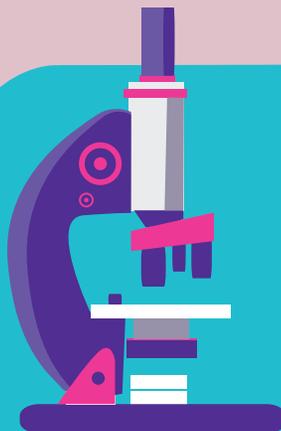


AYUDAS MERCK DE
INVESTIGACIÓN

25 AÑOS DE INVESTIGACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA

1991-2016

25
proyectos



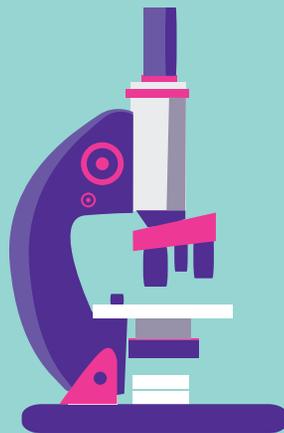
Sociedad
Española de
Endocrinología
Pediátrica





**AYUDAS MERCK DE
INVESTIGACIÓN**

25 AÑOS DE INVESTIGACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA





Presentación

El Dr. Severo Ochoa, premio Nobel de Medicina, dijo que "en principio la investigación necesita más cabezas que medios". Razón no le falta. En nuestro país existen científicos excelentes y Centros de Investigación de prestigio internacional pero, para avanzar, los investigadores precisan de recursos económicos que les permitan desarrollar sus proyectos.

En este sentido, la Fundación Merck Salud consciente de ello, y desde 1991, ha apoyado la investigación apostando por áreas tan relevantes como la Oncología, la Esclerosis Múltiple, la Alergología, la Fertilidad o la Endocrinología. Ello ha hecho que se hayan financiado más de 118 proyectos y beneficiado a más de 64 Centros.

A lo largo de 25 años, se ha impulsado la investigación científica de calidad en el ámbito de la Endocrinología a través de las ayudas anuales Merck de Investigación.

Hoy, es una verdadera satisfacción poder publicar este Manual que bajo el título: **Ayudas Merck de Investigación: 25 Años de Investigación en Endocrinología** recoge los proyectos que, a lo largo de la historia de estas ayudas, se han premiado en este área.

En 1999, por citar algún un ejemplo, el Dr. Bernat Soria (quien se convirtió en Ministro de Sanidad y Consumo en 2006 hasta 2009) recibió una de las ayudas por un proyecto que pretendía obtener células endocrinas pancreáticas a partir de células pluripotentes del adulto. Asimismo en 2004, el Dr. José Manuel Fernández-Real estudió los *Determinantes moleculares y genéticos del síndrome metabólico: activación crónica del sistema inmune* con el objetivo de encontrar restos moleculares de patógenos bacterianos que pudieran contribuir a la inflamación subclínica asociada a la resistencia a la insulina.

Además, hemos querido incluir los retos del siglo XXI en la investigación en Endocrinología a través de la visión de tres grandes investigadores (todos ellos premiados con las Ayudas Merck de Investigación en algún momento de su carrera) a quien agradezco su implicación: Prof.^a Lourdes Ibañez Toda, Prof. Ramón Cañete Estrada, Prof. Luis Castaño González y Prof. Manuel Arturo Pombo Arias.

Mi agradecimiento a la Dra. Beatriz García Cuartero, Presidenta de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, por su apoyo en este proyecto y a todos los investigadores y sus equipos de investigación premiados que, con su trabajo y esfuerzo, tratan de mejorar la vida de los demás.

Al equipo de la Fundación y a la compañía de ciencia y tecnología Merck que durante 25 años de manera ininterrumpida han apostado por la investigación en Endocrinología.

Espero que este Manual sea de su interés y sirva para darnos una visión de los importantes avances que se han producido durante los últimos 25 años en este ámbito.



La Fundación Merck Salud ha demostrado su implicación en el avance del conocimiento médico, siempre en beneficio de la Salud, mejorando la calidad de vida de nuestros pacientes, apoyando a la Investigación Biomédica en diferentes áreas, en particular la Endocrinología.

Este interés ha quedado reflejado en la convocatoria de premios que anualmente han tenido lugar durante los últimos 25 años y que han recaído en excelentes profesionales con una trayectoria muy relevante.

Todos los trabajos premiados se han centrado en fenómenos fisiológicos tan complejos como el crecimiento humano, así como en la fisiopatología de diferentes enfermedades muy prevalentes y sus posibles tratamientos como la obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes, entre otros.

En el área del **crecimiento humano**, han destacado los estudios en relación a la identificación de genes a nivel hipotálamo-hipofisario y factores de crecimiento como IGF-1, factores testiculares no esteroideos y ácidos grasos libres. Todos ellos implicados en la regulación tanto del desarrollo fetal y placentario, como posteriormente durante la infancia, adolescencia y en el adulto, así como en patologías como la talla baja y la acromegalia. También ha sido de interés la caracterización clínica y molecular de los tumores hipofisarios en los niños, área relevante por su posible implicación en el diagnóstico precoz y futura terapia selectiva. Asimismo, la implicación de las hormonas tiroideas y su papel en las bases moleculares del crecimiento y desarrollo cerebral, el efecto de las radiaciones ionizantes sobre la activación oncogénica en el tiroides, o la implicación de las dishormonogénesis en la patogénesis de las alteraciones del neurodesarrollo, son algunos de los trabajos también premiados.

En el área de la **diabetes**, destacan los trabajos en relación a la obtención de células pancreáticas a partir de células pluripotenciales, la expresión de genes que favorecen la proliferación de las propias células beta o los estudios sobre la inmunomodulación específica sobre la misma célula, para frenar el proceso autoinmune. También en relación a esta patología, se han premiado trabajos sobre la búsqueda de terapias que puedan mejorar las alteraciones metabólicas, la función ovárica y la composición corporal de las pacientes con diabetes que además presentan hiperandrogenismo. Otros genes como *PLAGL1* relacionados con la adiposidad y la homeostasis de la glucosa, en el modelo de restricción de crecimiento intrauterino, así como los estudios sobre pacientes PEG y el riesgo cardiovascular, han sido objeto de premio.

Finalmente, han sido también protagonistas los estudios en el área de la **obesidad**, intentando profundizar desde los mecanismos fisiopatológicos que inducen el apetito y estimulan la ingesta, el papel de las adipokinas y miokinas, hasta los posibles marcadores genéticos y bioquímicos del síndrome metabólico o el posible protagonismo de la microbiota en su fisiopatología y como futura arma terapéutica.

Así, la Fundación Merck Salud ha querido que todos estos trabajos, por su relevancia, queden recogidos en este libro.

No podemos olvidar que los tiempos cambian y la colaboración entre las Instituciones públicas y privadas debe ser una prioridad para que la investigación sea eficiente y eficaz y para que todos los esfuerzos queden recompensados.

Dra. Beatriz García Cuartero

Presidenta de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

ÍNDICE

pág.10

1991

Estudios de las significaciones fisiológicas y fisiopatológicas del producto de expresión del gen hGH-V

Prof. Jesús Devesa Múgica y
Prof. Fernando Domínguez Puente

pág.12

1992

Bases moleculares del crecimiento: regulación de la expresión génica del cerebro por las hormonas tiroideas

Prof. Juan Bernal Carrasco

pág.14

1993

Bases moleculares del crecimiento: GH-N, GH-V y PLs

Dr. José Luis Castrillo Díez

pág.16

1994

Participación de factores testiculares no androgénicos en el control de la secreción de hipofisaria de GH, FSH, LH y prolactina

Prof. Enrique Aguilar Benítez de Lugo

pág.18

1995

Aspectos clínicos, fisiológicos, celulares y bioquímicos de la regulación de la secreción de hormona de crecimiento (GH) por ácidos grasos libres (FFA)

Prof. Felipe Casanueva Freijó

pág.22

1996

Mecanismos moleculares implicados en el efecto de la radiación ionizante en los procesos de proliferación y transformación celular tiroidea

Prof.^a Pilar Santisteban Sanz

pág.24

1998

Alteraciones en el gen del receptor de GH en niños con talla baja idiopática

Prof. Manuel Arturo Pombo Arias

pág.26

1999

Obtención de células endocrinas pancreáticas a partir de células pluripotentes del adulto

Prof. Bernat Soria Escoms

Implicaciones patológicas de la interrelación funcional entre el sistema IGF-1 periférico y central

Prof. Ignacio Torres Alemán

pág.28

2000

Trasplante de islotes pancreáticos para el tratamiento de la diabetes: expresión de CDK4 e inducción de la replicación celular del injerto

Prof. Ramón Gomis de Barbarà

pág.30

2001

Relaciones entre niveles hormonales, perfil de ácidos grasos de las fracciones lipídicas plasmáticas y expresión de genes asociados al metabolismo lipídico en niños obesos

