuidad de tres proyectos de investigación competitivos y multidisciplinares liderados por el Dr. Ascaso, el Dr. Real y el Dr. Chaves. En el proyecto liderado por el Dr. Ascaso, titulado “Modulación inmunofarmacológica de la inflamación sistémica asociada a desórdenes metabólicos. Búsqueda de nuevas dianas terapéuticas y síntesis de fármacos novedosos”, se aborda el estudio del papel del eje CCL11/CCR3 en la inflamación sistémica asociada a hipercolesterolemia familiar y su inmunomodulación por sobrecarga lipídica oral, así como el estudio del papel del eje CXCL16/CXCR6 en la disfunción endotelial inducida por Ang-II y en sujetos con Síndrome metabólico. Por otro, el proyecto “MicroRNAs en niños obesos con resistencia a la insulina. Implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas en el daño vascular precoz” liderado por el Dr. Real tiene por objetivo identificar miRNAs específicos que puedan servir como biomarcadores de la respuesta a la intervención nutricional sobre resistencia a la insulina (RI) y las alteraciones vasculares, inflamatorias y del estrés oxidativo que la acompañan en niños obesos con y sin RI. Por último, el proyecto liderado por el Dr. Chaves “Identificación de variaciones de secuencia y de metilación e hidroximetilación en el exoma asociadas al desarrollo de diabetes tipo 2” tiene por objetivo evaluar la influencia que en el desarrollo de diabetes mellitus tienen las variantes en la secuencia como alteraciones de la metilación e hidroximetilación (mChmC) del ADN.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

Balsinde Rodríguez, Jesús

📍 Ag. Estatal Consejo Superior
de Investigaciones Científicas
Instituto de Biología y Genética
Molecular
C/ Sanz y Fores S/N
47003 Valladolid

☎ (+34) 98 342 30 62

✉ jbalsinde@ibgm.uva.es

🌐 [Web de grupo](#)

PROGRAMA
P3



INTEGRANTES

Contratados: Meana González, Clara | Rubio Aranda, Julio Miguel

Adscritos: Astudillo Del Valle, Alma | Balboa, María Ángeles | De Pablo Herranz, Nagore | Duque De Cela, Montserrat | Gil De Gómez Sesma, Luis | Guijas Maté, Carlos | Lebrero Fernández, Patricia | Lorden Losada, Gema | Montero Domínguez, Olimpio | Sanjuán García, Miren Itziar

Principales líneas de investigación

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

- Regulación celular de fosfolipasas A2 y lipinas como enzimas clave en la producción de eicosanoides, sustancias pro- y anti-inflamatorias derivadas del ácido araquidónico. Hay múltiples fosfolipasas A2 y lipinas en las células y nuestro objetivo es delinear el papel de cada una de estas formas en la producción de eicosanoides en obesidad, diabetes y enfermedad cardiovascular.
- Biosíntesis y degradación de gotas lipídicas durante la activación celular. Las gotas lipídicas son los orgánulos citoplásmicos donde se almacenan las grasas, pero también pueden participar en otras tareas importantes, como por ejemplo funcionar como puntos de reunión e interacción de enzimas implicadas en señalización lipídica o como sitio intracelular de síntesis de mediadores lipídicos.
- Aplicación de estrategias lipídicas basadas en espectrometría de masas para la identificación y cuantificación de lipidomas celulares. Un objetivo importante en esta área es determinar el origen e identidad de las especies moleculares individuales de fosfolípidos que se producen en diferentes

condiciones fisiopatológicas, lo que constituye un paso previo clave para el estudio posterior de sus funciones biológicas.

- Papel de los derivados de ácidos grasos omega-3 como bloqueantes de la activación de los monocitos/macrófagos mediante sus efectos antagónicos sobre el inflamasoma u otros mecanismos de relevancia fisiopatológica.

Publicaciones científicas más relevantes

- SALA-VILA A., NAVARRO-LÉRIDA I., SÁNCHEZ-ÁLVAREZ M., BOSCH M., CALVO C., LÓPEZ J.A. ET AL. Interplay between hepatic mitochondria-Associated membranes, lipid metabolism and caveolin-1 in mice. *Scientific Reports*. 2016;6.
- PENA L., MEANA C., ASTUDILLO A.M., LORDEN G., VALDEARCOS M., SATO H. ET AL. Critical role for cytosolic group IVA phospholipase A2 in early adipocyte differentiation and obesity. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2016;1861(9):1083-1095.
- GUIJAS C., MEANA C., ASTUDILLO A.M., BALBOA M.A., BALSINDE J. Foamy Monocytes Are Enriched in cis-7-Hexadecenoic Fatty Acid (16:1n-9), a Possible Biomarker for Early Detection of Cardiovascular Disease. *Cell Chemical Biology*. 2016;23(6):689-699.
- LORDÉN G., SANJUÁN-GARCÍA I., DE PABLO N., MEANA C., ÁLVAREZ-MIGUEL I., PÉREZ-GARCÍA MT ET AL. Lipin-2 regulates NLRP3 inflammasome by affecting P2X7 receptor activation. *The Journal of experimental medicine*. 2016.

A destacar

PROYECTOS VIGENTES EN 2016

- “Rutas anti-inflamatorias mediadas por lípidos que regulan la activación del inflamasoma: papel de los ácidos grasos omega-3 y lipina-2”. Ministerio de Economía y Competitividad (SAF2013-48201-R).
- “Isómeros posicionales y derivados oxigenados del ácido palmitoleico: nuevos mediadores lipídicos de la inflamación”. Junta de Castilla y León, Consejería de Educación (JCYL CSI073U16).

CONVENIOS DE I+D CON EMPRESAS

- FIV Recoletos, “Estudio del papel de los eicosanoides durante la implantación y en diabetes gestacional”.
- Mozo-Grau, “Desarrollo de fluidos que potencien o favorezcan la osteointegración de los implantes en individuos diabéticos”.

RESULTADOS MÁS RELEVANTES

- Descubrimiento de que la lipina-2, una enzima del metabolismo de triglicéridos y fosfolípidos, es un regulador clave en macrófagos del ensamblaje molecular que genera interlequina 1 β , llamado inflamasoma NLRP3. Este hallazgo explica a nivel molecular el síndrome de Majeed, una enfermedad autoinflamatoria que se produce por una mutación del gen que codifica para la lipina-2 que anula su actividad enzimática.
- Descripción de la presencia de un isómero inhabitual del ácido palmitoleico, el ácido cis-7-hexadecenoico en monocitos humanos de sangre periférica. Este ácido graso muestra un fuerte carácter anti-inflamatorio in vitro e in vivo y sus niveles parecen estar regulados por el estado de activación de las células, lo que podría resultar de utilidad como biomarcador de ‘monocitos espumosos’ para la detección temprana de enfermedades cardiovasculares.

FORMACIÓN

- Tesis doctoral: “Regulación de la formación de gotas lipídicas por ácido araquidónico en monocitos humanos: importancia del ácido graso 16:1n-9”, Carlos Guijas Maté, Universidad de Valladolid.
- Tesis doctoral: “Regulación de la activación del inflamasoma NLRP3 por lipina-2 en macrófagos”, Gema Lordén Losada, Universidad de Valladolid.
- Tesis de máster: “Estudio de los niveles de ácido docosahexaenoico (22:6n-3) en macrófagos peritoneales de ratón”, Laura Pereira de Blas, Universidad de Valladolid.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

**Benito De las Heras,
Manuel Román**

 **Universidad Complutense
de Madrid**

Facultad de Farmacia
Ciudad Universitaria, S/N
28040 Madrid

 (+34) 91 394 17 77

 mbenito@ucm.es

 **Web de grupo**

PROGRAMA
P3



INTEGRANTES

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

Adscritos: Bartolomé Herrainz, Alberto | Díaz-Castroverde Vicario, Sabela | Escribano Illanes, Óscar | Gómez Hernández, Almudena | Guillen Viejo, Carlos | Pedromo Loaiza, Liliana | Viana Huete, Vanesa

Principales líneas de investigación

- Mecanismos compensatorios de la resistencia a la insulina hepática: Progresión de la diabetes tipo 2 y deterioro de la función beta pancreática.
 - A.- Papel del eje endocrino hepato-pancreático en el desencadenamiento de la hiperplasia de los islotes pancreáticos. El receptor de la insulina como gen terapéutico de la hiperglucemia diabética.
 - B.- Papel de la autofagia, mitofagia y estrés de retículo en la regulación de la masa funcional de islotes pancreáticos.
 - C.- Papel de la amilina humana como “link” entre el deterioro de las células beta del páncreas endocrino y la neurodegeneración.
- Órgano adiposo y enfermedad inflamatoria: Complicaciones cardiovasculares.
 - D.- El modelo de ratón BATIRKO/apoE -/- DKO: Papel de los mecanismos compensatorios de la Resistencia a la insulina en el agravamiento/atenuación de la lesión vascular.
- Función termogénica y enfermedad inflamatoria del órgano adiposo.
 - E.1.- Nuevos modelos murinos de disfunción termogénica del tejido adiposo marrón: IGFIR KO and IGFIR/IR DKO específicos de tejido.
 - E.2.- Nuevos modelos murinos de marronización: p85 alpha/PI 3 kinase KO específico de tejido marrón.
 - E.3.- Papel de los receptores de insulina (IR) y del factor de crecimiento a manera de insulina (IGFIR) en la dinámica mitocondrial in vitro e in vivo.

Publicaciones científicas más relevantes

- GARCÍA-AGUILAR A., GUILLÉN C., NELLIST M., BARTOLOMÉ A., BENITO M. TSC2 N-terminal lysine acetylation status affects its stability modulating mTORC1 signaling and autophagy. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*. 2016;1863(11):2658-2667.
- DÍAZ-CASTROVERDE S., BAOS S., LUQUE M., DI SCALA M., GONZÁLEZ-ASEGUINOLAZA G., GÓMEZ-HERNÁNDEZ A. ET AL. Prevalent role of the insulin receptor isoform A in the regulation of hepatic glycogen metabolism in hepatocytes and in mice. *Diabetología*. 2016;:1-9.
- VIANA-HUETE V, GUILLÉN C, GARCÍA-AGUILAR A, GARCÍA G, FERNÁNDEZ S, KAHN CR ET AL. Essential role of IGFIR in the onset of male brown fat thermogenic function: Regulation of glucose homeostasis by differential organ-specific insulin sensitivity. *Endocrinology*. 2016; en20151623.
- BENEIT N, FERNÁNDEZ-GARCÍA CE, MARTÍN-VENTURA JL, PERDOMO L, ESCRIBANO Ó, MICHEL JB ET AL. Expression of insulin receptor (IR) A and B isoforms, IGF-IR, and IR/IGF-IR hybrid receptors in vascular smooth muscle cells and their role in cell migration in atherosclerosis. *Cardiovascular diabetology*. 2016;15(1):161.
- DÍAZ-CASTROVERDE S., GÓMEZ-HERNÁNDEZ A., FERNÁNDEZ S., GARCÍA-GÓMEZ G., DI SCALA M., GONZÁLEZ-ASEGUINOLAZA G. ET AL. Insulin receptor isoform A ameliorates long-term glucose intolerance in diabetic mice. *DMM Disease Models and Mechanisms*. 2016;9(11):1271-1281.

A destacar

En relación con la etiopatogénesis de la diabetes tipo 2, hemos demostrado que la amilina humana, pero no la de rata, es capaz de inhibir la autofagia en células de insulinoma que sobreexpresan la amilina humana o de rata. Dicha inhibición por la amilina humana, aumenta la susceptibilidad de las células beta pancreáticas al estrés de retículo inducido, de manera que las células desencadenan un proceso de apoptosis. Estos resultados abundan en el papel protector de la autofagia en las células beta pancreáticas en relación con procesos de estrés de retículo u oxidativo. Por otro lado, hemos demostrado en el modelo murino de BATIGFIRDKO que los receptores de la insulina (IR) y del IGF1 (IGFIR) son esenciales para el desarrollo del tejido adiposo marrón en ratones, de manera que producen una severa atrofia del mismo. Dicha atrofia va acompañada de un severo daño de las mitocondrias, las cuales pierden parcial o totalmente la cresta mitocondrial. El mecanismo de fisión mitocondrial desencadenado por el frío en relación con la fosforilación de la proteína DRP-1 y la expresión de la forma corta de la proteína OPA-1, la OPA-1S, está impedido. Igualmente, está disminuido el mecanismo de desacoplamiento mitocondrial mediado por la UCP-1, dado que su expresión está severamente inhibida en el tejido adiposo marrón remanente aislado del DKO frente al control. El resultado global es la severa hipotermia desencadenada en los DKO versus control en respuesta a la exposición al frío. Dichos ratones desarrollan una fuerte susceptibilidad a la acumulación de grasa visceral, sobrepeso, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia en comparación con los ratones controles.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

Blanco Vaca, Francisco

 Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

C/ S Antoni M^a Claret, 167
08025 Barcelona

 (+34) 93 553 73 58

 fblancova@santpau.cat

 [Web de grupo](#)

PROGRAMA
P1

INTEGRANTES

Contratados: Cedo Gine, Lidia | Santos Palacios, David

Adscritos: Escolá Gil, Juan Carlos | Julve Gil, Josep | Laura Errico, Teresa | Martín, Jesús | Pérez Pérez, Antonio | Roig Martínez, Rosa

Principales líneas de investigación

- Hipertrigliceridemia y disminución de HDL (Dislipemia aterogénica): modulación por dieta y fármacos y papel en desarrollo de diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular aterotrombótica.
- Genética de la dislipidemia, diabetes tipo 2 e hiperhomocisteinemia.
- Desarrollo y aplicación de técnicas de Bioquímica y Biología Molecular al laboratorio clínico (innovación).
- Homeostasis del colesterol y desarrollo de carcinoma mamario y epitelial de tiroides.
- Relación de la grasa epicárdica, la función lipoproteica y la inflamación con el desarrollo de arteriosclerosis y miocardiopatía diabética.
- Evaluación de nuevas estrategias terapéuticas y nutricionales para mejorar las propiedades cardioprotectoras de las HDL en modelos experimentales de obesidad, diabetes y cáncer.

Publicaciones científicas más relevantes

- SALORD N., FORTUNA A.M., MONASTERIO C., GASA M., PÉREZ A., BONSIGNORE M.R. ET AL. A randomized controlled trial of continuous positive airway pressure on glucose tolerance in obese patients with obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2016;39(1):35-41.
- JULVE J., MARTÍN-CAMPOS J.M., ESCOLÀ-GIL J.C., BLANCO-VACA F. Chylomicrons: Advances in biology, pathology, laboratory testing, and therapeutics. *Clinica Chimica Acta*. 2016;455:134-148.
- FERNÁNDEZ-SUÁREZ M.E., ESCOLÀ-GIL J.C., PASTOR O., DAVALOS A., BLANCO-VACA F., LASUNCION M.A. ET AL. Clinically used selective estrogen receptor modulators affect different steps of macrophage-specific reverse cholesterol transport. *Scientific Reports*. 2016;6.
- CEDO L., GARCÍA-LEÓN A., BAILA-RUEDA L., SANTOS D., GRIJALVA V., MARTÍNEZ-CIGNONI M.R. ET AL. ApoA-I mimetic administration, but not increased apoA-I-containing HDL, inhibits tumour growth in a mouse model of inherited breast cancer. *Scientific Reports*. 2016;6.
- AMIGÓ N, MALLOL R, HERAS M, MARTÍNEZ-HERVÁS S, BLANCO-VACA F, ESCOLÀ-GIL JC ET AL. Lipoprotein hydrophobic core lipids are partially extruded to surface in smaller HDL: “Herniated” HDL, a common feature in diabetes. *Scientific reports*. 2016;6:19249.

A destacar

PROYECTOS

- Proyecto coordinado con otros grupos del CIBERDEM financiado por la Fundación La Marató de TV3 con el título: Prevenir la enfermedad coronaria prematura en Cataluña aumentando el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar.
- Proyecto coordinado con otros grupos del CIBERDEM financiado por la Fundación La Marató de TV3 con el título: Lipotoxicidad y enfermedad microvascular: contribución al daño miocárdico en modelos clínicos y animales de diabetes.
- Proyecto financiado por la Sociedad Española de Arteriosclerosis con el título: Análisis del efecto de la administración de nicotinamida sobre el peso corporal y las propiedades cuantitativas y cualitativas de las lipoproteínas y su relación con el desarrollo de arteriosclerosis en modelos experimentales.

RESULTADOS

- La administración de miméticos de apoA-I, pero no el incremento de su contenido en HDL, inhiben el desarrollo de cáncer de mama en un modelo experimental de cáncer de mama hereditario y en células MCF-7 de adenocarcinoma humano.
- El tratamiento continuo con presión positiva en las vías respiratorias mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes obesos mórbidos con apnea obstructiva grave del sueño.
- El desarrollo de obesidad inhibe la principal propiedad cardioprotectora de las HDL, el proceso de transporte reverso de colesterol específico de macrófagos, en ratones obesos db/db mediante la represión de los transportadores hepáticos ABCG5/G8. La cirugía de derivación gástrica mejora la expresión de estos transportadores y el grado de esteatosis hepática en hígado de pacientes obesos.
- La administración de nicotinamida (derivado de la vitamina B3) resultó una disminución en la ganancia de peso de forma concomitante con menor adiposidad y una peor eficiencia calórica de la dieta en modelos de ratón obesos e insulino resistentes.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

**Blázquez Fernández,
Enrique**

 **Universidad Complutense
de Madrid**

Facultad de Farmacia
Ciudad Universitaria, S/N
28040 Madrid

 (+34) 91 394 14 43

 eblazquez@med.ucm.es

 **Web de grupo**

PROGRAMA
P1



INTEGRANTES

Contratados: Hurtado Carneiro, Verónica

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

Principales líneas de investigación

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

A destacar

- Desarrollo de las distintas líneas de investigación, especialmente una nueva implicada en las interrelaciones entre la enfermedad de Alzheimer y la Diabetes Mellitus tipo 2 con especial hincapié sobre el hipometabolismo cerebral de glucosa y la resistencia a la acción de la insulina.
- Incremento de colaboraciones científicas con otros grupos, tales como L. Sacchetti, Universidad Federico II, Nápoles; J. Argente, Hospital Niño Jesús, Madrid; J. Oriola, Hospital Clinic, Barcelona; L. Castaño, Hospital de Cruces, Baracaldo, L. Wenger, Institute of Physiology, Zurich; D. Burks, Valencia; MA. Pozo, Madrid y R. Simó, Barcelona.
- Hallazgos obtenidos sobre los efectos biológicos del GLP-2 sobre la proliferación celular dependiente de la concentración de glucosa y la constatación que la caracterización funcional de mutaciones MODY puede ser de gran interés translacional. También han sido de gran importancia los resultados obtenidos en las interrelaciones del GLP-1 con los sensores metabólicos cerebrales como AMPK, mTOR, GK y PASK. Relacionado con este último han sido muy útiles los estudios en un modelo murino deficiente en PASK. De una forma similar la experimentación con un ratón transgénico con hiperexpresión de la proteína Tau nos ha permitido reproducir el hipometabolismo central de glucosa que se observa en la enfermedad de Alzheimer, lo que en un futuro próximo permitirá el estudio con drogas neuroprotectoras, con objeto de analizar su potencial efecto terapéutico.
- Publicación de un capítulo en el libro de Tratado de Diabetes Mellitus (2ª Edición) de la SED (Capítulo 14. Incretinas). E. Blázquez y E. Velázquez.
- Entrevista al Dr. Enrique Blázquez en la Revista de divulgación científica Diabetesfede (Federación Española de Diabetes) nº44, julio/agosto 2016. "Alzheimer y Diabetes tipo 2 tienen muchos puntos de encuentro".
- Concesión del proyecto REF: RTC-2016-4823-1: GLAUKUS –SYLENTIS S.A.U. (Convocatoria 2016). IP: Dra. Carmen Sanz.
- Proyecto Artículo 83, UCM- SYLENTIS (Nov2015 –Nov 2016). IP: Dra. Carmen Sanz.
- Proyecto Fundación Mutua Madrileña 25/09/2013-24/09/2016. IP: Dr. Enrique Blázquez.
- Proyecto BFU2015-64440-P. Ministerio de Economía y Competitividad (2016-2018) IP: Ricardo Escalante y Olivier Vincent. Miembro del equipo investigador: Dra. María Ángeles Navas.
- Curso XIII para Postgraduados Fundamentos Moleculares de la Medicina, celebrado en la RANM (Mayo 2016) cuyo director es Dr. Enrique Blázquez Fernández.





INVESTIGADORA PRINCIPAL

Bosch Tubert, Fátima

 **Universidad Autónoma de Barcelona**

Centro de Biotecnología
Animal y Terapia Genética
Edificio H - Campus UAB
08193 Bellaterra - Barcelona

 (+34) 93 581 41 82

 fatima.bosch@uab.cat

 **Web de grupo**

PROGRAMA
P2



INTEGRANTES

Contratados: Casellas Comallonga, Alba | Vilà Prats, Laia

Adscritos: Barrero Victorio, Jennifer | Carretero Romay, Ana | Elias Puigdomenech, Ivet | Ferre Masferrer, María Del Tura | Franckhauser, Sylvie | García Martínez, Miguel | Haurigot, Virginia | Jiménez Cenzano, Verónica | León Madrenas, Xavier | Maggioni, Luca | Mallol Domínguez, Cristina | Melgarejo Bermúdez, Verónica | Molas Laplana, María | Morró Larrubia, Meritxell | Moya Martínez, Marta | Muñoz Forero, Sergio Antonio | Nacher García, Víctor | Navarro Beltrán, Marcos | Otaegui Goya, Pedro José | Pujol Altarriba, Anna | Ribera Sánchez, Albert | Roca Lecha, Carles | Ruberte Paris, Jesús | Zaguire Sánchez, Mireia

Principales líneas de investigación

Estudio de las causas y los mecanismos patofisiológicos de la diabetes mellitus y de la obesidad

- Estudio del papel de las alteraciones de las células β pancreáticas en el desarrollo de la diabetes.
- Identificación de nuevos genes en el tejido adiposo que predisponen a la diabetes tipo 2 y a la obesidad.
- Identificación de nuevos mecanismos implicados en el "browning" del tejido adiposo blanco.

Desarrollo de nuevas aproximaciones de terapia génica para la diabetes mellitus

- Aproximaciones de terapia génica para la diabetes tipo 1 centradas en la manipulación genética del musculo esquelético con el fin de producir insulina y/o de incrementar la captación de glucosa.
- Aproximaciones de terapia génica para la diabetes tipo 2 y la obesidad centradas en la manipulación genética del musculo esquelético y/o del hígado.
- Estudio in vivo de la capacidad de regenerar el páncreas endocrino en animales diabéticos:
Regeneración del páncreas endocrino mediante IGF-1
Betasel: selección in vivo de genes para mejorar la masa de células beta
- Desarrollo de aproximaciones de terapia génica para la diabetes y la obesidad centradas en la manipulación genética del tejido adiposo.

Publicaciones científicas más relevantes

- ELIAS I., FERRE T., VILA L., MUNOZ S., CASELLAS A., GARCÍA M. ET AL. ALOX5AP overexpression in adipose tissue leads to LXA4 production and protection against diet-induced obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2016;65(8):2139-2150.
- MOTAS S, HAURIGOT V, GARCIA M, MARCÓ S, RIBERA A, ROCA C ET AL. CNS-directed gene therapy for the treatment of neurologic and somatic mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *JCI insight*. 2016;1(9): e86696.
- VILÀ L, ROCA C, ELIAS I, CASELLAS A, LAGE R, FRANCKHAUSER S ET AL. AAV-mediated Sirt1 overexpression in skeletal muscle activates oxidative capacity but does not prevent insulin resistance. *Molecular therapy. Methods & clinical development*. 2016;5:16072.
- ALBERT V, SVENSSON K, SHIMOBAYASHI M, COLOMBI M, MUÑOZ S, JIMÉNEZ V ET AL. mTORC2 sustains thermogenesis via Akt-induced glucose uptake and glycolysis in brown adipose tissue. *EMBO molecular medicine*. 2016;.
- LAGARRIGUE S., LÓPEZ-MEJIA I.C., DENECHAUD P.-D., ESCOTE X., CASTILLO-ARMENGOL J., JIMÉNEZ V. ET AL. CDK4 is an essential insulin effector in adipocytes. *Journal of Clinical Investigation*. 2016;126(1):335-348.

A destacar

En 2016, hemos implementado la segunda parte de un proyecto financiado por la Juvenile Diabetes Research Foundation: “BetaSel2 – Therapeutic efficacy of novel cytokines and growth factors selected in vivo to improve beta cell mass”, para identificar candidatos para contrarrestar la diabetes tipo 1. También hemos obtenido resultados interesantes en el marco del proyecto financiado por el Ministerio de Educación y Competitividad (SAF2014-54866-R), “Nuevas aproximaciones de terapia génica para la diabetes tipo 2 y la obesidad basadas en la activación del tejido adiposo marrón y browning del tejido adiposo blanco”.

Además, hemos iniciado un proyecto financiado por la UE, “Development of an innovative gene therapy platform for rare hereditary muscle disorders (MYOCURE)” para desarrollar aproximaciones de terapia génica par enfermedades raras musculares, cuyos resultados serán de potencial interés para el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento para la diabetes.

Por otro lado, participamos en iniciativas internacionales como las del EU, “European infrastructure for phenotyping and archiving of model mammalian genomes (Infrafrontier-I3)” y el “Research Infrastructure for Phenotyping, Archiving and Distribution of Mouse Disease Models (IPAD-MD)”, o el consorcio “International Mouse Phenotyping Consortium (IMPC)” con el objetivo de fenotipar, archivar y distribuir modelos de ratón a la comunidad científica. También participamos en el EU COST action “Development of a European network for preclinical testing of interventions in mouse models of age and age-related diseases (MouseAGE)”, para estudiar el envejecimiento en ratones, y el EU COST action “European Network of Multidisciplinary Research and Translation of Autophagy knowledge (TRANSAUTOPHAGHY)” para estudiar la regulación de la autofagia.

Dentro del marco del convenio publico/privado firmado entre la UAB y Esteve, estamos llevando hacia la clínica terapias génicas para enfermedades metabólicas hereditarias (Mucopolisaccharidosis). Así mismo, participamos en el proyecto “AAV-mediated gene therapy for the treatment of MPSIIID (Sanfilippo D)” financiado por la Association Française contre les Myopathies.



INVESTIGADORA PRINCIPAL
Burks, Deborah

- Fundación Centro de Investigación Príncipe Felipe
C/ Eduardo Primo Yúfera, 3
46013 Valencia
- (+34) 96 328 96 80
- dburks@cipf.es
- [Web de grupo](#)

PROGRAMA
P2



INTEGRANTES

Contratados: Acosta Umanzor, Carlos Rene | Arámbul Anthony, María José | Noon, Luke

Adscritos: González Navarro, Herminia | Leal Tassias, Aránzazu | Moreno Gimeno, Inmaculada

Principales líneas de investigación

La pérdida de *Irs2* tanto en ratones como en humanos se ha asociado a una reducción en la masa de células beta pancreáticas y a una resistencia de insulina periférica, manifestaciones típicas de la diabetes. Nuestra investigación se basa en cuatro líneas principales:

- 1) Regeneración pancreática y regulación de su compensación a partir de células beta. La proliferación de células beta existentes representa el principal mecanismo para su compensación, es importante definir de forma exacta las señales que controlan la maquinaria del ciclo celular en el páncreas. Recientemente, hemos observado que las señales de *IRS2* son esenciales en la regulación de la ciclina quinasa *CDK4* en células beta.
- 2) Papel de las señales de *IRS2* en obesidad e inflamación. Se ha observado que en ratones deficientes en *Irs2*, las hembras presentan una desregulación del apetito debido al papel que juegan las señales de *IRS2* en el hipotálamo, desarrollando así una obesidad moderada. Actualmente estamos caracterizando los componentes involucrados en el proceso de inflamación regulados por la resistencia a insulina, debido a la pérdida de *Irs2*. Asimismo, los ratones deficientes en *Irs2* presentan una mayor cantidad de progenitores de adipocitos, aunque son incapaces de diferenciarse a adipocitos maduros.
- 3) Resistencia a insulina, regeneración hepática y mecanismo de EHNA. A lo largo de la vida de un individuo, las células madre representan un mecanismo para el mantenimiento y regeneración en tejidos. Uno de nuestros objetivos es identificar los mecanismos moleculares por medio de los cuales

la señalización por insulina modula la proliferación y diferenciación de células progenitoras en tejidos sensibles a insulina. Estos resultados nos ofrecerán herramientas para preservar la función de células madre durante cambios patológicos en el metabolismo relacionado con envejecimiento.

- 4) Mecanismo de resistencia a insulina en el SNC. Ratones envejecidos deficientes en *Irs2* presentan una serie de manifestaciones neurodegenerativas como ser pérdida neuronal y presencia de depósitos de tau hiperfosforilado. Mediante el uso de herramientas genómicas y proteómicas esperamos identificar nuevos marcadores de neurodegeneración regulados por la señalización de insulina. El hecho de comprender las bases moleculares involucradas en obesidad y resistencia a insulina proporcionará una plataforma para el desarrollo de nuevas estrategias para la detección, tratamiento y prevención de desórdenes metabólicos, desde cambios en el estilo de vida hasta medicamentos que estimulen la expresión y función de IRS2.

Publicaciones científicas más relevantes

- MARTORELL S., HUESO L., GONZÁLEZ-NAVARRO H., COLLADO A., SANZ M.-J., PIQUERAS L. Vitamin D Receptor Activation Reduces Angiotensin-II–Induced Dissecting Abdominal Aortic Aneurysm in Apolipoprotein E–Knockout Mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2016.
- LAO-PEREGRIN C., BALLESTEROS J.J., FERNÁNDEZ M., ZAMORA-MORATALLA A., SAAVEDRA A., GÓMEZ LÁZARO M. ET AL. Caffeine-mediated BDNF release regulates long-term synaptic plasticity through activation of IRS2 signaling. *Addiction Biology*. 2016.
- ANDRÉS-BLASCO I., VINUE A., HERRERO-CERVERA A., MARTÍNEZ-HERVÁS S., NUNEZ L., PIQUERAS L. ET AL. Hepatic lipase inactivation decreases atherosclerosis in insulin resistance by reducing LIGHT/lymphotoxin β -receptor pathway. *Thrombosis and Haemostasis*. 2016;116(2):379-393.
- MARTÍNEZ-HERVÁS S., NAVARRO I., REAL J.T., ARTERO A., PEIRO M., GONZÁLEZ-NAVARRO H. ET AL. Unsaturated oral fat load test improves glycemia, insulinemia and oxidative stress status in nondiabetic subjects with abdominal obesity. *PLoS ONE*. 2016;11(8).
- MARTÍNEZ-HERVÁS S., ARTERO A., MARTÍNEZ-IBÁÑEZ J., TORMOS M.C., GONZÁLEZ-NAVARRO H., PRIEGO A. ET AL. Increased thioredoxin levels are related to insulin resistance in familial combined hyperlipidaemia. *European Journal of Clinical Investigation*. 2016;46(7):636-642.