Prof. Ramón Cañete Estrada

pág.32

2002

Expansión *ex vivo* de linfocitos T inmunorreguladores CD4+ CD25+ específicos para autoantígenos pancreáticos. Estudio de su potencial como inmunosupresores naturales en el tratamiento de la diabetes autoinmune después del trasplante de islotes alogénicos

Prof.^a Concepción Mora Giral

pág.34

2003

Tratamiento combinado con Flutamida-Metformina en adolescentes con Diabetes Tipo 1 e Hiperandrogenismo Ovárico: Efectos sobre el control metabólico, la función ovárica y la composición corporal

Prof.^a Lourdes Ibáñez Toda

pág.36

2004

Determinantes moleculares y genéticos del síndrome metabólico: activación crónica del sistema inmune

Prof. José Manuel Fernández-Real Lemos

pág.38

2005

Relación entre los receptores cannabinoides y la composición en ácidos grasos en la obesidad mórbida

Dr. Eduardo García Fuentes

pág.40

2006

Análisis Cuantitativo de la expresión de genes relacionados con el síndrome metabólico y la inflamación en tejido adiposo intraabdominal de niños en edad prepuberal

Prof. Ramón Cañete Estrada

pág.42

2007

Identificación por proteómica de nuevas adipokinas y miokinas implicadas en la obesidad humana

Dra. María Pardo Pérez

pág.44

2009

Prematuridad y metabolismo de la glucosa. Papel del gen con impronta PLAGL1

**Dr. David Monk y
Dra. Isabel Iglesias Platas**

pág.46

2010

Análisis de la plasticidad de células mesenquimales humanas aisladas de lipoaspirados. Evaluación de su potencial en terapia celular en diabetes

Prof. Enrique Roche Collado

pág.48

2011

Disrupción genética del reciclaje yodo y el metabolismo de hormonas tiroideas: generación de un modelo murino por delección del gen *DEHAL1* e implicaciones en el espectro autista y trastornos por déficit de atención e hiperactividad

Prof. José Carlos Moreno Navarro

pág.50

2012

Etiopatogenia de la cardiopatía en la acromegalia y su relación con la composición corporal

Prof.^a Susan Webb Youdale

pág.52

2013

Identificación de nuevas dianas moleculares de los sistemas reguladores de somatostatina, ghrelina y sus receptores en las patologías hipofisarias humanas: Presencia, papel funcional y potencial terapéutico

Prof. Raúl M. Luque Huertas

pág.54

2014

Valoración del Riesgo cardiovascular en los dos primeros años de vida en niños nacidos grandes y pequeños para la edad gestacional

Prof.^a Lourdes Ibáñez Toda

pág.56

2015

Caracterización clínica y molecular de los tumores hipofisarios en niños y adolescentes

Prof. Luis Antonio Castaño González

pág.58

2016

Impacto de una intervención integral sobre el riesgo cardiometabólico en niños con obesidad central: estudio de marcadores genéticos y epigenéticos

Prof.^a Cristina Azcona San Julián

**Entrevistas La Investigación en Endocrinología.
Retos para el siglo XXI**

pág.60

1991

AYUDA A LA INVESTIGACIÓN CONCEDIDA AL GRUPO DE INVESTIGACIÓN DIRIGIDO POR LOS **PROFESORES JESÚS DEVESEA MÚGICA Y FERNANDO DOMÍNGUEZ PUENTE** ADSCRITOS AL DPTO. DE FISIOLÓGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Estudio de las significaciones fisiológicas y fisiopatológicas del producto de expresión del gen hGH-V

El Prof. Jesús Devesa Múgica, fue Catedrático de Fisiología Humana de la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago (sept. de 1970 - sept. 2012) y especialista en Endocrinología y Jefe del laboratorio de Hormonas y Bioquímica Especial del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (mar. de 1975 - sept. de 2012). Ha sido director de 12 tesis doctorales, autor de más 125 publicaciones en revistas científicas nacionales e internacionales y 430 comunicaciones y ponencias en congresos nacionales e internacionales. Desde marzo del año 2003 es director científico de la Fundación FOLTRA.

El Prof. Fernando Domínguez Puente, Catedrático de Fisiología de la Universidad de Santiago de Compostela y profesor titular de Fisiología de esa misma universidad de 1987, es coordinador del Grupo Gallego de Investigaciones Oncológicas.

Resumen del proyecto

El genoma de los primates cuenta con 5 genes relacionados con la **hormona de crecimiento** (GH). Cuatro de estos genes se expresan aparentemente a nivel placentario, sin embargo, el gen GH-V, que codifica la ya clásicamente conocida **hormona responsable del crecimiento longitudinal del organismo**, lo hace exclusivamente a nivel hipofisario.

Se había planteado que entre los genes GH placentarios, el gen V podía tener una importante significación funcional en el desarrollo fetal. Su producto, la GH-V, aunque solo difiere en 13 aminoácidos del GH-N hipofisario, posee, comparativamente, una mayor potencia somatogénica que lactogénica.

Una expresión de este efecto es el marcado incremento, en los niveles plasmáticos maternos y fetales, de IGF-1 a lo largo del embarazo, periodo en el que la secreción hipofisaria de GH-N está bloqueada por la propia GH-V placentaria. El aumento de producción de IGF-1 optimizaría a nivel materno el aporte de nutrientes al feto,

mientras que, en éste, sería el principal inductor del crecimiento en esta etapa.

El control de la secreción placentaria de GH-V era muy desconocido, aunque parece independiente de GHRH y de la somatostatina.

La hipótesis de trabajo que se planteó para este proyecto fue que el **balance hidrocarbonado materno-fetal** es el principal **mecanismo que regula la secreción de GH-V**.

Si bien el crecimiento en la segunda infancia es absolutamente dependiente de GH-N, el rápido desarrollo que ocurre durante los dos primeros años de vida parece totalmente independiente de esta hormona y, en vez de esto, está determinado por componentes nutricionales.

La segunda hipótesis a estudiar se basó en que durante este periodo pueda existir **expresión hipofisaria de GH-V**, de regulación metabólica como en la placenta, que sea la **responsable de la elevada velocidad de crecimiento de esta primera etapa neonatal**.



Prof. Jesús Devesa Múgica



Prof. Fernando Domínguez Puente

1991

Datos indirectos como la presencia de formas GH glicosiladas en extractos hipofisarios humanos, evidenciada por este grupo, o la identificación de ARN mensajero del gen GH-V en adenomas hipofisarios causantes de acromegalia, hablan a favor de que el **gen GH-V pueda expresarse también a nivel hipofisario**, contra lo que se viene aceptando.

La hipótesis de este grupo de trabajo fue que su expresión sea transitoria, en determinadas etapas de la vida y en relación con determinadas situaciones metabólicas.

Según las hipótesis expuestas, los doctores de este proyecto plantearon los siguientes objetivos: conocer cómo se produce la regulación placentaria de GH-V y cuál es su significación en el crecimiento fetal y, por otro lado, comprobar si el producto GH-V se expresa fisiológicamente en la hipófisis humana.

Implicación científica

Este proyecto, realizado en 1991, contribuyó de forma notoria al conocimiento básico de esta hormona y como consecuencia, se publicaron varios artículos científicos de alto impacto. Todo ello puso al descubierto nuevas preguntas científicas sobre los posibles efectos múltiples de la GH.

Recientemente, en el pasado año 2016, el Prof. Devesa publicó una revisión en la que resumía el conocimiento acumulado sobre esta hormona y su función en el cuerpo humano, y es que, como ya apuntaban sus hipótesis, la GH-V no sólo regula el crecimiento en el embarazo pues se han encontrado péptidos relacionados con GH N-glicosilados en extractos pituitarios humanos, lo que sugiere que el gen hGH-2 (ahora conocido como GH-V) u otros genes desconocidos relacionados con GH, se expresa también a nivel pituitario y, tal vez, en otros tejidos, ya que el gen hGH-N carece de la secuencia de consenso para la N-glicosilación observada en algunos productos no-placentarios relacionados con la GH. Además, también se han encontrado otros productos génicos de GH-V como son la isoforma de ARN de GH más abundante en el testículo humano.



Evolución del crecimiento fetal durante el embarazo. El gen GH-V tiene un papel crítico a lo largo de todo el desarrollo fetal.