A destacar

Durante el último año, nuestro laboratorio ha sido financiado por la industria farmacéutica para testar compuestos anti-diabéticos en el modelo *Irs2*, un modelo de resistencia a insulina y fallo de células beta pancreáticas. Uno de los compuestos previene el desarrollo de hiperglicemia en los ratones deficientes en *Irs2* y estaba asociado a una mejora de metabolismo hepático. El otro compuesto no tuvo ningún efecto beneficiario, sugiriendo que los efectos anti-diabéticos descritos en otros modelos dependen de la vía de señalización de IRS2.

La actividad de IRS2 es fundamental para el metabolismo del hígado. Nuestros estudios recientes indican que la señalización local de IRS2 es imprescindible para la regeneración hepática en respuesta al daño crónico. La ausencia de IRS2 reduce la respuesta regenerativa que incluye activación de un programa genético de inflamación y reparación. Nuestros datos surgieron que la IRS2 mantiene la balanza entre regeneración y proliferación anormal del cáncer hepático.

Se ha generado una nueva herramienta para estudiar in vivo y en tiempo real el papel de IRS2: un ratón transgénico en el que la expresión de GFP y luciferasa están dirigidas por el promotor de IRS2. La función de IRS2 es clave para el desarrollo y fisiología de las células beta pero aún se desconocen los perfiles temporales y espaciales de su expresión durante el desarrollo del páncreas. Así, el nuevo modelo refleja una herramienta única para definir la regulación genética de IRS2 y para identificar compuestos que puedan proteger y/o restaurar la masa de las células beta a través de IRS2.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

Calle Pascual, Alfonso Luis

 Servicio Madrileño de Salud

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

 (+34) 91 394 18 57

 [Web de grupo](#)

PROGRAMA
P1

INTEGRANTES

Contratados: Pescador Sánchez, Nuria

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

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- MARTÍNEZ-LARRAD M.T., CORBATON-ANCHUELO A., FERNÁNDEZ-PÉREZ C., LAZCANO-REDONDO Y., ESCOBAR-JIMÉNEZ F., SERRANO-RÍOS M. Metabolic syndrome, glucose tolerance categories and the cardiovascular risk in Spanish population. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2016;114:23-31.
- MARTÍNEZ LARRAD M.T., CORBATON ANCHUELO A., FERNÁNDEZ-PÉREZ C., PÉREZ BARBA M., LAZCANO REDONDO Y., SERRANO RÍOS M. ET AL. Obesity and cardiovascular risk: Variations in visfatin gene can modify the obesity associated cardiovascular risk. Results from the Segovia population based-study. Spain. *PLoS ONE*. 2016;11(5).
- BRUGNARA L., MURILLO S., NOVIALS A., ROJO-MARTÍNEZ G., SORIGUER F., GODAY A. ET AL. Low physical activity and its association with diabetes and other cardiovascular risk factors: A nationwide, population-based study. *PLoS ONE*. 2016;11(8).
- GARCÍA-CASARRUBIOS E., DE MOURA C., ARROBA A.I., PESCADOR N., CALDERÓN-DOMÍNGUEZ M., GARCÍA L. ET AL. Rapamycin negatively impacts insulin signaling, glucose uptake and uncoupling protein-1 in brown adipocytes. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2016;1861(12):1929-1941.
- WALFORD G.A., GUSTAFSSON S., RYBIN D., STANCAKOVA A., CHEN H., LIU C.-T. ET AL. Genome-wide association study of the modified stumvoll insulin sensitivity index identifies BCL2 and FAM19A2 as novel insulin sensitivity loci. *Diabetes*. 2016;65(10):3200-3211.

A destacar

- Los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) han encontrado pocas variantes comunes que influyen en las determinaciones en ayunas de la sensibilidad a la insulina. Se planteó la hipótesis de que GWAS da una evaluación integrada y dinámica de determinaciones de ayuno de la sensibilidad a la insulina y que podría detectar nuevas variantes comunes. Se realizó un GWAS en las muestras del Consorcio del Meta-Análisis de Glucosa utilizando el Índice de Sensibilidad a la Insulina de Stumvoll (ISI) modificado. Se identificaron dos nuevos loci y se replicó variantes asociadas con la sensibilidad a la insulina. Se necesitan más estudios para aclarar la variante causal y la función en los loci BCL2 y FAM19A2.
- Nuestro objetivo fue investigar si las variaciones genéticas en el gen de la visfatina (SNPs) podían modificar el riesgo cardiovascular (riesgo CV) a pesar del fenotipo metabólico (obesidad y tolerancia a la glucosa). Además, se investigó la relación entre la sensibilidad a la insulina y las variaciones en el gen de la visfatina. Este es el primer estudio que concluye que el genotipo AA del rs4730153 SNP parece proteger contra el riesgo CV en personas obesas y no obesas, estimado por Framingham y SCORE. Nuestros resultados confirman que los diferentes polimorfismos en el gen visfatin podría estar influyendo en la homeostasis de la glucosa en los individuos obesos.
- Se examinó la prevalencia del síndrome metabólico (SM), las categorías de tolerancia a la glucosa y los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) en la población general española. La prevalencia de MetS no ha cambiado en la última década en las mujeres españolas, pero ha aumentado ligeramente en los hombres. Se encontró que los sujetos con IGT mostraron un mayor riesgo de eventos CVD que IFG y IFG / IGT de acuerdo con Framingham y SCORE. MetS aumentó el riesgo de ECV previamente estimado por Framingham y SCORE.
- Di@bet.es Estudio: Se ha puesto en marcha di@bet.es II



INVESTIGADOR PRINCIPAL

Castaño González, Luis

 **Asoc. Inst. de Investigación Sanitaria de Biocruces**

Hospital Universitario Cruces
Pza. de Cruces, S/N
48903 Cruces (Barakaldo)
Vizcaya

 (+34) 946 006 473

 lcastano@osakidetza.eus

 **Web de grupo**

PROGRAMA
P1



INTEGRANTES

Contratados: Martínez Salazar, Rosa María | Urrutia Echebarria, Inés María

Adscritos: Aguayo Calcena, Anibal | Bilbao Catalá, José Ramón | Castellanos Rubio, Ainara | Cortázar Galarza, Alicia | Gaztambide Saenz, Sonia | González Frutos, Teba María Dolores | Pérez de Nanclares, Gustavo | Rica Etxebarria, Itxaso | Rivero, Sorkunde | Santamaría Sandi, Francisco Javier | Vázquez San Miguel, Federico | Vela, Amaia | Velayos Gainza, Teresa

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- AGUAYO A., URRUTIA I., GONZÁLEZ-FRUTOS T., MARTÍNEZ R., MARTÍNEZ-INDART L., CASTANO L. ET AL. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose metabolism in the adult population of the Basque Country, Spain. *Diabetic Medicine*. 2016.
- MARTÍNEZ R., FERNÁNDEZ-RAMOS C., VELA A., VELAYOS T., AGUAYO A., URRUTIA I. ET AL. Clinical and genetic characterization of congenital hyperinsulinism in Spain. *European Journal of Endocrinology*. 2016;174(6):717-726.
- BRUGNARA L., MURILLO S., NOVIALS A., ROJO-MARTÍNEZ G., SORIGUER F., GODAY A. ET AL. Low physical activity and its association with diabetes and other cardiovascular risk factors: A nationwide, population-based study. *PLoS ONE*. 2016;11(8).
- FERNÁNDEZ-RAMOS C., ARANA-ARRI E., JIMÉNEZ-HUERTAS P., VELA A., RICA I. Incidence of childhood-onset type 1 diabetes in Biscay, Spain, 1990-2013. *Pediatric Diabetes*. 2016.
- CHICO A., HERRANZ L., CORCOY R., RAMÍREZ O., GOYA M.M., BELLART J. ET AL. Glycemic control and maternal and fetal outcomes in pregnant women with type 1 diabetes according to the type of basal insulin. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. 2016;206:84-91.

A destacar

PROYECTOS

- 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). 2012-vigente. Luis Castaño.
- European Nutrition Phenotype Assessment and Data Sharing Initiative. ENPADASI (JPI). 2014-vigente. Luis Castaño.
- Incidencia de diabetes y factores de riesgo cardiovascular en País Vasco. Gobierno Vasco-20151110202017. Sonia Gaztambide.
- Caracterización funcional de la ruta antiviral IDIN: papel en la destrucción de la célula β -Pancreática y en el desarrollo de la DM1. Gobierno Vasco-2015111068. 2015-2018. Izortze Santin.
- Caracterización funcional de las regiones genómicas asociadas con riesgo a enfermedad celíaca en poblaciones celulares de la intestinal ISCIII-MICINN-PI13/01201. 2014-2016. JR. Bilbao.
- Estudio funcional de genes candidato a enfermedad celíaca. Aplicación potencial como herramienta diagnóstica. Gobierno Vasco-2011111034 2013-2015. JR Bilbao.
- Genetic and environmental factors of insulin resistance syndrome. Long-term complications in immigrant Mediterranean populations. MEDIGENE-FP7-279171-1. 2011-y sigue. Luis Castaño.
- Centre Differences study in children aged under 11 years. Hvidore. 2009-2015. Luis Castaño.
- TRIGR: Trial to reduce IDDM in children at genetic risk. National Institute of Health 2007-2016. Luis Castaño.
- ECost. A systematic elucidation of differences of sex development (DSDnet) BMBS-COST Action BM1303. Luis Castaño.
- Deep Osasuna: Medicina Personalizada basada en el Conocimiento (DEEPOS). Proyectos KK-2015/00111_Elkartek y 2016222030_RIS3. Gobierno Vasco. Luis Castaño.
- Obesidad, Epidemia Global: Caracterización Molecular y de Parámetros Dinámicos para el desarrollo de Estrategias Diagnósticas y Terapéuticas Personalizadas. Gobierno Vasco. Sonia Gaztambide.
- Estudio multicéntrico, prospectivo, no intervencionista de insulina degludec para investigar la seguridad y efectividad en una población del mundo real con DM1 y 2. EudraCT_EPA2016012. Sonia Gaztambide.

ORGANIZACIÓN CONGRESOS:

- Presidencia y Organización del Congreso de la ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) Valencia-2016, Luis Castaño. Presencia de un stand CIBERDEM.
- Presidencia y Organización del Congreso de la SED, Bilbao 2016. Sonia Gaztambide.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

**Correig Blanchart,
Francesc Xavier**

 Fund. Inst. de Investigació
Sanitaria Pere Virgili

Facultat de Medicina
C/ Sant Llorenç, 21
Edif. 4 · Planta baixa
43201 Reus. Tarragona

 (+34) 977 559 623

 metabolomicsplatform@urv.cat

 [Web de grup](#)

PROGRAMA
P3



INTEGRANTES

Contratados: Capellades Tomás, Jordi | Navarro Sanz, Miriam | Yanes Torrado, Óscar

Adscritos: Amigó Grau, Nuria | Brezmes Llecha, Jesús Jorge | Cañellas Alberich, Nicolau | Domingo Almenara, Xavier | Radu Ionescu, Radu | Ràfols Soler, Pere | Ramírez González, Noelia | Samino Gene, Sara | Vilalta Montlleo, Didac

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- AMIGÓ N, MALLOL R, HERAS M, MARTÍNEZ-HERVÁS S, BLANCO-VACA F, ESCOLÀ-GIL JC ET AL. Lipoprotein hydrophobic core lipids are partially extruded to surface in smaller HDL: “Herniated” HDL, a common feature in diabetes. *Scientific reports*. 2016;6:19249.
- RAFOLS P, VILALTA D., BREZMES J., CANELLAS N., DEL CASTILLO E., YANES O. ET AL. Signal preprocessing, multivariate analysis and software tools for MA(LDI)-TOF mass spectrometry imaging for biological applications. *Mass Spectrometry Reviews*. 2016.
- VINAIXA M., SCHYMANSKI E.L., NEUMANN S., NAVARRO M., SALEK R.M., YANES O. Mass spectral databases for LC/MS- and GC/MS-based metabolomics: State of the field and future prospects. *TrAC - Trends in Analytical Chemistry*. 2016;78:23-35.
- CAPELLADES J., NAVARRO M., SAMINO S., GARCÍA-RAMÍREZ M., HERNÁNDEZ C., SIMO R. ET AL. GeoRge: A Computational Tool to Detect the Presence of Stable Isotope Labeling in LC/MS-Based Untargeted Metabolomics. *Analytical Chemistry*. 2016;88(1):621-628.
- DOMINGO-ALMENARA X., BREZMES J., VINAIXA M., SAMINO S., RAMÍREZ N., RAMON-KRAUEL M. ET AL. ERah: A Computational Tool Integrating Spectral Deconvolution and Alignment with Quantification and Identification of Metabolites in GC/MS-Based Metabolomics. *Analytical Chemistry*. 2016;88(19):9821-9829.

A destacar

COLABORACIONES

- Se han realizado 7 colaboraciones con grupos del CIBERDEM: Dr. Guinovart, Dr. Simó, Dr. Masana, Dr. Mauricio, Dr. Vendrell, Dra. Burks, Dra. Martínez Valverde; y otras 4 colaboraciones con otros CIBER's: Dr. Azpiroz (CIBEREHD), Dr. Salas Salvadó (CIBEROBN), Dr. Vila Bover (CIBERNED), Dra. Ardanuy (CIBERES). También se ha colaborado con grupos externos, nacionales e internacionales: Dr. Gomis (IRB), Dr. Stracker (IRB), Dr. Quintela (CNIO), Dr. Salek (EBI-EMBL), Dr. Neumann (Leibniz Institute of Plant Biochemistry), Dra. Schymanski (Swiss Federal Institute of Aquatic Science and Technology), Dr. Jourdan (INRA), Dr. Shabaz Mohammed (University of Oxford), Dr. Thomas (IDIBELL, Barcelona), Dr. Buschbeck (IMPPC), Dr. Beato (CRG), Dr. Cantó (Nestlé Institute of Health Sciences), Dr. Jimenez Chillaron (Hospital Sant Joan de Deu), Dr. Guimerà (URV-ICREA), Dra. Colomina (URV, Tarragona), Dr. Loda (Dana-Farber Cancer Institute), Dra. Martins-Green (University of California), Dra. Mora (Brigham and Women's Hospital), Dr. Davidson (University of Ulster), Dr. Alexandrov (EMBL).

PROYECTOS RELEVANTES

- BFU2014-57466-P. Rethinking cellular metabolism through identification of unpredicted metabolites and biochemical transformations using a novel metabolomic approach.
- H2020-MSCA-ITN-2015. Chromatin-metabolism interactions as targets for healthy living.
- TEC2015-69076-P. Desarrollo de nanosuperficies y algoritmos de procesado para la obtención y tratamiento de imágenes metabólicas mediante laser desorption ionization mass spectrometry (LDI-MS).

RESULTADOS RELEVANTES

- Desarrollo de un método para el perfilado de glicoproteínas en sangre medidas mediante 1HRMN.
- Identificación de marcadores metabólicos en humor vítreo de pacientes con retinopatía diabética.
- Programación de algoritmos para experimentos de flujo-jónica con espectrometría de masas (LC-MS) y RMN.
- Creación y validación de un algoritmo nuevo para la identificación de metabolitos desconocidos mediante espectrometría de masas (GC-MS).
- Obtención y procesado de imágenes metabólicas de espectrometría de masas mediante nanopartículas metálicas (NP-LDI-MSI).



INVESTIGADOR PRINCIPAL

Egido De los Ríos, Jesús

 Fundación Instituto de
Investigación Sanitaria
Fundación Jiménez Díaz

Avda. Reyes Católicos, 2
28040 Madrid

 (+34) 91 550 48 00
(Ext. 3362/2294)

 jegido@fjd.es

 [Web de grupo](#)

PROGRAMA
P1



INTEGRANTES

Contratados: Civantos Martín, Esther

Adscritos: Gómez Guerrero, Carmen | González Gómez, Nieves | Lorenzo González, Óscar | Martín Crespo, Estrella | Más Fontao, Sebastián | Oguiza Bilbao, Ainhoa | Recio Cruz, Carlota

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- TARÍN C., FERNÁNDEZ-GARCÍA C.E., BURILLO E., PASTOR-VARGAS C., LLAMAS-GRANDA P., CASTEJÓN B. ET AL. Lipocalin-2 deficiency or blockade protects against aortic abdominal aneurysm development in mice. *Cardiovascular Research*. 2016;111(3):262-273.
- RUBIO-NAVARRO A., CARRIL M., PADRO D., GUERRERO-HUE M., TARÍN C., SAMANIEGO R. ET AL. CD163-macrophages are involved in rhabdomyolysis-induced kidney injury and may be detected by MRI with targeted gold-coated iron oxide nanoparticles. *Theranostics*. 2016;6(6):896-914.
- BOSCH-PANADERO E, MAS S, SÁNCHEZ-OSPINA D, CAMARERO V, PÉREZ-GÓMEZ MV, SÁEZ-CALERO I ET AL. The Choice of Hemodialysis Membrane Affects Bisphenol A Levels in Blood. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2016;27(5):1566-74.
- BENEIT N, FERNÁNDEZ-GARCÍA CE, MARTÍN-VENTURA JL, PERDOMO L, ESCRIBANO Ó, MICHEL JB ET AL. Expression of insulin receptor (IR) A and B isoforms, IGF-IR, and IR/IGF-IR hybrid receptors in vascular smooth muscle cells and their role in cell migration in atherosclerosis. *Cardiovascular diabetology*. 2016;15(1):161.
- BURILLO E, JORGE I, MARTÍNEZ-LÓPEZ D, CAMAFEITA E, BLANCO-COLIO LM, TREVISAN-HERRAZ M ET AL. Quantitative HDL Proteomics Identifies Peroxiredoxin-6 as a Biomarker of Human Abdominal Aortic Aneurysm. *Scientific reports*. 2016;6:38477.

A destacar

- Título de la patente: SOCS1-Derived peptide for use in chronic complications relating to diabetes. Esta patente ha sido registrada con el grupo del CIBERDEM del Profesor Rafael Simó. En noviembre del 2016, esta patente ha sido extendida a los 35 países con mayor mercado farmacéutico. Recientemente hemos conseguido una ayuda FIPSE para la Financiación de Estudios de Viabilidad de las Innovaciones en Salud. 2016
- Ensayo clínico financiado por el 7th Program y cuyo título es: *Early prevention of diabetes complications in people with hyperglycaemia in Europe* (ePREDICE). Nuestro grupo participa en la parte clínica, incluyendo pacientes, y el responsable del WP4 sobre biomarcadores. Este es el primer gran estudio en el cual se pretende examinar si la intervención farmacológica, además de los cambios de vida, previene la evolución de prediabetes a diabetes. Además, el biobanco de este proyecto europeo está localizado en nuestra Institución.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

**Escobar Morreale,
Héctor Francisco**

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

 (+34) 91 336 90 29

 elena.fenandezd@salud.madrid.org

 **Web de grupo**

PROGRAMA
P3



INTEGRANTES

Contratados: Fernández Durán, Elena | Insenser Nieto, María Rosa | Martínez García, María Ángeles

Adscritos: Álvarez Blasco, Francisco | Luque Ramírez, Manuel | Montes Nieto, Rafael | Roldán Martín, María Belén | San Millán López, José Luis

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- ESCOBAR-MORREALE H.F., ROLDÁN-MARTÍN M.B. Type 1 diabetes and polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2016;39(4):639-648.
- BOTELLA-CARRETERO J.I., LAFUENTE C., MONTES-NIETO R., Balsa J., VEGA-PINERO B., GARCIA-MORENO F. ET AL. Serum Bioavailable Vitamin D Concentrations and Bone Mineral Density in Women After Obesity Surgery. *Obesity Surgery*. 2016;26(11):2732-2737.
- LUQUE-RAMÍREZ M., ESCOBAR-MORREALE H.F. Adrenal hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome. *Current Pharmaceutical Design*. 2016;22(36):5588-5602.
- ESCOBAR-MORREALE HF, MARTÍNEZ-GARCÍA MÁ, MONTES-NIETO R, FERNÁNDEZ-DURÁN E, TEMPRANO-CARAZO S, LUQUE-RAMÍREZ M. Effects of glucose ingestion on circulating inflammatory mediators: Influence of sex and weight excess. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2016.

A destacar

Durante el año 2016 el grupo de investigación se ha centrado en la ejecución de dos proyectos: “Efecto de la disminución de los depósitos tisulares de hierro sobre factores de riesgo cardiovascular en mujeres con síndrome del ovario poliquístico. Un estudio prueba de concepto” (PI14/00649) y “Estudio de la influencia del sexo y de las hormonas sexuales en la disfunción del tejido adiposo y los trastornos metabólicos crónicos de etiología compleja multifactorial (acrónimo SEXMETAB)” (PI15/01686). Este último estudio que incluye experimentos con modelos animales y con pacientes, va a permitir abordar el novedoso tema de la disfunción gonadal en varones y su relación con la disfunción metabólica. Por otro lado, el estudio de la respuesta hormonal, metabólica, inflamatoria y oxidativa a los diferentes macronutrientes de la dieta se encuentra en su fase final de publicación y difusión (PI11/0357).

También en 2016 nos ha sido concedido el Proyecto Integrado de Excelencia “Influence of sex and sex hormones on human chronic disorders of complex etiology -SEXCOMPLEX-” (PIE16/00050). En este proyecto participan seis grupos de investigación del IRICYS pertenecientes a 3 CIBERs que estudiarán las diferencias entre mujeres y hombres en varias enfermedades crónicas complejas. El objetivo será profundizar en los mecanismos de enfermedad y cómo el sexo y las hormonas sexuales influyen en el desarrollo de las patologías estudiadas.

En el ámbito de la formación señalar la concesión de un contrato Río Hortega para el estudio de la prevalencia de mutaciones en los genes INSR y LMNA en el hiperandrogenismo ovárico funcional con resistencia a la insulina.

En lo referente a publicaciones científicas cabe destacar el meta-análisis sobre la asociación frecuente del síndrome de ovario poliquístico y sus signos y síntomas con la diabetes tipo 1 publicado en la revista *Diabetes Care*. Dicho estudio señala la importancia de diagnosticar y tratar el síndrome de ovario poliquístico en mujeres con diabetes tipo 1 así como la inclusión del despistaje en las guías clínicas para el manejo de la diabetes tipo 1.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

Ferrer Marrades, Jorge

 Instituto de Investigaciones
Biomédicas August Pi i Sunyer

Centro Esther Koplowitz
C/ Rossellón, 153, Planta 2
08036 Barcelona

 (+34) 93 227 54 00 xt 4542

 jferrer@clinic.ub.es

 [Web de grupo](#)

PROGRAMA
P2



INTEGRANTES

Contratados: García Hurtado, Javier | Grau Martínez, Vanessa | López Díaz, Víctor | Maestro Garriga, Miguel Ángel | Sanahuja, Carme

Adscritos: Akerman, Ildem | Armengol, Mar | Atla, Goutham | Miguel Escalada, Irene | Rovira Clusellas, Meritxell

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- DE VAS M., FERRER J. Can Insulin Production Suppress β Cell Growth? Cell Metabolism. 2016;23(1):4-5.
- AKERMAN I, TU Z, BEUCHER A, ROLANDO DM, SAUTY-COLACE C, BENAZRA M ET AL. Human Pancreatic β Cell lncRNAs Control Cell-Specific Regulatory Networks. Cell metabolism. 2016.
- FERRER J., REAL F.X. The cis-regulatory switchboard of pancreatic ductal cancer. EMBO Journal. 2016;35(6):558-560.
- HORIKOSHI M., PASQUALI L., WILTSHIRE S., HUYGHE J.R., MAHAJAN A., ASIMIT J.L. ET AL. Transancestral fine-mapping of four type 2 diabetes susceptibility loci highlights potential causal regulatory mechanisms. Human Molecular Genetics. 2016;25(10):2070-2081.
- AFELIK S., ROVIRA M. Pancreatic β -cell regeneration: Facultative or dedicated progenitors? Molecular and Cellular Endocrinology. 2016.

A destacar

Se ha publicado un estudio que define la función de RNAs largos no codificantes (lncRNAs) en redes genéticas implicadas en la diabetes tipo 2.





INVESTIGADOR PRINCIPAL
**Guinovart Cirera,
Joan Josep**

 **Fundación privada Instituto de Recerca Biomèdica (IRB-Barcelona)**

C/ Baldiri Reixac 10-12
08028 Barcelona

 (+34) 93 403 71 63

 guinovart@irbbarcelona.org

 **Web de grupo**

PROGRAMA
P3



INTEGRANTES

Contratados: Duran Castells, Jordi | Veza Estévez, Emma

Adscritos: Adrover Palau, Anna | García Rocha, María del Mar | López Soldado Fernández, Iliana | Slebe Concha, Juan Felipe | Testoni, Giorgia | Zapata, Claire- Alix

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- MIR-COLL J., DURÁN J., SLEBE F., GARCÍA-ROCHA M., GOMIS R., GASA R. ET AL. Genetic models rule out a major role of beta cell glycogen in the control of glucose homeostasis. *Diabetologia*. 2016;1-9.
- SLEBE F., ROJO F., VINAIXA M., GARCÍA -ROCHA M., TESTONI G., GUIU M. ET AL. FoxA and LIPG endothelial lipase control the uptake of extracellular lipids for breast cancer growth. *Nature Communications*. 2016;7.
- DÍAZ-LOBO M., CONCIA A.L., GÓMEZ L., CLAPES P., FITA I., GUINOVRT J.J. ET AL. Inhibitory properties of 1,4-dideoxy-1,4-imino-d-arabinitol (DAB) derivatives acting on glycogen metabolising enzymes. *Organic and Biomolecular Chemistry*. 2016;14(38):9105-9113.
- MALDONADO R., MANCILLA H., VILLARROEL-ESPINDOLA F., SLEBE F., SLEBE J.C., MENDEZ R. ET AL. Glycogen Synthase in Sertoli Cells: More Than Glycogenesis? *Journal of Cellular Biochemistry*. 2016.
- KRAG T.O., PINOS T., NIELSEN T.L., DURÁN J., GARCÍA-ROCHA M., ANDREU A.L. ET AL. Differential glucose metabolism in mice and humans affected by McArdle disease. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*. 2016;311(2):R307-R314.

A destacar

- La acumulación de glucógeno en células beta de los pacientes diabéticos podría mediar en parte su disfunción inducida por glucotoxicidad. Estudiamos ratones con (1) síntesis disminuida de glucógeno y (2) acumulación excesiva de glucógeno en células beta. Nuestros resultados demuestran que no se requiere el metabolismo del glucógeno para el mantenimiento de la función de las células beta. Además, la acumulación de glucógeno en las células beta por sí sola no desencadena su disfunción o muerte (Mir-Coll et al, *Diabetologia* 2016).
- Para examinar la participación del nervio vago en la regulación de la ingesta de alimentos y la homeostasis de la glucosa por el glucógeno del hígado, realizamos vagotomía en ratones que sobreacumulan glucógeno en el hígado. Nuestros resultados confirman que esta regulación de la ingesta y la homeostasis de glucosa por el glucógeno del hígado depende de la rama hepática del nervio vago (López-Soldado et al, segunda revisión en *Diabetología*).
- La glucogenina se considera indispensable para la síntesis de glucógeno, actuando como cebador de la cadena de glucosa. Hemos generado un ratón knockout de glucogenina (GYG-KO). Sorprendentemente, los ratones GYG-KO mantienen su capacidad de sintetizar glucógeno, acumulando altos niveles en músculo esquelético y cardíaco. Recientemente se han descrito pacientes con pérdida de función de glucogenina que acumulan glucógeno en músculo. Nuestros resultados contribuyen a la comprensión de esta nueva glucogenosis y cuestionan el papel de glucogenina en el metabolismo del glucógeno (Testoni et al, en revisión en *Cell Metabolism*).
- Hemos descubierto que las células del cáncer de mama dependen suministro de precursores de lípidos intracelulares derivados de fuentes extracelulares y que LIPG sule esta función. La disminución de LIPG en células transformadas resulta en la disminución de su proliferación y la alteración de la síntesis de lípidos intracelulares (Slebe et al., *Nature Communications* 2016).



INVESTIGADORA PRINCIPAL

Ibáñez Toda, Lourdes

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

Hospital Sant Joan de Deu
C/ Santa Rosa, 39-57
08950 Esplugues de Llobregat

 (+34) 93 280 40 00
(ext. 4424 , 70205)

 libanez@hsjdbcn.org

 **Web de grupo**

PROGRAMA
P3



INTEGRANTES

Contratados: Díaz Silva, Marta | Quilez Moya, Jovita

Adscritos: Casano Sancho, Paula | García Beltran, Cristina | Marcos Salas, María Victoria | Sebastiani, Giorgia

Principales líneas de investigación

- Endocrinología metabólica.
- Fisiopatología neonatal.
- Origen perinatal de la diabetes del adulto: modelos animales.

Publicaciones científicas más relevantes

- MAZARICO E., MARTÍNEZ-CUMPLIDO R., DÍAZ M., SEBASTIANI G., IBÁÑEZ L., GÓMEZ-ROIG M.D. Postnatal anthropometric and body composition profiles in infants with intrauterine growth restriction identified by prenatal Doppler. PLoS ONE. 2016;11(3).
- DE ZEGHER F., DÍAZ M., LÓPEZ-BERMEJO A., IBÁÑEZ L. Recognition of a sequence: More growth before birth, longer telomeres at birth, more lean mass after birth. Pediatric Obesity. 2016.
- DE ZEGHER F., PÉREZ-CRUZ M., SEBASTIANI G., DÍAZ M., LÓPEZ-BERMEJO A., IBÁÑEZ L. Large for Gestational Age Newborns from Mothers Without Diabetes Mellitus Tend to Become Tall and Lean Toddlers. Journal of Pediatrics. 2016;178:278-280.
- DÍAZ M, GARCÍA C, SEBASTIANI G, DE ZEGHER F, LÓPEZ-BERMEJO A, IBÁÑEZ L. Placental and Cord Blood Methylation of Genes Involved in Energy Homeostasis: Association with Fetal Growth and Neonatal Body Composition. Diabetes. 2016.
- DOMINGO-ALMENARA X., BREZMES J., VINAIXA M., SAMINO S., RAMÍREZ N., RAMON-KRAUEL M. ET AL. ERah: A Computational Tool Integrating Spectral Deconvolution and Alignment with Quantification and Identification of Metabolites in GC/MS-Based Metabolomics. Analytical Chemistry. 2016;88(19):9821-9829.