1992

AYUDA A LA INVESTIGACIÓN CONCEDIDA AL GRUPO DE INVESTIGACIÓN DIRIGIDO POR **PROF. JUAN BERNAL CARRASCO** DEL INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS ALBERTO SOLS (MADRID)



Prof. Juan Bernal Carrasco

Bases moleculares del crecimiento: regulación de la expresión génica del cerebro por las hormonas tiroideas

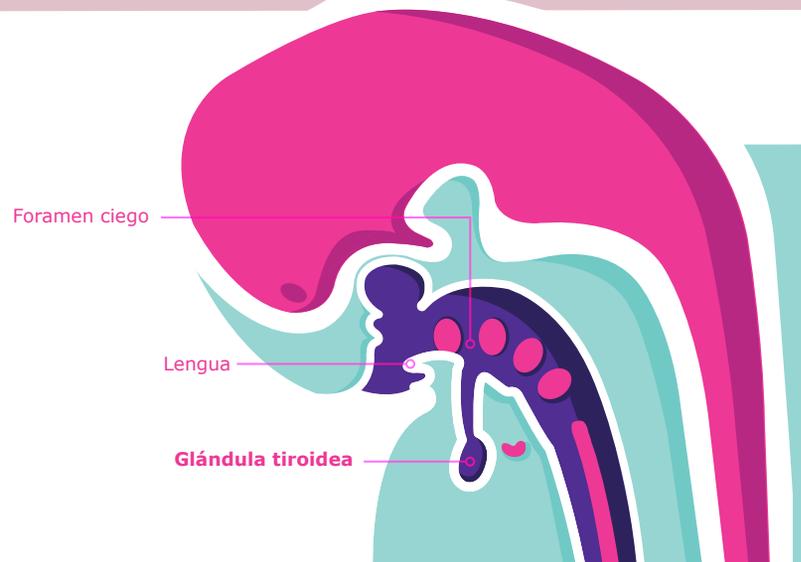
El Prof. Juan Bernal Carrasco, comenzó su carrera como investigador en 1980 en el Instituto de Investigaciones Biomédicas de Madrid (CSIC) y consiguió el título de Profesor Investigador en el año 2004. Desde 2006, es Jefe del Departamento de Fisiopatología Endocrina y del Sistema Nervioso de la misma institución. Su grupo de trabajo investiga la acción de las hormonas tiroideas en el cerebro durante el desarrollo fetal y postnatal, así como en el adulto. El objetivo es conocer los mecanismos moleculares por los que las hormonas tiroideas regulan el desarrollo neural así como la función del cerebro adulto, prestando especial atención al papel de los receptores T3 y a la identificación de los genes regulados.

Resumen del proyecto

La glándula tiroides se origina en el embrión como una invaginación mesodérmica en el suelo faríngeo formándose un agujero ciego, a partir del cual se forman dos lóbulos laterales. Las hormonas que produce esta glándula son tiroxinas yodadas [tiroxina (T4) y triyodotironina (T3)].

Las hormonas tiroideas son importantes para la maduración del cerebro en etapas críticas del desarrollo. El deterioro de la producción de hormonas en la glándula tiroides por diversos motivos, incluida la ingesta baja de yodo, es una de las causas más importantes de retraso mental en los seres humanos.

Por entonces, a pesar de los avances en el estudio del mecanismo de acción de las hormonas tiroideas, las bases moleculares de su acción en el sistema nervioso central, eran en gran parte desconocidas.

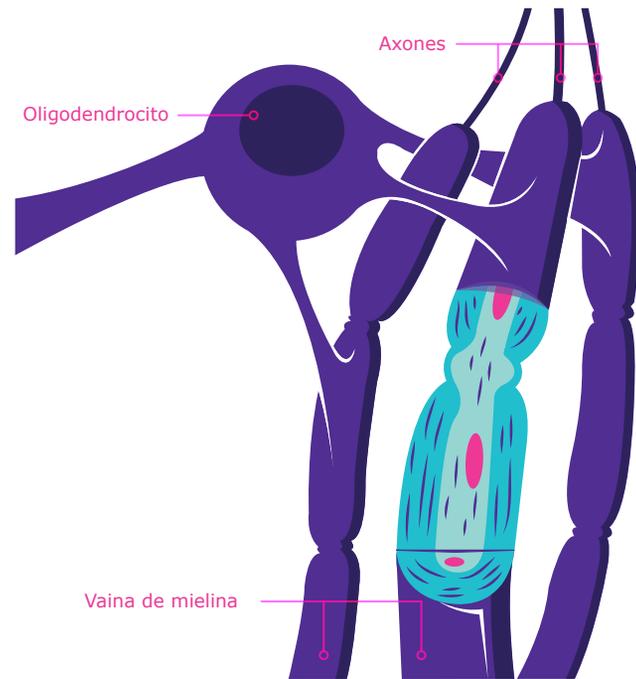


Estado de desarrollo de la glándula tiroides en el embrión, semana siete. La primera glándula endocrina que se desarrolla en el embrión es la tiroides, comienza a formarse 24 días tras la fecundación.

1992

Las acciones que se producen en el sistema nervioso, en concreto las hormonales, estaban cobrando gran relevancia e interés experimental y clínico en ese momento. El grupo del Prof. Bernal realizó un gran esfuerzo en la aplicación de tecnologías moleculares y celulares modernas al estudio de este campo y consiguió identificar genes específicos de cerebro cuya expresión está bajo control de las hormonas tiroideas. La mayoría de estos genes se expresan en **oligodendrocitos**, células responsables de la mielinización en el sistema nervioso central y que codifican para las proteínas de mielina. Además de estos genes de mielinización, encontraron un gen neuronal, llamado **RC**, que codifica un sustrato de proteína quinasa C, cuya dependencia de las hormonas tiroideas podría constituir un correlato molecular de las alteraciones del hipotiroidismo en animales en desarrollo y adultos.

Para comprender la acción de las hormonas tiroideas sobre la mielinización y expresión de los genes de mielina, se propusieron analizar el efecto de manipulaciones hormonales sobre la diferenciación de oligodendrocitos. A nivel molecular **estudiaron si la regulación hormonal se realizan sobre la transcripción de genes** o si ocurría después, es decir, **sobre estabilidad de ARNm o en el transporte de ARNm del núcleo al citoplasma**.



Los oligodendrocitos producen los componentes de la mielina que recubre los axones de las neuronas. Las hormonas tiroideas controlan la expresión de ciertos genes en los oligodendrocitos, células clave para el desarrollo cerebral.

Implicación científica

Gracias a los resultados de este proyecto realizado en 1992, el equipo del Dr. Bernal pudo ofrecer una visión integrada que ayudaba a comprender mejor los **mecanismos hormonales que regulan el desarrollo del cerebro** y la patogenia del **cretinismo*** a nivel molecular.

Tras un año de investigación, el Dr. Bernal publicó un artículo en el que identificaba los genes que estaban regulados transcripcionalmente por la hormona triyodotironina T3. Años más tarde, este mismo grupo de investigación del Dr. Bernal publicó una revisión con todos los avances realizados en este campo durante los 10 años que siguieron a la concesión de esta ayuda, entre ellos, una comprensión más precisa de los efectos clásicos de la deficiencia o el exceso de la hormona tiroidea.

Nota

* Enfermedad producida en las primeras etapas de la vida debida a la deficiencia de hormona tiroidea sobre el desarrollo.

1993

Dr. José Luis Castrillo Díez



AYUDA A LA INVESTIGACIÓN CONCEDIDA AL GRUPO DE INVESTIGACIÓN DIRIGIDO POR EL **DR. JOSÉ LUIS CASTRILLO DÍEZ** DEL CENTRO DE BIOLOGÍA MOLECULAR SEVERO OCHOA (MADRID)

Bases moleculares del crecimiento: GH-N, GH-V y PLs

El Dr. José Luis Castrillo Díez adquirió el doctorado en Bioquímica y Biología Molecular por la Universidad Autónoma de Madrid (1982-1986) y realizó una estancia en la School of Medicine de la Universidad de California en San Diego (1987-1989). Fue científico titular del CSIC en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (1992-1993). Actualmente, desde el año 2006, trabaja en GENETADI BIOTECH S.L. Es un investigador que cuenta con 20 años de experiencia postdoctoral en investigación de la expresión y regulación de genes humanos, es profesor honorario de la Universidad Autónoma de Madrid y ha dirigido diez tesis doctorales.

Resumen del proyecto

La hormona del crecimiento (GH) es un polipéptido compuesto por 191 aminoácidos. Esta hormona se sintetiza y se acumula en las células somatotropas que son las más numerosas de la pituitaria, glándula situada en la base del cráneo que se encarga de controlar la actividad de otras glándulas y de regular determinadas funciones del cuerpo, como el crecimiento.

El gen funcional que codifica esta hormona en los humanos se llama GH-N (se transcribe en la adenohipófisis) y pertenece a una familia de genes que se encuentran en el cromosoma 17, con los que comparte homología en su secuencia. A esta familia, además, pertenecen la variante placentaria del gen GH (GH-V) y los genes que se codifican para la hormona lactógeno placentario (PLs) o la placenta.



Representación esquemática de la estructura tridimensional de la hormona del crecimiento humano.