A destacar

GRUPO DE INVESTIGACIÓN

En 2016, hemos seguido desarrollando las dos líneas principales de investigación:

- Hiperandrogenismo ovárico: continuación de ensayo clínico con nuevas terapéuticas (PI15/01078); inicio estudio del metiloma y miRNAs en hiperandrogénicas.
- Bajo peso al nacer y complicaciones endocrino-metabólicas postnatales: se ha publicado resultados de metilación y expresión génica en recién nacidos de bajo peso (PI11/02403), y se está analizando si este patrón persiste a la edad de 12 meses.
- Estas líneas son prioritarias en el Hospital Sant Joan de Déu y forman parte de la titulada: Enfermedades en la Edad Adulta de Origen Fetal o en los Primeros Años de Vida, coordinada por la Dra. Ibáñez desde 2008 (UB; www.hsjdbcn.org).
- Los resultados de los avances se han presentado en conferencias invitadas en foros nacionales e internacionales, destacando las realizadas en la Endocrine Society (Boston) y en la ISPAD (Valencia), así como diez cursos impartidos, doce abstracts en congresos internacionales y ocho en congresos nacionales.

COLABORACIONES:

- Desde 1998 con la Universidad de Lovaina, Bélgica (Prof. F. de Zegher), la Universidad de Cambridge, UK (Prof. D.B. Dunger, Dr. K. Ong) y la Universitat de Girona (Dr. A. López-Bermejo), con producción continuada de proyectos y manuscritos.

OTROS (DRA. LOURDES IBÁÑEZ):

- Tesis doctorales: dirección (Giorgia Sebastiani, septiembre de 2016).
- Jefe de Grupo de Investigación reconocido y financiado por la Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca en Catalunya (2014SGR512)
- Intensificación de la Actividad Investigadora en 2015, ISCIII-Departament de Salut, Generalitat de Catalunya (INT16/00121).
- Coordinación y Dirección del Master en Endocrinología Pediátrica y Diabetes del Adolescente (UB).
- Coordinación: Pediatric & Adolescent Gynecology Working Group, ESPE (www.eurospe.org); Grupo de Trabajo del Pequeño para la Edad Gestacional, SEEP (www.seep.es/privado/ctpubli6.asp).
- Participación como experta y representante de la European Society for Paediatric Endocrinology en dos documentos de consenso: Global Adolescent PCOS Consensus Statement & Evidence-based PCOS guidelines.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

Martín Bermudo, Francisco

 **Universidad Pablo de Olavide**

Centro Andaluz de Biología
Molecular y Medicina
Regenerativa
Avda. Américo Vesputio S/N
41092 Sevilla

 (+34) 95 597 79 44

 fmarber@upo.es

 **Web de grupo**

PROGRAMA
P2



INTEGRANTES

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

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

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- TAPIA-LIMONCHI R., CAHUANA G.M., CABALLANO-INFANTES E., SALGUERO-ARANDA C., BELTRAN-POVEA A., HITOS A.B. ET AL. Nitric Oxide Prevents Mouse Embryonic Stem Cell Differentiation Through Regulation of Gene Expression, Cell Signaling, and Control of Cell Proliferation. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2016.
- SORIA B., MONTANYA E., MARTÍN F., HMADECHA A. A role for the host in the roadmap to diabetes stem cell therapy. *Diabetes*. 2016;65(5):1155-1157.
- MUNOZ-BRAVO J.L., FLORES- MARTÍNEZ A., HERRERO-MARTIN G., PURI S., TAKETO M.M., ROJAS A. ET AL. Loss of pancreas upon activated Wnt signaling is concomitant with emergence of gastrointestinal identity. *PLoS ONE*. 2016;11(10).
- JURADO-RUIZ E., VARELA L.M., LUQUE A., BERNA G., CAHUANA G., MARTÍNEZ-FORCE E. ET AL. An extra virgin olive oil rich diet intervention ameliorates the nonalcoholic steatohepatitis induced by a high-fat “Western-type” diet in mice. *Molecular Nutrition and Food Research*. 2016.
- FONTAN-LOZANO A., CAPILLA-GONZÁLEZ V., AGUILERA Y., MELLADO N., CARRION A.M., SORIA B. ET AL. Impact of transient down-regulation of DREAM in human embryonic stem cell pluripotency. The role of DREAM in the maintenance of hESCs. *Stem Cell Research*. 2016;16(3):568-578.

A destacar

Se ha desarrollado un nuevo protocolo para obtener células productoras de insulina que responden a la glucosa a partir de células embrionarias de ratón. Consiste en inducir mediante el empleo del óxido nítrico y del inhibidor de p330 el patrón de expresión bifásico de Pdx1.

Se ha cerrado el Ensayo Clínico (AdMSC Diabetes; EudraCT: 2008-001837-88; ClinicalTrial.gov Identifier: NCT01257776) demostrando los efectos positivos de la administración intraarterial de células troncales mesenquimales en la evitación de la amputación, la vasculogénesis, la mejoría de los criterios de Rutherford Becker, la disminución de úlceras y dolor, en el pie diabético.

Se ha visto que la pérdida de GATA6 en la función de la célula β induce una intolerancia a la glucosa a partir del 5 mes de edad. Se ha comprobado que el factor GATA6 es clave en la síntesis de insulina, en la regulación de factores transcripcionales específicos de célula beta y en genes de la ruta de secreción de la insulina.

En un modelo murino de diabetes tipo 2 inducida por una dieta hipercalórica y ricas en grasas saturadas, al cambiar el perfil de las grasas por otras monoinsaturadas y con un alto contenido en compuestos polifenólicos (como el aceite de oliva extra virgen) se mejora la homeostasis de la glucosa. Esto se consigue mediante: i) una disminución de la resistencia a la insulina; ii) un mejor acoplamiento estímulo-secreción y iii) una disminución de la apoptosis de las células beta y un incremento en la masa de las mismas.



INVESTIGADORA PRINCIPAL
**Martínez Valverde,
Ángela María**

📍 Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas

Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols
C/ Arturo Duperier 4
28029 Madrid

☎ (+34) 91 585 44 97

✉ avalverde@iib.uam.es

🌐 [Web de grupo](#)

PROGRAMA
P1



INTEGRANTES

Contratados: Abancéns Izcue, María | Ruiz Cañas, Laura | Valdecantos Jiménez De Andrade, María Pilar | Vázquez Pérez, Patricia

Adscritos: Ahmed, Maysha | De Pablo Davila, Flora | Hernández Sánchez, Catalina | Rada Llano, Patricia | Rubio Caballero, Carmen | Santamaría Perez, Beatriz | Villar Lorenzo, Andrea

Principales líneas de investigación

- Estudio de los mecanismos moleculares asociados al desarrollo de la enfermedad hepática no alcohólica (NAFLD):
 - Papel dual de la proteína tirosina fosfatasa 1B en el desarrollo de la enfermedad hepática no-alcohólica (NAFLD) desde la inflamación intestinal hasta la fibrosis hepática.
 - Interrelación entre las distintas células hepáticas (hepatocitos, células de Kupffer y células estelares) durante la progresión de la NAFLD: mecanismos moleculares implicados.
 - Efectos diferenciales de agonistas simples y duales de los receptores de GLP-1 (GLP-1R) y glucagón (GCGR) en el tratamiento de la NAFLD en estados de esteatohepatitis no alcohólica (NASH).
 - Papel del sustrato del receptor de la insulina 2 (IRS2) en la transición epitelio-mesénquima en distintas células hepáticas en estados de resistencia a la insulina.
- Efectos terapéuticos diferenciales de agonistas simples y duales de los receptores de GLP-1 (GLP-1R) y glucagón (GCGR) en el tratamiento de la resistencia a la insulina asociada a obesidad: efectos de estos fármacos sobre el hígado y el tejido adiposo marrón.
- Efecto de la inflamación crónica de bajo grado sobre la sensibilidad a la insulina y a las catecolaminas en los adipocitos marrones: mecanismos moleculares implicados y aproximaciones terapéuticas.

- Estudio de los cambios en los estados de polarización (M1/M2) de la microglía en la retinopatía diabética (RD): aproximaciones terapéuticas dirigidas a modular la polarización de la microglía hacia M2 en estados iniciales de la RD.
- Papel fisiológico de la proinsulina y consecuencias de niveles alterados durante la cardiogénesis.
- Papel de la Tirosina Hidroxilasa en las adaptaciones metabólicas a la dieta y al estrés térmico.

Publicaciones científicas más relevantes

- ARROBA A.I., ALCALDE-ESTÉVEZ E., GARCÍA-RAMÍREZ M., CAZZONI D., DE LA VILLA P., SÁNCHEZ-FERNÁNDEZ E.M. ET AL. Modulation of microglia polarization dynamics during diabetic retinopathy in db/db mice. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. 2016;1862(9):1663-1674.
- GARCÍA-CASARRUBIOS E., DE MOURA C., ARROBA A.I., PESCADOR N., CALDERÓN-DOMÍNGUEZ M., GARCÍA L. ET AL. Rapamycin negatively impacts insulin signaling, glucose uptake and uncoupling protein-1 in brown adipocytes. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2016;1861(12):1929-1941.
- HERNÁNDEZ C, BOGDANOV P, CORRALIZA L, GARCÍA-RAMÍREZ M, SOLÀ-ADELL C, ARRANZ JA ET AL. Topical Administration of GLP-1 Receptor Agonists Prevents Retinal Neurodegeneration in Experimental Diabetes. *Diabetes*. 2016;65(1):172-87.
- ISIEGAS C., MARINICH-MADZAREVICH J.A., MARCHENA M., RUIZ J.M., CANO M.J., DE LA VILLA P. ET AL. Intravitreal injection of proinsulin-loaded microspheres delays photoreceptor cell death and vision loss in the rd10 mouse model of retinitis pigmentosa. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2016;57(8):3610-3618.
- 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.

A destacar

PROYECTOS

- “Identification of novel modulators of chronic inflammation in prevalent diseases: unveiling divergent mechanisms of disease”. INFLAMES. PIE14/00045, Proyecto Integrado de Excelencia, Convocatoria 2014 de la Acción Estratégica en Salud 2013-16, ISCIII. Coordinador: Antonio Zorzano Olarte Investigador principal del WP3: Ángela María Martínez Valverde. Cuantía TOTAL de la subvención: 679.800 euros Fecha inicio/finalización: desde 01/01/2015 hasta 31/12/2017.
- “Inflammation associated with chronic metabolic damage in Type 2 diabetes and its complications. SAF 2015-65.267 RETOS (2016-2018) (MINECO/FEDER). Investigador principal: Ángela María Martínez Valverde. Cuantía de la subvención: 180.000 euros y un contrato predoctoral FPI. Fecha inicio/finalización: desde 01/01/2016 hasta 31/12/2018.
- “Estrategias neuroprotectoras para la Retinosis Pigmentaria basadas en la modulación de la muerte celular y la inflamación”. SAF2013-41059-R (MINECO/FEDER). Cuantía de la subvención 295.999 euros. Investigadores principales: Flora de Pablo y Enrique J. de la Rosa. Fecha inicio/finalización: desde 01/01/2014 hasta 30/09/2017.
- RED DE INVESTIGACIÓN EN NRF2 COMO NODO DEL “PATOGENOSOMA”. SAF2015-71304-REDT (2016-2017) MINECO. Coordinador: Antonio Cuadrado Pastor. Investigador principal: Ángela Martínez Valverde. Cuantía TOTAL de la subvención: 35.000 euros. Fecha inicio/finalización: desde 01/01/2015 hasta 31/12/2017.

PREMIOS

- PREMIO DEL CONSEJO DE COLEGIOS FARMACÉUTICOS. REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA (Concurso científico 2016). Ángela Martínez Valverde y Ana I Arroba Espinosa. “Targeting microglia polarization: a new therapeutic approach in Diabetic Retinopathy”.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

Masana Marín, Luis

 Fund. Inst. de Investigación
Sanitaria Pere Virgili

Facultat de Medicina
C/ Sant Llorenç, 21
Edif. 4 · Planta baixa
43201 Reus. Tarragona

 (+34) 977 759 371

 urla@iispv.cat

 [Web de grupo](#)

PROGRAMA
P1



INTEGRANTES

Contratados: Martínez Micaelo, Neus | Rodríguez Calvo, Ricardo | Rosales Ribas, Roser

Adscritos: Bosquet Agudo, Alba | Fernández Castillejo, Sandra | Ferré Vallés, Raimon | Girona Tell, Josefa | Guaita Esteruelas, Sandra | Guardiola Guionnet, Montserrat | Heras Ibáñez, Mercedes | Ibarretxe Guerediaga, Daiana | Plana Gil, Núria | Ribalta Vives, Josep | Solà Alberich, Rosa | Vallvé Torrente, Joan Carles

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- BOSQUET A., GUAITA-ESTERUELAS S., SAAVEDRA P., RODRÍGUEZ-CALVO R., HERAS M., GIRONA J. ET AL. Exogenous FABP4 induces endoplasmic reticulum stress in HepG2 liver cells. *Atherosclerosis*. 2016;249:191-199.
- GIRONA J., IBARRETXE D., PLANA N., GUAITA-ESTERUELAS S., AMIGO N., HERAS M. ET AL. Circulating PCSK9 levels and CETP plasma activity are independently associated in patients with metabolic diseases. *Cardiovascular Diabetology*. 2016;15(1).
- OLIVA I, GUARDIOLA M, VALLVÉ JC, IBARRETXE D, PLANA N, MASANA L ET AL. APOA5 genetic and epigenetic variability jointly regulate circulating triacylglycerol levels. *Clinical science (London, England: 1979)*. 2016;130(22):2053-2059.
- GUARDIOLA M., COFAN M., DE CASTRO-OROS I., CENARRO A., PLANA N., TALMUD P.J. ET AL. Corrigendum to “APOA5 variants predispose hyperlipidemic patients to atherogenic dyslipidemia and subclinical atherosclerosis” [*Atherosclerosis* 240/1 (2015) 98-104] DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.008. *Atherosclerosis*. 2016;250:190.
- AMIGÓ N, MALLOL R, HERAS M, MARTÍNEZ-HERVÁS S, BLANCO-VACA F, ESCOLÀ-GIL JC ET AL. Lipoprotein hydrophobic core lipids are partially extruded to surface in smaller HDL: “Herniated” HDL, a common feature in diabetes. *Scientific reports*. 2016;6:19249.

A destacar

PROYECTOS ACTUALES DESTACADOS

- PI15/00627. Chaperonas lipídicas circulantes y estrés del retículo endoplásmico. Conexión clínica y patogénica entre obesidad, dislipemia aterógena y diabetes (Luis Masana). Instituto de Salud Carlos III
- 12/C/2015. Preventing Premature Coronary Heart Disease in Catalonia by Expanding Familial Hypercholesterolemia Diagnosis (Luis Masana). Fundació La Marató de TV3. Proyecto coordinado con el investigador Francisco Blanco Vaca.
- PI16/00507. Análisis lipídico avanzado para una mejor predicción del desarrollo tipo 2 y eventos cardiovasculares: estudio transversal y longitudinal de la cohorte Di@bet.es (Josep Ribalta; Montserrat Guardiola). Instituto de Salud Carlos III.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

Mauricio Puente, Diego

 **Fundación Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol**

Hospital Germans Trias i Pujol
Ctra. de Can Ruti.
Cami de les escoles, s/n
08916 Badalona. Barcelona

 (+34) 93 497 88 60

 ciberdembadalona@gmail.com

 [Web de grupo](#)

PROGRAMA
P1



INTEGRANTES

Contratados: Real Gatus, Jordi | Sanjurjo Bouza, Lucía

Adscritos: Aguilera Hurtado, Eva | Alonso Pedrol, Núria | Castelblanco Echavarría, Melida Esmeralda | Franch Nadal, Josep | Lucas Martín, Ana María | Mata Cases, Manel | Pasquali, Lorenzo | Pellitero Rodríguez, Ana Silvia | Puig Domingo, Manuel | Rubinat Arnaldo, Esther | Soldevila Madorell, Berta | Verdaguer Autonell, Juan | Vives Pi, Marta

Principales líneas de investigación

- Disfunción y daño celular de la célula beta pancreática.
- Complicaciones de la diabetes mellitus y estudio de condiciones metabólicas asociadas.
- Investigación en diabetes en Atención primaria. Epidemiología de la diabetes: estudios con grandes bases de datos.

Publicaciones científicas más relevantes

- MATA-CASES M, FRANCH-NADAL J, REAL J, MAURICIO D. Glycaemic control and antidiabetic treatment trends in primary care centres in patients with type 2 diabetes mellitus during 2007-2013 in Catalonia: a population-based study. *BMJ open*. 2016;6(10):e012463.
- ALONSO N., LUPON J., BARALLAT J., DE ANTONIO M., DOMINGO M., ZAMORA E. ET AL. Impact of diabetes on the predictive value of heart failure biomarkers. *Cardiovascular Diabetology*. 2016;15(1).
- SANAHUJA J., ALONSO N., DÍEZ J., ORTEGA E., RUBINAT E., TRAVESET A. ET AL. Increased burden of cerebral small vessel disease in patients with type 2 diabetes and retinopathy. *Diabetes Care*. 2016;39(9):1614-1620.
- AKERMAN I, TU Z, BEUCHER A, ROLANDO DM, SAUTY-COLACE C, BENAZRA M ET AL. Human Pancreatic β Cell lncRNAs Control Cell-Specific Regulatory Networks. *Cell metabolism*. 2016.
- MATA-CASES M., CASAJUANA M., FRANCH-NADAL J., CASELLAS A., CASTELL C., VINAGRE I. ET AL. Direct medical costs attributable to type 2 diabetes mellitus: a population-based study in Catalonia, Spain. *European Journal of Health Economics*. 2016.

A destacar

- **Disfunción y daño de célula beta**

Se continua el desarrollo de la nanoterapia contra la autoinmunidad en diabetes tipo 1, determinando sus efectos en la tolerancia antígeno-específica y abordando su traslacionalidad. Se estudian también de los mecanismos de autoinmunidad humoral implicados en la diabetes autoinmune en el modelo NOD.

Se está colaborando con otros grupos de CIBERDEM en la elucidación de las funciones regulatorias del genoma no codificante en la diabetes y en la identificación de variantes implicadas en el desarrollo de la diabetes tipo 2.

- **Complicaciones de la diabetes mellitus y condiciones metabólicas asociadas**

Hemos seguido trabajando en la identificación de marcadores de enfermedad ateromatosa subclínica y alteraciones lipídicas en pacientes con diabetes. Se ha iniciado el estudio de marcadores asociados a insuficiencia cardíaca en diabetes tipo 2 en una cohorte de pacientes con insuficiencia cardíacas. Se ha conseguido financiación competitiva para profundizar en el estudio del papel de lipototoxicidad y la microangiopatía en la miocardiopatía diabética tanto en diabetes tipo 1 como tipo 2, en colaboración con otro grupo CIBERDEM, y un grupo internacional.

Se sigue colaborando en un proyecto coordinado con otros dos grupos CIBERDEM sobre el papel de las incretinas en la obesidad y la respuesta a tratamiento quirúrgico.

- **Epidemiología de la diabetes: estudios con grandes bases de datos**

Se han continuado realizando estudios con bases de datos de práctica real (base de datos SIDIAP), siendo el centro de esta investigación las complicaciones, la inercia clínica y la modelización de los costes de la diabetes tipo 2. Se ha continuado la colaboración en el estudio di@bet.es, y se ha puesto en marcha la continuación de dicho estudio en el marco de CIBERDEM sobre incidencia de diabetes en España. Nuestro grupo lidera, además, un ensayo clínico pragmático de diversos centros de atención primaria en Cataluña.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

Montanya Mías, Eduard

 **Fundación IDIBELL**

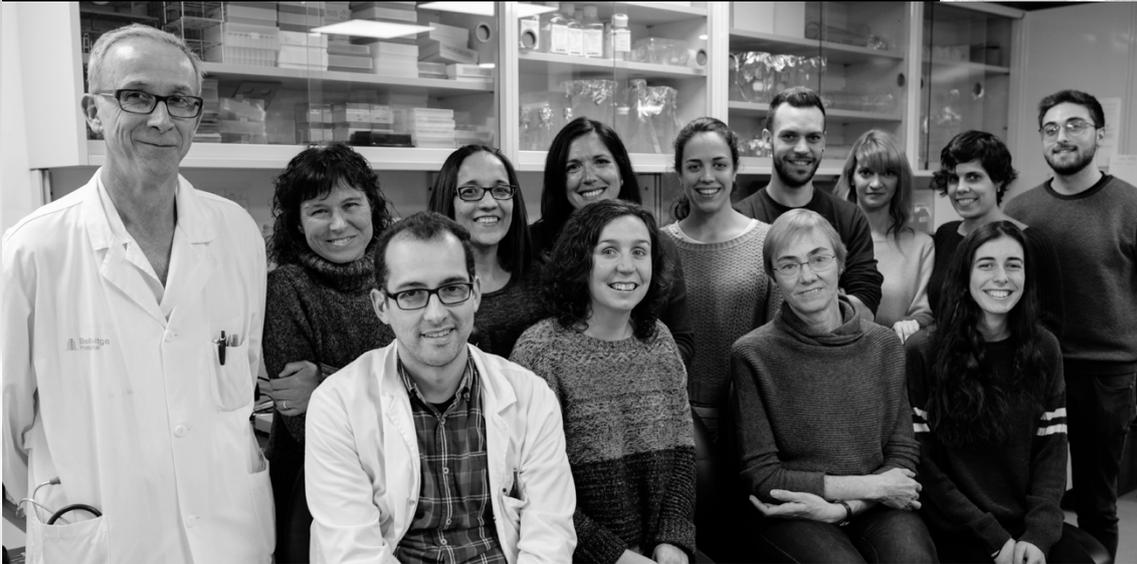
Hospital Universitario de Bellvitge
C/ Freixa Larga, s/n
08907 Hospitalet de Llobregat.
Barcelona

 (+34) 93 260 25 73

 montanya@ub.edu

 **Web de grupo**

PROGRAMA
P2



INTEGRANTES

Contratados: Estil Les Altamiras, Elisabet | Ramis Juan, Maria Isabel | Tellez Besoli, Noelia

Adscritos: Caballero Corchuelo, Jorge | Marín Cañas, Sandra | Moreno Amador, José Luis | Nacher García, Montserrat | Pairo Delgado, María del Mar | Pérez Maraver, Manuel | San José Terrón, Patricia | Vilarrasa García, Nuria

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- TELLEZ N., VILASECA M., MARTI Y., PLA A., MONTANYA E. β -cell dedifferentiation, reduced duct cell plasticity, and impaired β -cell mass regeneration in middle-aged rats. American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism. 2016;311(3):E554-E563.
- SORIA B., MONTANYA E., MARTÍN F., HMAJCHA A. A role for the host in the roadmap to diabetes stem cell therapy. Diabetes. 2016;65(5):1155-1157.
- VILARRASA N., DE GORDEJUELA A.G.R., CASAJOANA A., DURAN X., TORO S., ESPINET E. ET AL. Endobarrier® in Grade I Obese Patients with Long-Standing Type 2 Diabetes: Role of Gastrointestinal Hormones in Glucose Metabolism. Obesity Surgery. 2016:1-9.
- VILARRASA N., RUBIO M.A., MINAMBRES I., FLORES L., CAIXAS A., CIUDIN A. ET AL. Long-Term Outcomes in Patients with Morbid Obesity and Type 1 Diabetes Undergoing Bariatric Surgery. Obesity Surgery. 2016;1-8.
- BARTLETT ST, MARKMANN JF, JOHNSON P, KORSGREN O, HERING BJ, SCHARP D ET AL. Report from IPITA-TTS Opinion Leaders Meeting on the Future of β -Cell Replacement. Transplantation. 2016;100 Suppl 2:S1-S44.

A destacar

En el ámbito de la investigación, se ha descrito que con el envejecimiento se produce disminución en la capacidad de expansión de la masa beta, a la que contribuyen tanto una limitación en la neogénesis como la desdiferenciación de las células beta, mientras que se mantiene la capacidad para la hipertrofia e hiperplasia celular beta. Hemos reportado que en pacientes con diabetes tipo 2 y obesidad grado 1 el uso del duodenal-yeyunal bypass liner, Endobarrier®, se asocia con disminución significativa de peso corporal y moderada reducción de HbA1c a los 12 meses, reducción que no estaría relacionada con un papel de GLP-1 dado el tipo de intervención terapéutica. Se ha completado un ensayo clínico colaborativo de iniciativa propia sobre el impacto de la optimización del control metabólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sobre la reactividad plaquetar, y también un estudio observacional de preferencias de los pacientes en relación con el tratamiento de la diabetes tipo 2. Se ha participado en la elaboración del documento de consenso de la International Pancreas and Islet Transplant Association (IPITA) y Transplantation Society (TTS) "Report from the IPITA-TSS Opinion Leaders Meeting on the Future of Beta Cell Replacement".

En el ámbito de la comunicación científica, el IP del grupo ha formado parte del Comité Organizador del EASD Islet Study Group Meeting 2016. El grupo mantiene una elevada presencia en órganos directivos de instituciones científicas nacionales e internacionales, entre ellos el Islet Study Group de la EASD, el Grupo de Islotes de la SED, y la Associació Catalana de Diabetes.

El IP del grupo ha sido nombrado Coordinador del Programa de Diabetes y Metabolismo del área de Medicina Translacional de la institución consorciada, IDIBELL. En el ámbito de la formación, dos estudiantes han completado sus trabajos de grado y de máster, respectivamente. En el ámbito de la divulgación, el grupo ha participado en la actividad Improciencia de la Semana de la Ciencia, presentando el proyecto "Generación de Células Beta".



INVESTIGADOR PRINCIPAL
Nadal Navajas, Ángel

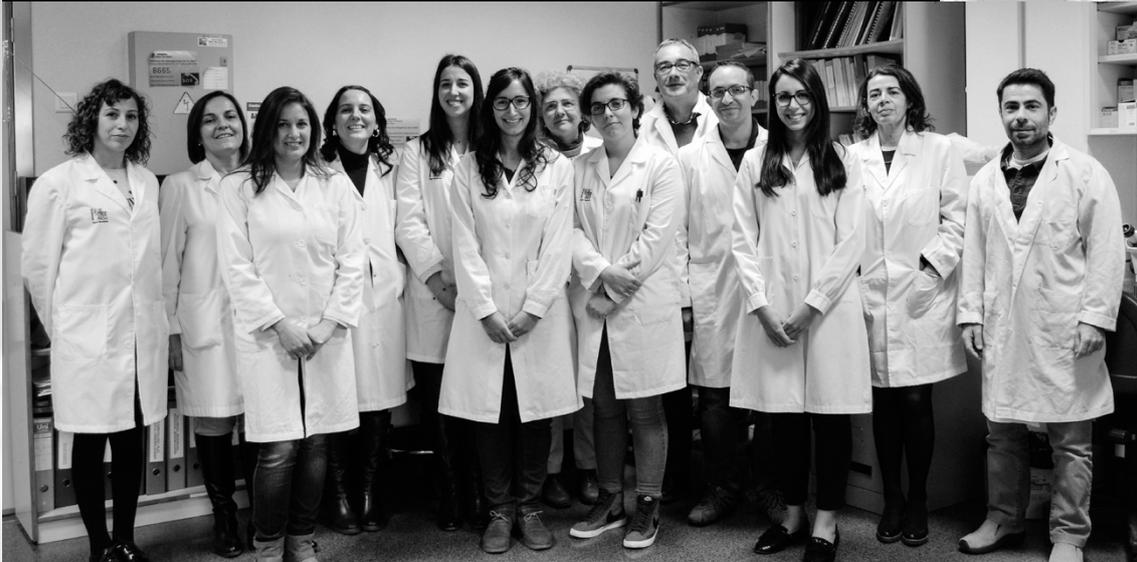
 **Univ. Miguel Hernández**
Instituto de Bioingeniería
Edificio Vinalopo.
Avda. de la Universidad S/N
03202 Elche. Alicante

 (+34) 96 522 20 02

 nadal@umh.es

 [Web de grupo](#)

PROGRAMA
P2



INTEGRANTES

Contratados: Castellano Muñoz, Manuel | Navarro García, María Luisa

Adscritos: Alonso-Magdalena, Paloma | Boronat Belda, Talía | Fuentes Marhuenda, Esther | Quesada Moll, Iván | Ripoll Orts, Cristina | Villar Pazos, Sabrina

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- GARCIA-ARÉVALO M., ALONSO-MAGDALENA P., SERVITJA J.-M., BORONAT-BELDA T., MERINO B., VILLAR-PAZOS S. ET AL. Maternal exposure to bisphenol-A during pregnancy increases pancreatic β -cell growth during early life in male mice offspring. *Endocrinology*. 2016;157(11):4158-4171.
- LIND L., MÓNICA LIND P., LEJONKLOU M.H., DUNDER L., BERGMAN A., GUERRERO-BOSAGNA C. ET AL. Uppsala consensus statement on environmental contaminants and the global obesity epidemic. *Environmental Health Perspectives*. 2016;124(5):A81-A83.
- VETTORAZZI J.F., RIBEIRO R.A., BORCK P.C., BRANCO R.C.S., SORIANO S., MERINO B. ET AL. The bile acid TUDCA increases glucose-induced insulin secretion via the cAMP/PKA pathway in pancreatic beta cells. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2016;65(3):54-63.
- TUDURI E., LÓPEZ M., DIEGUEZ C., NADAL A., NOGUEIRAS R. Glucagon-Like Peptide 1 Analogs and their Effects on Pancreatic Islets. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2016;27(5):304-318.
- MELLADO-GIL J.M., JIMÉNEZ-MORENO C.M., MARTÍN-MONTALVO A., ÁLVAREZ-MERCADO A.I., FUENTE-MARTÍN E., COBO-VUILLEUMIER N. ET AL. PAX4 preserves endoplasmic reticulum integrity preventing beta cell degeneration in a mouse model of type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2016;1-11.

A destacar

Durante 2016, hemos demostrado en ratones que la exposición materna al disruptor endocrino bisfenol-A durante la gestación puede aumentar la masa de célula beta en los hijos desde el primer día de nacimiento. Este hecho está asociado a alteraciones en la expresión de genes relacionados con el crecimiento celular, favoreciendo un aumento en la proliferación y una disminución de la apoptosis de la célula beta pancreática en la descendencia. También hemos descrito que el ácido biliar TUDCA es capaz de regular la secreción de insulina de las células beta a través de la ruta de la proteína kinasa A. Durante este año hemos participado en la elaboración de un documento consenso sobre la contribución de los contaminantes ambientales a la epidemia de la obesidad.

A finales de 2016, iniciamos el estudio para conocer el papel que juegan las células alfa pancreáticas y el glucagón en la homeostasis de la glucosa durante el envejecimiento, proyecto del Plan Nacional concedido este año.