En los años previos a la concesión de esta ayuda, el Dr. Castrillo había estudiado cómo tiene lugar la regulación de la transcripción del gen de la hormona de crecimiento (GH-N) en la adenohipófisis. Para este nuevo proyecto los objetivos fueron, por un lado, **estudiar los mecanismos moleculares que son responsables de la expresión específica en el tejido placentario de los genes PL y GH-V** y, por otro, **analizar los mecanismos de extinción o inhibición de la expresión genética de dichos genes en la hipófisis y del gen GH-N en la placenta.**

Parece ser que el mecanismo que regula la activación de los genes de la familia GH es mucho más complejo que la mera interacción de un factor de transcripción encargado de iniciar la expresión de un gen con la región del promotor.

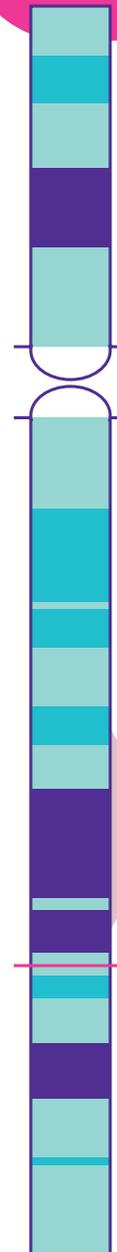
Además, al comparar los ensayos *in vivo* con los experimentales *in vitro* se puso de manifiesto la **importancia de la estructura cromatínica*** en la regulación de la expresión genética en humanos. La cromatina puede sufrir modificaciones, como metilaciones en la hebra de ADN, que comprometen la accesibilidad de las moléculas para la expresión de los genes.

Implicación científica

Los resultados de este proyecto no solo han ofrecido información básica respecto a cómo la estructura cromatínica y los factores de transcripción asociados a ella regulan la transcripción específica de la familia génica de la hormona del crecimiento en los seres humanos (desconocida en este momento), sino que además estos datos han contribuido en el campo de la biomedicina para la comprensión de **cómo dos hormonas tan similares y originadas evolutivamente de un antecesor común, presentan tan marcadas diferencias temporales y espaciales en sus patrones de expresión.**

Nota

* Complejo formado por la molécula que encripta el código genético, llamada de forma abreviada ADN, y las proteínas implicadas en su empaquetamiento.



q23.3

Cromátida del cromosoma 17 humano.

En el genoma humano, la familia de genes que codifican las hormonas de crecimiento se encuentra en el cromosoma 17.

1994



Prof. Enrique Aguilar Benítez de Lugo†

AYUDA A LA INVESTIGACIÓN CONCEDIDA AL GRUPO DE INVESTIGACIÓN DIRIGIDO POR EL **PROF. ENRIQUE AGUILAR BENÍTEZ DE LUGO†** DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

Participación de factores testiculares no androgénicos en el control de la secreción hipofisaria de GH, FSH, LH y prolactina

El Prof. Enrique Aguilar Benítez de Lugo, doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Complutense de Madrid (1973), obtuvo la plaza de Profesor Adjunto de Fisiología en 1979 y se incorporó a la Universidad de Córdoba como Profesor Agregado (1980) y, posteriormente, Catedrático. A lo largo de su carrera ha sido director del Departamento de Fisiología y de Biología Celular, Fisiología e Inmunología de dicha Universidad, además de presidente de la Comisión de Doctorado y Vicerrector de Investigación y Política Científica en los equipos de Eugenio Domínguez y José Manuel Roldán (2001-2011). Ha publicado 135 artículos en revistas internacionales y numerosas revisiones, siendo sus trabajos citados en más 2.000 artículos. Ha sido director de numerosas Tesis Doctorales y Proyectos de Investigación.

Resumen del proyecto

La pubertad es la culminación de una serie de procesos de desarrollo que ocurren a diferentes niveles del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. En los varones, el evento más importante a nivel testicular es el desarrollo de las células productoras de **andrógenos**, llamadas **células de Leydig**, ya que la mayoría de las células de los testículos y de los órganos sexuales dependen de esteroides.

El desarrollo testicular está bajo el control de las **hormonas hipofisarias**: hormona de crecimiento (GH), prolactina, lutropina (LH) y folitropina (FSH). Sin embargo, es evidente que las acciones hormonales a nivel testicular están moduladas por factores locales e interacciones celulares.

El testículo se considera una glándula y secreta esteroides y péptidos a través de las células de Leydig y **de Sertoli**. Estos factores peptídicos parecen estar implicados en la regulación de la secreción de hormonas hipofisarias. A su vez, parece que la producción de péptidos por el testículo está regulada por hormonas hipofisarias y neurotransmisores locales.

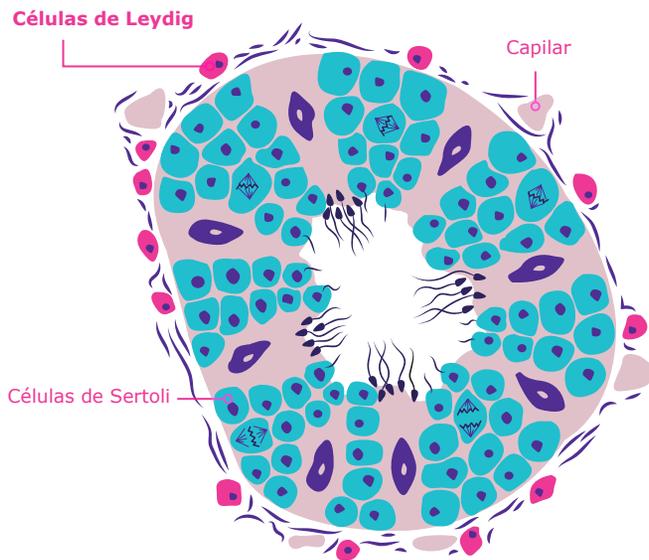
En el testículo, como en otros tejidos periféricos, se han identificado también distintos neurotransmisores y neuropéptidos que ejercen sus efectos en el sistema nervioso central (serotonina [5-HT] y catecolaminas). En cuanto a la serotonina, parece que tiene un papel inhibitorio sobre la capacidad esteroideogénica en las células de Leydig en roedores.

A partir de resultados *in vitro*, se cree que la **serotonina modula la secreción de péptidos testiculares** y que las diferencias entre ratones castrados y no castrados en la respuesta a serotonina sea debida, no a un diferente efecto central de ésta, sino a la existencia o no de acciones periféricas mediadas por el testículo.

Antes de este proyecto, el equipo del Dr. Aguilar publicó una "*urgent communication*" en la revista *Neuroendocrinology* en la que comentaban que la **secreción de GH *in vivo* necesita factores testiculares no esteroideos**.

Los objetivos principales del estudio fueron, por tanto, **analizar los factores testiculares no esteroideos que participan en el control de la síntesis y secreción de FSH, LH, GH y prolactina y el papel que la serotonina puede desarrollar en el control de la síntesis de dichos factores**.

Se trató de un proyecto de investigación de carácter básico, destinado a mejorar el conocimiento de los factores testiculares que controlan la secreción hipofisaria que podría ser aplicado a **mejorar el conocimiento de las moléculas que controlan la secreción hipofisaria de GH**, dada la frecuencia y el coste terapéutico del tratamiento de los retrasos del crecimiento; conocer los **efectos de los fármacos serotoninérgicos sobre la función hipofisaria y testicular** (la mayor parte de los fármacos psicotrónicos afectan primordialmente la función serotoninérgica) **y mejorar el conocimiento de los trastornos reproductores y endocrinos en el envejecimiento** fisiológico de la rata, en este caso.



Sección transversal de un tubo seminífero. En el testículo las células de Leydig y de Sertoli se agrupan alrededor de la luz de los túbulos seminíferos.

Implicación científica

Los frutos de este proyecto fueron tempranos ya que, al año siguiente de su inicio, el equipo del Prof. Aguilar descubrió que los mastocitos son una fuente importante de serotonina en el testículo de rata; esta molécula está implicada en la regulación de testosterona.

A lo largo de los años que duró el proyecto pudieron publicar varios artículos con resultados importantes para la comprensión del control de la secreción de las hormonas, con la principal conclusión que en ratas macho prepuberales, las interacciones de las moléculas N-metil-D-aspartato, óxido nítrico y la serotonina, regulan el control de la secreción de prolactina.

1995



Prof. Felipe Casanueva Freijó

AYUDA A LA INVESTIGACIÓN CONCEDIDA AL GRUPO DE INVESTIGACIÓN DIRIGIDO POR EL **PROF. FELIPE CASANUEVA FREIJÓ** DEL COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE SANTIAGO. UNIVERSIDAD DE SANTIAGO

Aspectos clínicos, fisiológicos, celulares y bioquímicos de la regulación de la secreción de hormona de crecimiento (GH) por ácidos grasos libres (FFA)

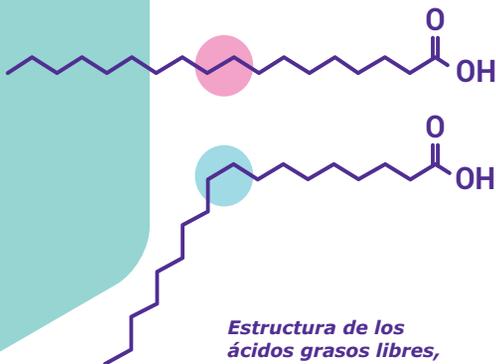
El profesor Felipe Casanueva Freijó es Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico de Santiago y director científico del (CIBER) de Fisiopatología de Obesidad y Nutrición. Se licenció y obtuvo el doctorado en Medicina y Cirugía por la Universidad Complutense de Madrid. Desde su adscripción al Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS) y a la Universidad de Compostela en el año 1984 con una plaza vinculada a ambos Centros, el Prof. Casanueva ha desempeñado una actividad clínica, docente e investigadora de forma continuada.

En lo que respecta a su actividad docente, desde 1983 hasta actualidad imparte de forma teórico-práctica la asignatura de Endocrinología, destacando la consecución en el año 1992 de la titularidad de la Cátedra de Medicina por unanimidad del Tribunal.

Resumen del proyecto

La función primaria de la hormona de crecimiento (GH) es la promoción del crecimiento lineal y es indispensable para el **crecimiento somático**. Por otro lado, la **GH ejerce otras acciones relevantes sobre el metabolismo**, actuando como **factor anabólico, lipolítico o diabetogénico**. Además, el déficit progresivo de GH asociado a edades avanzadas ha sido implicado en los efectos deletéreos del envejecimiento.

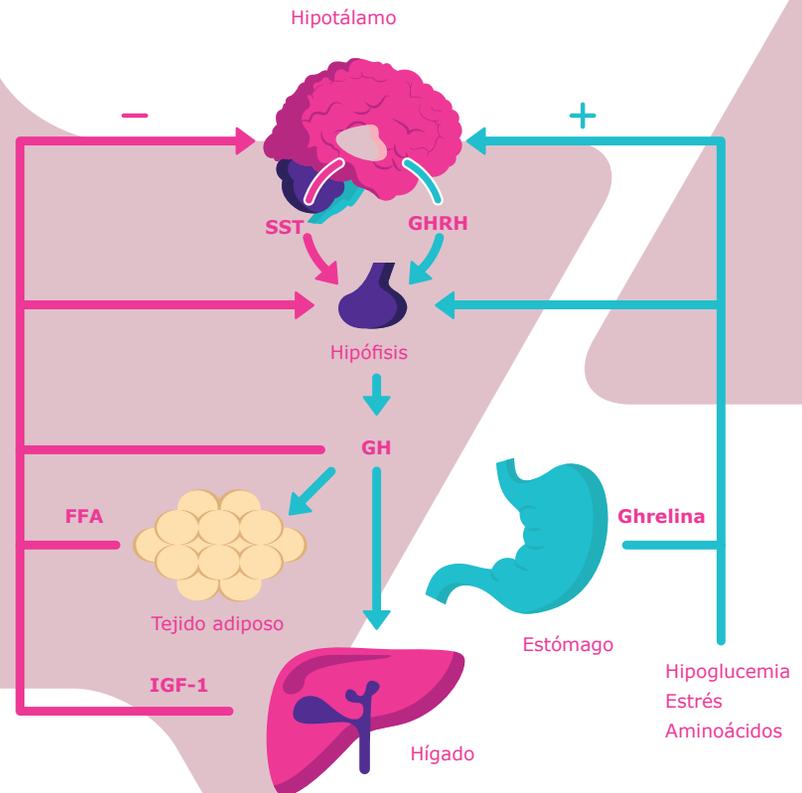
Su secreción está altamente regulada por un proceso complejo y multiparamétrico en el que las señales centrales (GHRH y somatostatina) y periféricas (glucosa, corticoides y ácidos grasos) ejercen un papel relevante. Así, a diferencia de otras hormonas hipofisarias, **la secreción de GH está sujeta a cambios metabólicos** como pueden ser variaciones en la ingesta o a la disponibilidad de nutrientes. Se ha observado que existe una retroalimentación negativa entre la secreción de GH y los niveles de componentes lipídicos activos como los ácidos grasos libres (FFA). La GH ejerce un efecto lipolítico sobre el tejido adiposo, liberando glicerol y FFA, mientras que **los FFA inhiben notablemente la secreción basal y estimulada de GH**.



Estructura de los ácidos grasos libres, saturados e insaturados, respectivamente.

En patologías como la obesidad o el **síndrome de Cushing**, este mecanismo regulador parece funcionar de un modo defectuoso. En pacientes obesos, la secreción de GH está severamente disminuida durante el sueño profundo y en situaciones que se acompañan de un bloqueo funcional de la respuesta de GH a diversos estímulos, como la hipoglucemia, el ejercicio físico, presencia y acción de diversas sustancias como la clonidina, péptidos opiáceos, arginina, corticoides, GHRH y GHP-6. Por el contrario, en estos pacientes, los niveles circulantes de FFA están anormalmente elevados, tanto en ayunas como tras la ingesta de comida.

Para el Dr. Casanueva el objetivo de este proyecto fue estudiar **cómo los FFA regulan la secreción de GH, tanto en situaciones normales como en diversas patologías, tratando de aportar nuevos conocimientos acerca del modo de acción y la significación biológica de esta interrelación entre los niveles de GH y FFA**, centrándose en la biología celular de los FFA y su acción sobre la secreción de GH en el hombre.



Implicación científica

La ejecución de este proyecto en el año 1995 posibilitó un **significativo avance en el conocimiento de los mecanismos a través de los cuales los ácidos grasos libres ejercen su acción**. Este hecho ha contribuido a la síntesis de nuevos modelos de regulación de la secreción de GH y del mecanismo de acción de GHRP-6, encargado de estimular la secreción de GH en el humano.

Esquema de la regulación de la secreción de GH por los FFA.

1995



Prof. Ignacio Torres Alemán

AYUDA A LA INVESTIGACIÓN CONCEDIDA AL GRUPO DE INVESTIGACIÓN DIRIGIDO POR EL **PROF. IGNACIO TORRES ALEMÁN** DEL LABORATORIO DE NEUROENDOCRINOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR, INSTITUTO CAJAL (MADRID)

Implicaciones patológicas de la interrelación funcional entre el sistema IGF-1 periférico y central

El Dr. Ignacio Torres Alemán es Profesor del Instituto Cajal (desde sept. de 1989) y Jefe del Laboratorio de Neuroendocrinología en el mismo Instituto. Posee una larga trayectoria profesional en centros de investigación nacionales e internacionales. Ha publicado más de cien artículos científicos en revistas de alto impacto.

Resumen del proyecto

El **factor de crecimiento IGF-1** (del inglés, *insulin-like growth factor I*) juega un papel importante durante el desarrollo cerebral, actuando como mensajero local paracrino y funciona, además, como señal endocrina fundamental en el eje de crecimiento somático mediado por la hormona de crecimiento.

Este péptido está involucrado, no solo en la coordinación del desarrollo del cerebelo, sino también en el mantenimiento de su función adulta. IGF-1 **controla el crecimiento, la supervivencia y la excitabilidad de las neuronas** y desempeña un importante papel en el **mantenimiento de las capacidades cognitivas e intelectuales**.



El cerebelo se sitúa en la parte posterior del encéfalo.

En los humanos, además de regular las emociones, controla el movimiento y la coordinación del cuerpo.

1995

En estudios previos, se había apuntado que la neurodegeneración de las vías cerebelares podría estar relacionada con los cambios en el sistema IGF-1, en humanos y en roedores. Una característica común en estos casos de neurodegeneración es el agotamiento de los niveles de IGF-1, tanto en el suero como en el tejido cerebral. Además, se había visto que **cambios en la entrada de IGF-1 endógeno, por diversos enfoques experimentales, modula la respuesta del cerebelo a la desafuerenciación***. Estos datos sugerían que la muerte neuronal en el cerebelo, y posiblemente en otras áreas también, está relacionada con déficit de IGF-1 de entrada neurotrófica.

En otros estudios, se habían observado que la inhibición de la actividad del IGF-1 cerebral, mediante la administración de un antagonista del receptor IGF-1, inhibía la recuperación espontánea tras una lesión parcial del sistema olivo-cerebelar; es decir, hace falta que el IGF-1 endógeno pueda actuar para que se produzca recuperación funcional.

Con este proyecto, el Dr. Torres quiso centrarse en el posible papel fisiológico que podría tener la entrada de IGF-1 desde la periferia al cerebro. Por lo tanto, la hipótesis central del trabajo se basó en considerar que en el diálogo entre el sistema endocrino-paracrino la molécula IGF-1 tiene un papel relevante a nivel fisiológico.

Para probar la hipótesis se eligieron dos enfermedades en las que los déficits de IGF-1 son bien a nivel periférico (**diabetes mellitus dependiente de insulina**), o bien a nivel central (**ataxia cerebelosa**). Se emplearon modelos animales bien establecidos, la diabetes se indujo con **estreptozotocina** (que elimina la célula β pancreática) y la ataxia provocada con la neurotoxina 3-acetilpiridina (que es tóxica para el circuito olivo-cerebelar).