Los investigadores del grupo han sido invitados a los congresos: XXVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Diabetes, Bilbao, Abril 2016; Environmental Endocrine Disruptors, Gordon Research Conference, Sunday River, Maine, Junio 2016; XIV International Congress of Toxicology Mérida-México, Octubre 2016.



INVESTIGADORA PRINCIPAL

Novials Sardá, Anna María

 Instituto de Investigaciones
Biomédicas August Pi i Sunyer

Centro Esther Koplowitz
C/ Rossellón, 153, Planta 2
08036 Barcelona

 (+34) 93 227 54 00 (ext. 4153)

 anovials@clinic.cat

 [Web de grupo](#)

PROGRAMA
P2



INTEGRANTES

Contratados: Brugnara, Laura | Castaño Pérez, Carlos | De Pablo Pons, Sara | Murillo García, Serafín | Parrizas Jiménez, Marcelina

Adscritos: Alcarraz Vizán, Gema | Ceriello, Antonio | Montane Mogas, Joel | Servitja Duque, Joan Marc | Visa Majoral, Montse.

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- MONTANE J., DE PABLO S., OBACH M., CADAVEZ L., CASTANO C., ALCARRAZ-VIZAN G. ET AL. Protein disulfide isomerase ameliorates β -cell dysfunction in pancreatic islets overexpressing human islet amyloid polypeptide. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2016;420:57-65.
- PARRIZAS M., NOVIALS A. Circulating microRNAs as biomarkers for metabolic disease. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016;30(5):591-601.
- BRUGNARA L., MURILLO S., NOVIALS A., ROJO-MARTÍNEZ G., SORIGUER F., GODAY A. ET AL. Low physical activity and its association with diabetes and other cardiovascular risk factors: A nationwide, population-based study. *PLoS ONE*. 2016;11(8).
- CERIELLO A., DE NIGRIS V., PUJADAS G., LA SALA L., BONFIGLI A.R., TESTA R. ET AL. The simultaneous control of hyperglycemia and GLP-1 infusion normalize endothelial function in type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2016;114:64-68.
- LA SALA L., CATTANEO M., DE NIGRIS V., PUJADAS G., TESTA R., BONFIGLI A.R. ET AL. Oscillating glucose induces microRNA-185 and impairs an efficient antioxidant response in human endothelial cells. *Cardiovascular Diabetology*. 2016;15(1).

A destacar

A lo largo del 2016 hemos avanzado en nuestra búsqueda de nuevas estrategias para revertir la disfunción del islote pancreático inducida por los depósitos de amiloide. En concreto, hemos demostrado que la sobreexpresión de la chaperona endógena PDI permite recuperar la función de la célula beta en islotes de ratón que expresan IAPP humano. También hemos continuado explorando el papel que juegan los microRNAs en la fisiopatología de la diabetes, identificando un microRNA (miR-185) implicado en la reducción de la respuesta antioxidante en células endoteliales humanas. Asimismo, hemos participado en un estudio clínico sobre la prevalencia del sedentarismo en la población española, estableciendo la asociación entre una actividad física reducida con la diabetes y otros factores de riesgo cardiovasculares. El grupo colabora activamente con otros grupos de CIBERDEM, y con grupos que pertenecen a otras áreas temáticas del CIBER. Destaca su participación en un proyecto integrado de excelencia financiado por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), que pretende identificar los mecanismos moleculares comunes entre la diabetes y las enfermedades neurodegenerativas.

Durante el 2016 el grupo ha recibido financiación de agencias estatales, autonómicas y europeas, incluyendo: el Fondo de Investigación Sanitaria del ISCIII; de la Generalitat de Catalunya, soporte a grupos de investigación (SGR); y la Comisión Europea, para el proyecto MEDIGENE, finalizado en el 2016. Asimismo, seguimos colaborando con la compañía Grifols, en la investigación sobre estrategias antiinflamatorias para el tratamiento de la diabetes.

A nivel divulgativo, destaca la charla impartida en el marco del evento organizado desde las redes sociales con gran impacto de difusión, "Diabetes Experience Day". Finalmente, el grupo ha participado en actividades impulsadas por la Cátedra AstraZeneca de Innovación en Diabetes en el IDIBAPS, con la colaboración de CIBERDEM, incluyendo la presentación del libro *Sketching Diabetes* y la iniciativa, Living Lab, "Diabetes: combatimos el sedentarismo".



INVESTIGADORA PRINCIPAL

Rojo Martínez, Gemma

FIMABIS

Hospital Universitario Carlos Haya
Plaza del Hospital Civil S/N
29000 Málaga

gemma.rojo.m@gmail.com

Web de grupo

PROGRAMA
P1



INTEGRANTES

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

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

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- MENÉNDEZ E, DELGADO E, FERNÁNDEZ-VEGA F, PRIETO MA, BORDIÚ E, CALLE A ET AL. Prevalence, Diagnosis, Treatment, and Control of Hypertension in Spain. Results of the Di@bet.es Study. *Revista española de cardiología (English ed.)*. 2016;69(6):572-8.
- OLVEIRA G., TAPIA M.J., OCON J., CABREJAS-GÓMEZ C., BALLESTEROS-POMAR M.D., VIDAL-CASARIEGO A. ET AL. Hypoglycemia in noncritically ill patients receiving total parenteral nutrition: A multicenter study. (Study group on the problem of hyperglycemia in parenteral nutrition; Nutrition area of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition). *Nutrition*. 2016;31(1):58-63.
- BERMÚDEZ-SILVA F.J., ROMERO-ZERBO S.Y., HAISSAGUERRE M., RUZ-MALDONADO I., LHAMYANI S., EL BEKAY R. ET AL. The cannabinoid CB1 receptor and mTORC1 signalling pathways interact to modulate glucose homeostasis in mice. *DMM Disease Models and Mechanisms*. 2016;9(1):51-61.
- BRUGNARA L., MURILLO S., NOVIALS A., ROJO-MARTÍNEZ G., SORIGUER F., GODAY A. ET AL. Low physical activity and its association with diabetes and other cardiovascular risk factors: A nationwide, population-based study. *PLoS ONE*. 2016;11(8).
- BALFEGO M., CANIVELL S., HANZU F.A., SALA-VILA A., MARTÍNEZ-MEDINA M., MURILLO S. ET AL. Effects of sardine-enriched diet on metabolic control, inflammation and gut microbiota in drug-naïve patients with type 2 diabetes: A pilot randomized trial. *Lipids in Health and Disease*. 2016;15(1).

A destacar

Durante 2016 se ha organizado y puesto en marcha el trabajo de campo del estudio di@bet.es, que determinará la incidencia de diabetes y enfermedades metabólicas asociadas en España, así mismo se está trabajando en el proyecto integrado de excelencia PIE14/00031 que determinará los perfiles metabólicos asociados a la presencia de síndrome metabólico en varios proyectos clínicos.

También se ha iniciado un proyecto acerca de las acciones beneficiosas de compuestos fenólicos del aceite de oliva virgen extra en islotes pancreáticos y su impacto en la prevención de la diabetes tipo 2, con financiación regional y se ha firmado un contrato con el INSERM (colaboración con Dr. Daniela Cota (U1215, Bordeaux, Francia).

El grupo participa en las acciones DEDIPAC y ENPADASI de la Unión Europea.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

Simó Canonge, Rafael

 **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 41 72

 rafael.simo@vhir.org

 [Web de grupo](#)

PROGRAMA
P1



INTEGRANTES

Contratados: Bogdanov, Patricia Mónica | García Ramírez, Marta | Gutiérrez Carcedo, Patricia Carlota | Ramos Pérez, Lorena | Turch Anguera, Miriea

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

Principales líneas de investigación

- **Fisiopatología de la retinopatía diabética**

El principal objetivo de esta línea es identificar nuevas dianas para el tratamiento de la retinopatía diabética (RD). En este sentido hay que señalar que estamos coordinando el primer ensayo clínico destinado a evaluar la seguridad y eficacia de agentes neuroprotectores administrados en forma de colirio para el tratamiento de la RD (EudraCT -2012-001200-38). Este proyecto está financiado por la Comunidad Europea (EUROCONDOR. FP7-278040). También cabe mencionar que somos partners del proyecto "Early Prevention of Diabetes Complications in people with hyperglycaemia in Europe" (e-PREDICE. FP7-279074) en el que somos responsables de la determinación de biomarcadores de RD.

- **Resistencia a la insulina y la obesidad: nuevos candidatos patogénicos y estudio de las comorbilidades.**

El objetivo es investigar los mecanismos patogénicos de la obesidad y de sus comorbilidades y descubrir nuevas dianas terapéuticas.

Desde el punto de vista de la patogenia estamos evaluando el papel de la *sex hormone binding globuline* (SHBG), así como de la disfunción mitocondrial en la patogenia de la obesidad, la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2.

Dentro de las comorbilidades, estamos profundizando en los mecanismos por los cuales el pulmón puede considerarse un órgano diana de las complicaciones de la diabetes.

- **Disfunción endotelial, dislipemia y la enfermedad cardiovascular en la diabetes tipo 2.**

Estamos investigando los factores de riesgo no clásicos de enfermedad cardiovascular. En este

contexto cabe destacar nuestra relevante participación en el proyecto integrado de excelencia (PIE13/00027) “Prevención de eventos isquémicos cardiovasculares y de sus consecuencias en pacientes diabéticos tipo 2: un enfoque clínico y experimental multidisciplinar”, financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad.

• **La Diabetes como acelerador metabólico de la enfermedad de Alzheimer.**

En este sentido hay que señalar que estamos desarrollando el proyecto “Retinal Neurodegeneration in Type 2 diabetes as biomarker for Alzheimer´s disease” financiado por la *European Foundation for the Study of Diabetes* (EFSD).

Publicaciones científicas más relevantes

- HERNÁNDEZ C, BOGDANOV P, CORRALIZA L, GARCÍA-RAMÍREZ M, SOLÀ-ADELL C, ARRANZ JA ET AL. Topical Administration of GLP-1 Receptor Agonists Prevents Retinal Neurodegeneration in Experimental Diabetes. *Diabetes*. 2016;65(1):172-87.
- SIMO R., HERNÁNDEZ C. NEW TREATMENTS FOR TYPE 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. The Revolution Has Begun. *Revista Espanola de Cardiologia*. 2016;69(11):1005-1007.
- LECUBE A., SÁNCHEZ E., GÓMEZ-PERALTA F., ABREU C., VALLS J., MESTRE O. ET AL. Global assessment of the impact of type 2 diabetes on sleep through specific questionnaires. A case-control study. *PLoS ONE*. 2016;11(6).
- PARDO R., BLASCO N., VILA M., BEIROA D., NOGUEIRAS R., CANAS X. ET AL. EndoG knockout mice show increased Brown adipocyte recruitment in white adipose tissue and improved glucose homeostasis. *Endocrinology*. 2016;157(10):3873-3887.
- LECUBE A., VALLADARES S., LÓPEZ-CANO C., GUTIÉRREZ L., CIUDIN A., FORT J.M. ET AL. The role of morbid obesity in the promotion of metabolic disruptions and non-alcoholic steatohepatitis by helicobacter pylori. *PLoS ONE*. 2016;11(11).

A destacar

INVESTIGACIÓN. El logro más importante ha sido demostrar que la administración tópica ocular (colirio) de somatostatina es capaz de detener la progresión de la neurodegeneración de la retina en pacientes diabéticos. Este ha sido el principal resultado del proyecto EUROCONDOR (ver abajo). Los resultados basales están en revisión en la revista *Diabetes* y estamos preparando el artículo correspondiente a los resultados del ensayo clínico para enviar a una revista de alto factor de impacto. Además, se han publicado 26 artículos y los resultados más importantes se han presentado en congresos internacionales.

Cabe mencionar que se ha establecido una colaboración intramural con el CIBER-BBN en el marco del proyecto “Microfluidic model of retinal microvascular unit to identify therapeutic targets in diabetic retinopathy” (CIB16-BI012).

PROYECTOS. Se ha finalizado el proyecto EUROCONDOR (Coordinador: R Simó) cumpliendo con el calendario previsto. Se ha continuado con la ejecución de los siguientes proyectos internacionales: e-Predice (FP7-279074), dos proyectos colaborativos financiados por la EFSD (European Foundation for the Study of diabetes), y MOPEAD (H2020-IMI2-115985). Además, se han seguido ejecutando los siguientes proyectos de ámbito nacional: PI13/00603, DTS15/00151, LIRALUNG, PIE13/00027 y el Proyecto de Excelencia Inter-CIBER PIE14/0061. Finalmente, se ha obtenido financiación para nuevos proyectos: PI16/00541, SAF2016-77784, Fundació Marató-TV3 (201629-10).

INNOVACIÓN. Respecto a la innovación cabe destacar que en la actualidad tenemos 5 patentes (PCT/EP2014/053787; PCT/EP2014/053787; P201430796; EP13382202.3; P3572EP00), 4 de ellas en fases nacionales. Una es fruto de la colaboración con otro grupo de CIBERDEM (IP: J.Egido).

FORMACIÓN/DOCENCIA. En este campo cabe destacar que se han presentado 2 tesis doctorales relacionadas con la diabetes. El IP de grupo ha participado en la organización del curso anual de CIBERDEM. Por último, nuestro grupo ha sido pionero en organizar un programa de sesiones en nuestro hospital para interaccionar con grupos del CIBERDEM con la finalidad de fomentar colaboraciones.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

Vallejo Fernández De la Reguera, Mario

📍 Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas

Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols
C/ Arturo Duperier
28029 Madrid

☎ (+34) 91 585 44 80

✉ mvallejo@iib.uam.es

🌐 Web de grupo

PROGRAMA
P2



INTEGRANTES

Contratados: Fernández Pérez, Antonio | Mirasierra Cuevas, Mercedes

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- MIRASIERRA M, VALLEJO M. Glucose-dependent downregulation of glucagon gene expression mediated by selective interactions between ALX3 and PAX6 in mouse alpha cells. *Diabetologia*. 2016.
- MALLARINO R, HENEGAR C, MIRASIERRA M, MANCEAU M, SCHRADIN C, VALLEJO M ET AL. Developmental mechanisms of stripe patterns in rodents. *Nature*. 2016;539(7630):518-523.

A destacar

Descubierto un mecanismo mediante el cual el factor de transcripción Alx3 inhibe la expresión de glucagón en los islotes pancreáticos en respuesta a elevaciones en la concentración de glucosa. Este mecanismo es importante para el mantenimiento de la homeostasis glucémica, y puede tener implicaciones en la etiopatogenia de la diabetes, en pacientes en los que la hiperglucemia se acompaña paradójicamente de hiperglucagonemia. Curiosamente, a nivel molecular el mecanismo de acción de Alx3 parece estar conservado en otros sistemas, como por ejemplo en la inhibición por Alx3 de la expresión de genes importantes para la diferenciación de melanocitos en la piel.





INVESTIGADOR PRINCIPAL

Vázquez Carrera, Manuel

 **Universidad de Barcelona**

Facultad de Farmacia
Diagonal, 645
08028 Barcelona

 (+34) 93 402 45 31

 mvazquezcarrera@ub.edu

 **Web de grupo**

PROGRAMA
P3



INTEGRANTES

Contratados: Barroso Fernández, Emma De Juan | Montori Grau, Marta | Peña Moreno, María Lucía

Adscritos: Botteri, Gaia | Palomer Tarrida, Francisco Javier

Principales líneas de investigación

El objetivo de nuestra línea de investigación es estudiar los mecanismos moleculares implicados en la conexión entre la inflamación y el desarrollo de resistencia a la insulina y otras enfermedades metabólicas.