Nota

- * Eliminación o interrupción de los impulsos nerviosos aferentes por destrucción de las vías por donde viaja la información sensorial, las vías aferentes.

Implicación científica

Este proyecto aportó en este momento, año 1995, unos resultados satisfactorios que se han ido corroborando hasta el momento: el **IGF-1 es capaz de entrar desde la periferia al cerebro** y esta entrada tiene un significado importante en patologías en las que el sistema trófico IGF-1 parece estar directamente involucrado, al menos en las dos patologías que se eligieron: diabetes mellitus dependiente de insulina y ataxia cerebelosa.

En la actualidad el Dr. Torres y su equipo están centrados en describir las rutas celulares y moleculares del dúo IGF-1/insulina por las cuales distintos estilos de vida (ejercicio físico, dieta, estrés, actividad social...) inciden en los mecanismos fisiológicos de neuroprotección de estas hormonas, usando un enfoque multidisciplinar desde el mecanismo molecular a la función fisiológica.



Ataxia cerebelosa (repentino movimiento muscular descoordinado).

1996



Prof.ª Pilar Santisteban Sanz

AYUDA A LA INVESTIGACIÓN CONCEDIDA AL GRUPO DE INVESTIGACIÓN DIRIGIDO POR LA PROF.ª PILAR SANTISTEBAN SANZ DE LA UNIDAD DE REGULACIÓN HORMONAL, INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS ALBERTO SOLS (MADRID)

Mecanismos moleculares implicados en el efecto de la radiación ionizante en los procesos de proliferación y transformación celular tiroidea

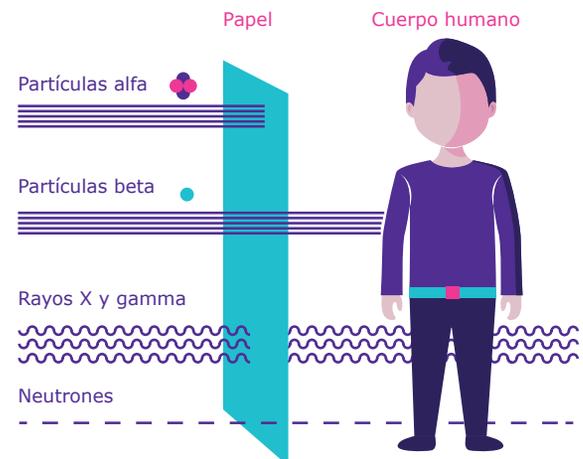
La Prof.ª Pilar Santisteban Sanz, científica especializada en Endocrinología Molecular y doctorada en Biología por la Universidad Autónoma de Madrid (1980), desde 1987 es Profesora del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) del Instituto de Investigación Biomédica "Alberto Sols" de Madrid, donde dirige el grupo de "Biología Molecular y Celular de la Tiroides". Su trabajo como investigadora ha dado lugar a más de 88 publicaciones científicas en PubMed con un Índice h: 31, además de haber contribuido a capítulos de libros y revisiones en el campo de la Endocrinología. Ha sido miembro del Comité Editorial de la revista norteamericana *Endocrinology*, también del *Endocrine Related Cancer* y comentarista de *Faculty 1000*, área de Medicina.

Resumen del proyecto

La **radiación ionizante** está implicada en la inducción de tumorigénesis en órganos radiosensibles, como la **glándula tiroides**. Se ha demostrado, a través de estudios retrospectivos y epidemiológicos, la existencia de una **correlación directa entre la dosis de radiación y las distintas patologías tiroideas**.

Tras el catastrófico incidente del reactor de Chernobyl en Bielorrusia, se produjo una alta incidencia de cáncer de tiroides en los niños de las áreas cercanas. Estos hechos sugirieron que la radiación ionizante constituye un fuerte desencadenante de tumores tiroideos en humanos. Sin embargo, los mecanismos moleculares responsables de esta transformación neoplásica como respuesta biológica de las células tiroideas a la radiación, no se conocían.

La radiación ionizante desencadena en la célula un complejo mecanismo de respuesta que provoca la **alteración de los genes implicados en la regulación del crecimiento, la proliferación y la diferenciación celular**. Esta respuesta incluye la activación de múltiples vías de señalización mediadas por **oncogenes**, genes supresores tumorales como *p53*, reguladores del ciclo celular y **factores de transcripción**.



Tipos de radiación ionizante. Algunas formas de radiación ionizante son capaces de atravesar el cuerpo humano.

Se había demostrado que el **p53**, muchas veces conocido como el **guardián del genoma**, participa en la respuesta a la radiación provocando un bloqueo del ciclo celular en la fase G1. Este bloqueo va asociado con un incremento transitorio de los niveles de proteína p53. Sin embargo, la pérdida de función de la proteína p53 no parecía ser suficiente para causar la radiosensibilidad celular. No se podía establecer una correlación entre la existencia de mutaciones del gen *p53*, sus niveles de expresión y la respuesta celular a la radiación.

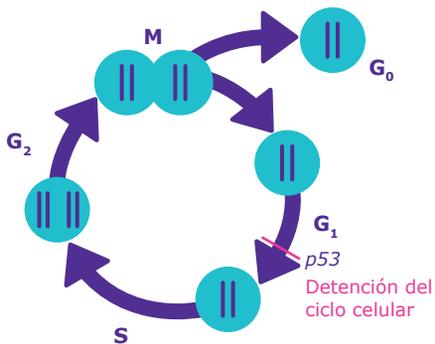
Se había observado que la expresión de los genes y los factores de transcripción específicos del tejido tiroideo y responsables de su expresión, se encuentran alterados en las células transformadas por radiación y en carcinomas tiroideos humanos.

Las células tiroideas realizan una serie de funciones diferenciadas y complejas que tienen como finalidad regular la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas. La expresión de los genes necesarios para realizar estas funciones es específica del tejido tiroideo, debido a que sólo las células tiroideas expresan conjuntamente tres factores de transcripción: TTF1, TTF2 (*thyroid transcription factor 1 and 2*) y Pax-8. Estos genes parecen ser esenciales para el mantenimiento del fenotipo tiroideo diferenciado, aunque su participación también

ha sido descrita en los procesos de proliferación celular de la glándula tiroidea. Los genes TTF-1 y Pax-8 están directamente implicados en el proceso de crecimiento celular tiroideo, por lo que posiblemente su expresión estaría alterada en aquellas células sometidas a radiación.

Con este proyecto, el grupo de la Prof.^a Santisteban quiso **analizar el efecto de uno de los principales agentes carcinogénicos ambientales, la radiación ionizante, sobre la proliferación, la diferenciación celular tiroidea**. Para ello, había que determinar los mecanismos moleculares y las alteraciones genéticas implicados en la respuesta a la radiación de diferentes modelos celulares tiroideos.

Inicialmente, se determinó si las células normales y transformadas mostraban un comportamiento diferente ante dosis clínicamente relevantes de radiación gamma. A continuación, se estudió si la respuesta a la radiación provocaba alteraciones, así como la participación de los factores de transcripción específicos de tiroides. Dada la importancia del gen tumor supresor *p53* en el desarrollo de neoplasias tiroideas y en la regulación del ciclo celular, la participación de este gen en la respuesta a la radiación ionizante fue analizada en profundidad.



Fases del ciclo celular. *p53* es capaz de bloquear el ciclo celular, es decir la maduración y división de las células.

Implicación científica

Este proyecto permitió, en el año 1996, a la Dra. Santisteban y sus colaboradores, descubrir que las moléculas TTF-1 y Pax-8 se expresaban en adenomas bien diferenciados y que su expresión disminuía en los carcinomas. Los resultados fueron clínicamente relevantes, debido a que estas moléculas son potencialmente útiles para la evaluación y el pronóstico del cáncer de tiroides, ya que **la pérdida de marcadores específicos se correlaciona con el grado de diferenciación tumoral.**

1998



Prof. Manuel Arturo Pombo Arias



AYUDA A LA INVESTIGACIÓN CONCEDIDA AL GRUPO DIRIGIDO POR EL **PROF. MANUEL ARTURO POMBO ARIAS** DEL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Alteraciones en el gen del receptor de GH en niños con talla baja idiopática

El Prof. Manuel Arturo Pombo Arias, especialista en Pediatría (1993) y en Endocrinología y Nutrición, Catedrático de la Universidad de Santiago de Compostela (1999), fue Jefe del Servicio de Pediatría del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS) y autor del Tratado de Endocrinología Pediátrica. En su labor como científico ha publicado 300 trabajos, la mayoría en revistas internacionales de alto impacto. Fue Presidente de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, Vicepresidente de la Asociación Española de Pediatría y Presidente de la Sociedad de Pediatría de Galicia, además de miembro de la Academia de Medicina y Cirugía de Galicia.

Resumen del proyecto

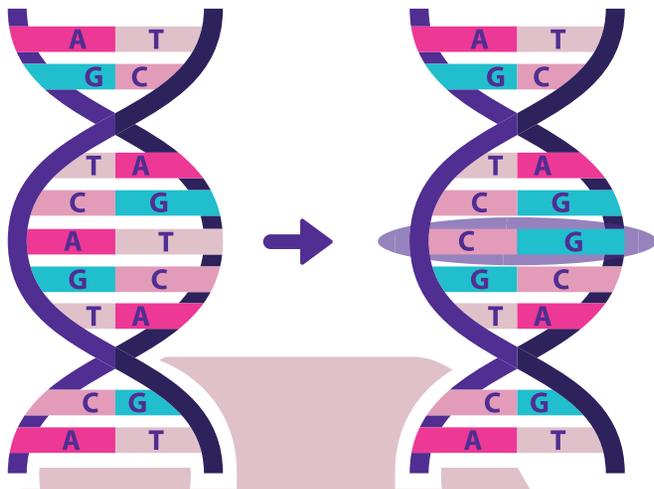
Se denomina **talla baja idiopática (TBI)** a una serie de entidades clínicas de origen y mecanismo patológico desconocido que se manifiestan como retraso crónico de crecimiento y talla baja. La talla baja es un motivo de consulta frecuente en Endocrinología Pediátrica, siendo esta percepción más frecuente en niños que en niñas.

Gracias a los avances moleculares y genéticos acaecidos en las dos últimas décadas, el diagnóstico de las patologías que influyen en el crecimiento es cada vez más preciso y, en un futuro no muy lejano, seguramente tendremos nuevas alternativas terapéuticas basadas en este conocimiento.

Hace 20 años cuando esta herramienta diagnóstica, el estudio genético-molecular, se perfilaba como el futuro para el entendimiento de la patología endocrina, el grupo del Prof. Pombo iniciaba esta línea de investigación en el área del crecimiento y trastornos relacionados con la hormona del crecimiento (GH/IGF-1). El proyecto se centraba en la valoración de la existencia de **mutaciones** en el gen del receptor de GH (gen *GHR*) en niños con talla baja idiopática.

Las acciones de la hormona de crecimiento (GH) a nivel celular están mediadas por receptores. El receptor de la GH (GHR) se ancla en la membrana de la célula y cuando la GH se une a él, se activan los procesos de transducción de señales. Por ello constituye un regulador crítico del crecimiento de la vida posnatal y del metabolismo. Se sabe que **las mutaciones en el gen GHR producen insensibilidad a la acción de la GH** y, consecuentemente, **alteraciones en el crecimiento**.

A tal efecto, se estudió el material genético de 100 niños diagnosticados de talla baja idiopática y de 100 adultos normales, a través de una muestra de sangre periférica. **En los niños con talla baja idiopática se identificaron unas mutaciones que también estaban presentes en miembros de sus familias con tallas inferiores al percentil 3**. Esto sugería, en principio, una asociación de dichas mutaciones con su talla baja. En los sujetos normales no encontraron estas mutaciones.



Mutación producida por la sustitución de un nucleótido.
Se ha visto que la mutación del gen GHR influye en la talla baja idiopática en niños.

Implicación científica

Tras la realización de este proyecto en 1998, el Prof. Pombo y su equipo obtuvieron resultados relevantes y optimistas para el manejo clínico de los pacientes, ya que pudieron **investigar la etiopatogenia del retraso de crecimiento** y, en los casos en los que el hallazgo genético lo requiera, realizar el consiguiente consejo genético.

La puesta en marcha de este proyecto también permitió años después la obtención de interesantes hallazgos en el **estudio del gen GHR en diferentes situaciones de hipocrecimiento**.

Por último, desde el punto de vista farmacológico, con este estudio también se abrió otra línea de investigación cuyo objetivo fue analizar si los pacientes con talla baja idiopática podrían beneficiarse del tratamiento con análogos de gonadotrofinas y/o hormona de crecimiento que incluye, además del estudio de GHR, el análisis molecular de los genes GH e IGF-1, con la idea de encontrar relaciones genotipo-fenotipo y la posible influencia de los hallazgos genéticos sobre la respuesta terapéutica.

1999



Prof. Bernat Soria Escoms

AYUDA A LA INVESTIGACIÓN CONCEDIDA AL GRUPO DE INVESTIGACIÓN DIRIGIDO POR EL **PROF. BERNAT SORIA ESCOMS** DEL INSTITUTO DE BIOINGENIERÍA DE LA UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ (ALICANTE)

Obtención de células endocrinas pancreáticas a partir de células pluripotentes del adulto

El Prof. Bernat Soria Escoms dirige, desde el año 2010, el Departamento de Terapia Celular y Regeneración del Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa-CABIMER (Sevilla). Es un investigador con una larga experiencia en el campo de la investigación básica y aplicada con células madres, que en los últimos años ha publicado más de 50 artículos en revistas científicas internacionales de alto impacto, además capítulos en tres libros. Ha sido presidente de la Sociedad Española de Biofísica (1997-2000), de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas (1996-98), de la Sociedad Española de Diabetes (2000-2004) y de la Federación Europea de Sociedades de Biofísica (2003-2005).

Resumen del proyecto

La **diabetes tipo 1** es una enfermedad crónica que se caracteriza por el fallo en la homeostasis de la glucosa. La normalización de la homeostasis de la glucosa se puede conseguir mediante trasplante del páncreas o de los islotes. Este tratamiento potencial para la diabetes se empezó a investigar ampliamente en los años noventa. Sin embargo, este enfoque siempre estará limitado, principalmente porque es difícil obtener un número suficientemente grande de islotes purificados de donantes cadáveres, además de los efectos diabetogénicos de algunos agentes inmunosupresores, la reeducación inmunológica y los efectos oncogénicos del tratamiento inmunosupresor a largo plazo que requieren los pacientes trasplantados.

Como alternativa al trasplante de órganos o tejidos, se presentó la posibilidad de utilizar una fuente renovable de células, lo cual ha estimulado la investigación de las células madre apropiadas.

Las **células madre** son células capaces tanto autorrenovarse como de diferenciarse en tipos celulares específicos (como neuronas, cardiomiocitos o células β que secretan insulina). Como estas células madre tienen el potencial de proliferar y diferenciarse en cualquier tipo de célula y de ser modificadas genéticamente *in vitro* se pueden aislar y utilizar para el trasplante.



Una de las metas principales de la terapia de la diabetes es diseñar genéticamente una **célula β artificial que secrete insulina**. Estas células β tienen ventajas potenciales con respecto a los islotes aislados de donantes cadáveres como vehículo para la administración de insulina: en primer lugar, **se pueden cultivar a bajo coste y en número ilimitado bajo condiciones libres de patógenos** y, en segundo lugar, porque **son clonales por naturaleza** y, por tanto, retienen características funcionales que **son altamente reproducibles y se pueden seleccionar a voluntad**.

Aunque estas células madre pueden ser recogidas de varios tejidos del adulto, se ha visto que la mejor alternativa es **extraer las células madre del epitelio intestinal y se han descrito los métodos para aislar células desde este tejido**. Además, la molécula **vimentina*** es capaz de marcar las células que no interesan para el estudio, como son los fibroblastos y las células endoteliales.

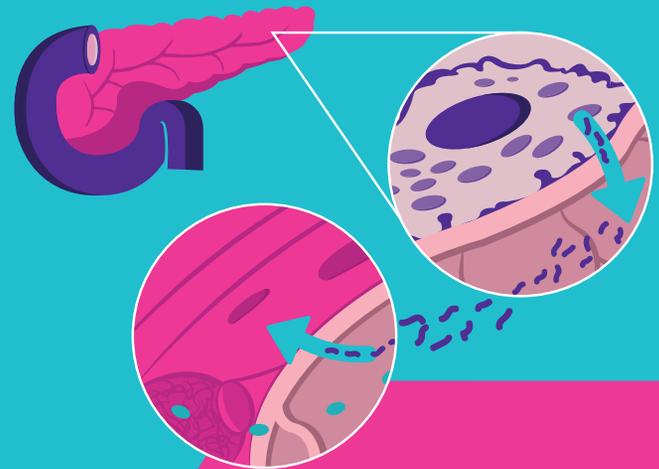
Los principales obstáculos en el uso de células madre para reconstruir la función pancreática son: en primer lugar, la necesidad de diseñar procedimientos para obtener, seleccionar y estimular la maduración de las células que contienen insulina; en segundo lugar, la prevención de la inmunorreacción y, en tercer lugar, las posibles preocupaciones bioéticas.

En el presente proyecto, el Dr. Soria y su equipo pretendieron **utilizar las células madre procedentes de intestino adulto de ratón e investigar el potencial de estas células para revertir la diabetes**; este tejido muestra una alta capacidad de regeneración, ya que está emparentado filogenéticamente con el páncreas y, a su vez, es relativamente fácil de obtener a partir de donantes humanos, en caso de poder ser aplicada esta técnica en humanos.