De forma más específica, nuestro grupo está interesado en:

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

Publicaciones científicas más relevantes

- ZAREI M., BARROSO E., LEIVA R., BARNIOL-XICOTA M., PUJOL E., ESCOLANO C. ET AL. Heme-regulated eIF2 α kinase modulates hepatic FGF21 and is activated by PPAR β/δ deficiency. *Diabetes*. 2016;65(10):3185-3199.
- TAN N.S., VAZQUEZ-CARRERA M., MONTAGNER A., SNG M.K., GUILLOU H., WAHLI W. Transcriptional control of physiological and pathological processes by the nuclear receptor PPAR β/δ . *Progress in Lipid Research*. 2016;64:98-122.
- VAZQUEZ-CARRERA M.. Unraveling the Effects of PPAR β/δ on Insulin Resistance and Cardiovascular Disease. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2016.

A destacar

Durante el año 2016 hemos descubierto que los fármacos activadores de HRI (*Heme-regulated eIF2 α kinase*) podrían ser útiles para prevenir o tratar la diabetes mellitus tipo 2 y otras alteraciones metabólicas gracias a su capacidad para incrementar los niveles hepáticos de FGF21 (*Fibroblast growth factor 21*). Este descubrimiento nos ha permitido solicitar la patente "*HRI activators useful for the treatment of metabolic diseases*". Asimismo, en esta misma línea hemos obtenido financiación de la Fundación Bosch y Gimpera de la Universidad de Barcelona para realizar una prueba de concepto con nuevos fármacos activadores de HRI para demostrar su eficacia en un modelo animal de diabetes mellitus tipo 2.





INVESTIGADOR PRINCIPAL

**Vendrell Ortega,
Joan Josep**

 Fund. Instituto Investigación
Sanitaria Pere Virgili

Hospital Universitario Juan XXIII
C/ Mallafre Guasch, 4
43007 Tarragona

 diamet@iispv.cat

 [Web de grupo](#)

PROGRAMA
P3



INTEGRANTES

Contratados: Ceperuelo Mallafre, María Victoria | Ejarque Carbo, Miriam | Keiran Fernández, Noelia | Maymo Masip, Elsa | Núñez Roa, Catalina

Adscritos: Calvo Manso, Enrique | Da Silva Madeira, Ana | Fernández Veledo, Sonia | Gallart Millán, Lluís | González Clemente, José Miguel | Gutiérrez Fornes, Cristina | Llauro Cabot, Gemma | Megia Colet, Anna | Näf Cortés, Silvia | Pachón Peña, Olga Gisela | Roche, Kelly | Rodríguez Chacón, Matilde | Serena Perello, Carolina | Simón Muela, Inmaculada | Solano Fraile, Esther

Principales líneas de investigación

- Plasticidad del tejido adiposo.
- Disfunción metabólica como un desencadenante de la disfunción del tejido adiposo en la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2.
- Mecanismos inflamatorios en el contexto de la obesidad y la resistencia a la insulina.
- Trastornos metabólicos en el contexto de la diabetes gestacional (DG).
- Tejido adiposo como un sensor de un peor ambiente inflamatorio.
- Biomarcadores de riesgo ateroesclerótico precoz en la diabetes tipo 1.

Publicaciones científicas más relevantes

- SERENA C., KEIRAN N., CEPERUELO-MALLAFRE V., EJARQUE M., FRADERA R., ROCHE K. ET AL. Obesity and Type 2 Diabetes Alters the Immune Properties of Human Adipose Derived Stem Cells. *Stem Cells*. 2016.
- MARTÍNEZ-PÉREZ B., EJARQUE M., GUTIÉRREZ C., NUNEZ-ROA C., ROCHE K., VILA-BEDMAR R. ET AL. Angiopoietin-like protein 8 (ANGPTL8) in pregnancy: a brown adipose tissue-derived endocrine factor with a potential role in fetal growth. *Translational Research*. 2016;178:1-12.
- CEPERUELO-MALLAFRE V., EJARQUE M., SERENA C., DURAN X., MONTORI-GRAU M., RODRÍGUEZ M.A. ET AL. Adipose tissue glycogen accumulation is associated with obesity-linked inflammation in humans. *Molecular Metabolism*. 2016;5(1):5-18.
- PACHON-PENA G., SERENA C., EJARQUE M., PETRIZ J., DURÁN X., OLIVA-OLIVERA W. ET AL. Obesity determines the immunophenotypic profile and functional characteristics of human mesenchymal stem cells from adipose tissue. *Stem Cells Translational Medicine*. 2016;5(4):464-475.
- LAGARRIGUE S., LÓPEZ-MEJÍA I.C., DENECHAUD P.-D., ESCOTE X., CASTILLO-ARMENGOL J., JIMÉNEZ V. ET AL. CDK4 is an essential insulin effector in adipocytes. *Journal of Clinical Investigation*. 2016;126(1):335-348.

A destacar

FINANCIACIÓN COMPETITIVA EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

En el año 2016 el grupo DIAMET ha contado con financiación competitiva de 5 proyectos financiados por el Fondo de Investigaciones Sanitaria (FIS) del ISCIII (PI15/00045, PI13/00152, PI14/00465, PI15/00143 y PI15/01562) y un proyecto financiado por el Programa Estatal de I+D+i Orientada a los Retos de la Sociedad del MINECO (SAF2015-65019R); todos ellos liderados por miembros de nuestro grupo de investigación. Asimismo, nuestro grupo entró a formar parte de la red de Investigación de Excelencia "Adipoplast" financiada por el MINECO (BFU2015-70454-REDT).

Destacar además que en el año 2016 nuestro grupo fue galardonado con dos proyectos de la convocatoria de la "Fundació La Marató de TV3" con los co-directores del grupo, Joan Vendrell y Sonia Fernández-Veledo como investigadores principales de cada uno de ellos.

FINANCIACIÓN COMPETITIVA DE RRHH

Actualmente el grupo DIAMET está formado por investigadores clínicos y básicos, algunos de ellos financiados mediante convocatorias competitivas de RRHH tanto del MINECO (FJCI-2014-23060, RYC2013-13186) como del FIS (CD15-00173, CPII16/00008). Destacar que en el año 2016 se obtuvo financiación competitiva en la convocatoria JdC Incorporación (IJCI-2015-24157) y para la contratación de personal investigador en formación (BES-2016-077745), ambas acciones del MINECO.

FORMACIÓN

Los miembros de nuestro grupo participan activamente en la docencia pre-grado y post-grado en el ámbito del grado de Medicina, Nutrición y Salud y Bioquímica, como profesores titulares y asociados. Más específicamente, en el año 2016 se defendió una tesis doctoral dirigida por el Dr. Vendrell. Destacar la jornada anual de formación intraCIBER organizada por nuestro grupo en el año 2016 "TARRACO-MALACCA III JOINT WORKSHOP. Up to date on the etiopathogenesis of type 2 diabetes and obesity. Local and systemic events in the insulin-resistance process." celebrada en Lloret de Mar.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

Vidal Cortada, Josep

 Instituto de Investigaciones
Biomédicas August Pi i
Sunyer

C/ Rosselló 149-153, planta 5
08036 Barcelona

 jovidal@clinic.cat

 [Web de grupo](#)

PROGRAMA
P2



INTEGRANTES

Contratados: Esteban Romero, María Yaiza | Fernández Ruiz, Rebeca | Freitas Simoes, Tania Marisa | García Alamán, Ainhoa | González Ruano, Elena | Katte, Kimberly | Viaplana Masclans, Judith

Adscritos: Canivell Fusté, Silvia | Claret Carles, Marc | Conget Donlo, Ignacio | Esmatjes Mompó, Enrique | Flores Meneses, Lilliam | Gasa Arnaldich, Rosa María | Giménez Álvarez, Margarita | Gomis de Barbará, Ramon | Hanzu, Felicia Alexandra | Martins De Sousa Maia Malpique, Rita María | Mora Porta, Mireia | Papageorgiou, Aikaterini | Pradas Juni, Marta | Schneeberger Pane, Marc

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- FIGUEROA A.L.C., FIGUEIREDO H., REBUFFAT S.A., VIEIRA E., GOMIS R. Taurine Treatment Modulates Circadian Rhythms in Mice Fed A High Fat Diet. *Scientific Reports*. 2016;6.
- PUJADAS G., CERVANTES S., TUTUSAUS A., EJARQUE M., SÁNCHEZ L., GARCÍA A. ET AL. Wnt9a deficiency discloses a repressive role of Tcf7l2 on endocrine differentiation in the embryonic pancreas. *Scientific Reports*. 2016;6.
- EJARQUE M., MIR-COLL J., GOMIS R., GERMAN M.S., LYNN F.C., GASA R. Generation of a conditional allele of the transcription factor Atonal Homolog 8 (Atoh8). *PLoS ONE*. 2016;11(1).
- CONGET I., MAURICIO D., ORTEGA R., DETOURNAY B. Characteristics of patients with type 2 diabetes mellitus newly treated with GLP-1 receptor agonists (CHADIG Study): A cross-sectional multicentre study in Spain. *BMJ Open*. 2016;6(7).
- MIR-COLL J., DURAN J., SLEBE F., GARCIA-ROCHA M., GOMIS R., GASA R. ET AL. Genetic models rule out a major role of beta cell glycogen in the control of glucose homeostasis. *Diabetologia*. 2016;:1-9.

A destacar

Durante el año 2016 entre los logros de nuestro grupo destaca la concesión de un “Consolidator grant” otorgado por el Consejo Europeo de Investigación (ERC) para el estudio de las poblaciones neuronales reguladoras del estatus energético del organismo. Se han organizado diferentes cursos para especialistas entre los que destacan Nuevas Herramientas en el Manejo de la Diabetes (Universitat de Barcelona), *Clinical Excellence* (Hospital Clínic), *Preceptorship* en Diabetes para Médicos de Atención Primaria (para médicos españoles y portugueses) (IDIBAPS- Hospital Clínic).

A lo largo de este año el grupo ha realizado diversas acciones de difusión de la ciencia entre las que destaca la presentación de la línea de investigación de intervención dietética con sardina para la prevención y mejora del estado diabético -en el marco de las charlas de divulgación *Ciencia After Work* en la Pedrera-. Mencionar asimismo la concesión del premio a las Mejores Ideas del Año, en la categoría de mecenazgo y solidaridad, al proyecto *Living Lab Diabetes*, otorgado por Diario Médico. A destacar también el reconocimiento a la labor docente y científica del Dr. Ramon Gomis mediante la concesión del grado Honoris Causa por la Universitat Rovira i Virgili. Además, el Dr. Gomis fue nombrado presidente del Consejo Asesor en Investigación e Innovación en Salud por la Generalitat de Catalunya.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

Zorzano Olarte, Antonio

 Fundación privada Instituto de Recerca Biomèdica (IRB-Barcelona)

C/ Baldiri Reixac, 10-12
08028 Barcelona

 (+34) 93 403 71 97

 antonio.zorzano@irbbarcelona.org

 [Web de grupo](#)

PROGRAMA
P3



INTEGRANTES

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

Adscritos: Camprubí, Marta Camps | Castrillón Rodríguez, Ignacio | Díaz Ramos, María Àngels | Enciso Salas, Hilda Yuiliana | Guma García, Ana María | Hernández Álvarez, María Isabel | Martínez Cristobal, Paula | Rodríguez Nuevo, Aida | Sabate Pérez, Alba | Sánchez Feutrie, Manuela | Testar Ymbert, Xavier

Principales líneas de investigación

El objetivo de nuestro laboratorio consiste en identificar los mecanismos por los que la disfunción mitocondrial participa en el desarrollo de enfermedades metabólicas complejas tales como la obesidad, la resistencia a la insulina o la diabetes de tipo 2. Asimismo, nuestro interés se centra en el estudio de los procesos que conducen a disfunción mitocondrial, así como la identificación nuevas dianas para la terapia de la diabetes. Las principales líneas de investigación son:

- Análisis del papel de las proteínas implicadas en la dinámica mitocondrial sobre el desarrollo de enfermedades metabólicas;
- Papel de la interacción entre la autofagia, la función mitocondrial y el metabolismo energético;
- Identificación de nuevas dianas terapéuticas y desarrollo de nuevos compuestos para el tratamiento de enfermedades metabólicas.

Publicaciones científicas más relevantes

- SEBASTIÁN 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.
- SEBASTIÁN D., ZORZANO A. When MFN2 (mitofusin 2) met autophagy: A new age for old muscles. Autophagy. 2016;:1-2.
- NAON D., ZANINELLO M., GIACOMELLO M., VARANITA T., GRESPI F., LAKSHMINARANAYAN S. ET AL. Critical reappraisal confirms that Mitofusin 2 is an endoplasmic reticulum-mitochondria tether. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2016;113(40):11249-11254.
- SORO-ARNAIZ I., LI Q.O.Y., TORRES-CAPELLI M., MELÉNDEZ-RODRÍGUEZ F., VEIGA S., VEYS K. ET AL. Role of Mitochondrial Complex IV in Age-Dependent Obesity. Cell Reports. 2016;16(11):2991-3002.
- MARIA I.H.-A., KULKARNI S.S., JOFFRAUD M., BOUTANT M., RATAJCZAK J., GAO A.W. ET AL. Mfn1 deficiency in the liver protects against diet-induced insulin resistance and enhances the hypoglycemic effect of metformin. Diabetes. 2016;65(12):3552-3560.

A destacar

Durante el año 2016, nuestro grupo de investigación ha publicado 15 artículos científicos. Así, hemos demostrado que la proteína mitocondrial Mitofusina 2 (Mfn2) se reprime en el músculo esquelético de ratones viejos. Esta represión se asocia con resistencia a la insulina, y reducida masa muscular. En paralelo a estas observaciones, los ratones knockout en los que se ha eliminado Mfn2 de manera específica en músculo esquelético muestran una alterada tolerancia a la glucosa, disfunción mitocondrial y atrofia muscular. Estos resultados permiten proponer un papel relevante de la proteína Mfn2 muscular en el desarrollo de resistencia a la insulina asociado al envejecimiento, y adicionalmente indican que mfn2 es una diana para el desarrollo de nuevas terapias de diabetes (Sebastián et al., EMBO Journal 2016).

Además, nuestro laboratorio ha demostrado que la deficiencia hepática en la proteína mitocondrial Mfn1 en ratones provoca una aumentada capacidad respiratoria mitocondrial y un mayor consumo de lípidos. Los ratones KO de Mfn1 están protegidos a la resistencia a la insulina inducida por una dieta rica en grasas. Además, en estas condiciones, la deficiencia hepática de Mfn1 aumentó la abundancia del complejo I de la cadena respiratoria, y los ratones mostraron una aumentada sensibilidad al tratamiento con el compuesto hipoglicemiante metformina. Estos resultados sugieren que la inhibición de Mfn1 pudiera mejorar la homeostasis de glucosa en pacientes obesos y aumentar la efectividad de la metformina (Kulkarni et al., Diabetes 2016).

Además de estas contribuciones científicas, nuestro equipo de investigación ha conseguido 3 proyectos científicos a lo largo del año (Plan Nacional Ministerio de Economía y Competitividad, Fundación Marató TV3, y Fundación Areces). Finalmente, cabe destacar que nuestro grupo ha participado en una guía para el análisis preciso de la autofagia (Klionsky et al., 2016).

IDDEM

ciberdem

Centro de Investigación Biomédica en Red
Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas



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 | www.ciberdem.org