Este proyecto permitió mostrar que **las células madre pluripotentes pueden ser diferenciadas *in vitro* e inducidas a generar células productoras de insulina de forma positivas**.

Nota

* Proteína fibrosa que forma los filamentos intermedios del citoesqueleto intracelular, usada como un marcador de ciertos tumores y melanomas.



Liberación de la insulina al torrente sanguíneo desde el páncreas. Las células β son las encargadas de producir la insulina para controlar los niveles de glucosa en la sangre.

Implicación científica

En el año 2000, el equipo del Prof. Soria fue **pionero en la obtención de células pancreáticas productoras de insulina** a partir de células madre de ratones. Este grupo de investigación mostró que estas células eran útiles en un modelo animal de ratón. A este respecto, las células secretoras de insulina derivadas de células madre embrionarias de ratón vuelven a almacenar las concentraciones de glucosa en sangre a la normalidad cuando se trasplantan en animales diabéticos inducidos por estreptozocina. Estos resultados mostraron que la diabetes podría estar entre las primeras aplicaciones de la esta terapia celular.

Un año después consiguieron convertir células madre de embriones humanos en células β del páncreas productoras de insulina.

2000



Prof. Ramón Gomis de Barbarà

AYUDA A LA INVESTIGACIÓN CONCEDIDA AL GRUPO DE INVESTIGACIÓN DIRIGIDO POR EL
PROF. RAMÓN GOMIS DE BARBARÀ DE LA FUNDACIÓ CLÍNIC (BARCELONA)

Trasplante de islotes pancreáticos para el tratamiento de la diabetes: expresión de CDK4 e inducción de la replicación celular del injerto

El Prof. Ramón Gomis de Barbarà es Consultor Senior del Hospital Clínico de Barcelona (desde 2001) y Catedrático de Endocrinología en la Universidad de Barcelona (desde 2011), en 2008 fue nombrado Director del Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS) y de la Fundación Clínic para la Investigación Biomédica. Fruto de sus investigaciones son las numerosas aportaciones en libros de carácter docente, así como en más de 280 artículos publicados en revistas científicas internacionales. Es autor de dos patentes y director de 24 tesis doctorales.

Resumen del proyecto

La pérdida de células β se debe al balance negativo entre la recuperación y la destrucción de dichas células en la diabetes tipo 1 (destrucción recurrente debido a la autoinmunidad) y en la diabetes tipo 2 (muerte celular no relacionada con un proceso autoinmune). La masa de células β aumenta por la diferenciación de las células precursoras o por la replicación de células de islotes preexistentes. El aumento de la masa de células β se determina por el número de células que entran en el ciclo celular (fase G1).

La transición entre las fases del ciclo celular está controlada por puntos críticos, en los que las ciclinas y las quinasas dependientes de ciclina juegan un papel importante. La quinasa dependiente de ciclina 4 (Cdk4) es una enzima crucial para el desarrollo de las células β . Una **mutación en el gen que codifica para Cdk4**, llamada Cdk4R24C, hace que esta quinasa sea **insensible a los inhibidores del ciclo celular INK4** (del inglés, *INH*ibitors of *CDK4*) e induce la **hiperplasia de células β en ratones *knock in* Cdk4R24C**.

A partir de estos antecedentes, el Prof. Gomis se propuso **determinar si esta mutación Cdk4R24C también afectaría a la función de los islotes, y si promueve la proliferación en los islotes humanos transducidos con lentivirus con ADNc de Cdk4R24C.**

De modo que el objetivo principal de este proyecto fue **investigar si la expresión de la forma mutada de CDK4 (CDK4/R24c) es capaz de curar la diabetes en animales diabéticos trasplantados.**

Según los resultados del proyecto, los islotes pancreáticos de ratones **knock in*** Cdk4R24C mostraron una mayor área de células β productoras de insulina y un mayor contenido de insulina que los islotes de los animales con el gen sin mutar. La secreción de insulina en respuesta a la glucosa fue más rápida y alcanzó un pico más alto en ratones CDK4/R24 sin producir hipoglucemia. Además, los islotes humanos que expresan ADNc de Cdk4R24C exhibieron mayor proliferación de células β .

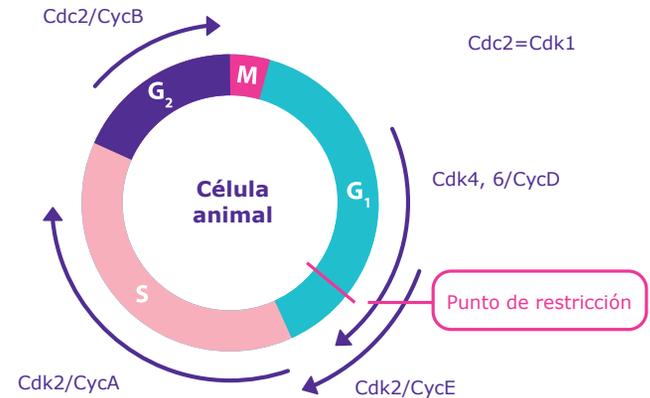
Los islotes pancreáticos procedentes del animal *knock in* (CDK4/R24c) eran hiperplásicos, con mayor capacidad de sintetizar insulina y una función β pancreática superior a la de los animales controles y se comportaron como células β diferenciadas con respecto a la producción de insulina, la secreción de insulina en respuesta a la glucosa y el metabolismo de la glucosa de los islotes.

Implicación científica

A la vista de estos resultados tan positivos se continuó estudiando dada la posibilidad de que estas mutaciones en Cdk4 pudieran ser utilizadas para diseñar una fuente de masa de células β para el trasplante de islotes. Sin embargo, en un estudio en el que participó el Prof. Gomis observaron que, aunque esta era una estrategia potencial para la regeneración de células β en la diabetes tipo 1, la expresión en el repertorio inmune exacerba la autoinmunidad.

Nota

- * Un animal *knock in* es aquel al que se le ha sustituido una secuencia génica por otra diferente por métodos de ingeniería genética.



Reguladores del ciclo celular.

2001



Prof. Ramón Cañete Estrada

AYUDA A LA INVESTIGACIÓN CONCEDIDA AL GRUPO DE INVESTIGACIÓN DIRIGIDO POR EL
PROF. RAMÓN CAÑETE ESTRADA DE LA FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

Relaciones entre niveles hormonales, perfil de ácidos grasos de las fracciones lipídicas plasmáticas y expresión de genes asociados al metabolismo lipídico en niños obesos

El Prof. Ramón Cañete Estrada fue Profesor Titular y Catedrático Acreditado de la Facultad de Medicina de Córdoba (1986-2016) y fue Jefe de Sección de Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba desde 1975 hasta septiembre de 2017. Posee una dilatada carrera profesional en que la ha dirigido 31 tesis doctorales, y más de 50 trabajos de investigación en programas de doctorado y másteres. Ha publicado 12 libros sobre su especialidad y más de 75 capítulos en libros nacionales e internacionales. Entre los méritos de investigación ha publicado más de 160 artículos en revistas nacionales e internacionales con factor impacto y ha participado en innumerables congresos.

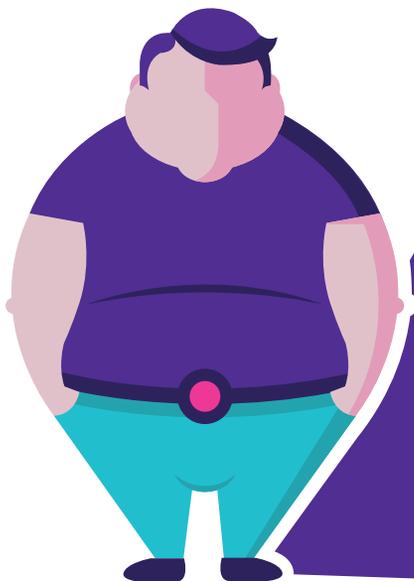
Resumen del proyecto

La obesidad se caracteriza por un desequilibrio entre consumo energético y gasto energético. El **equilibrio energético** se logra a través de un **sistema neurohumoral**. Los elementos imprescindibles de este sistema de control son las hormonas segregadas en proporción a la adiposidad corporal, incluyendo leptina, insulina y adiponectina y el sistema nervioso central. Estas hormonas son capaces de regular el metabolismo de los lípidos en una serie de tejidos periféricos independientemente de la ingesta de alimentos.

La obesidad está asociada al **síndrome metabólico***, caracterizado por hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa o diabetes tipo 2. Las alteraciones típicas del síndrome metabólico pueden comenzar en la niñez, como se ha informado en niños prepúberes y adolescentes. Sin embargo, la etiología de la resistencia a la insulina y sus alteraciones bioquímicas asociadas, particularmente las que afectan al metabolismo de los lípidos, continúan siendo objeto de debate. Los cambios en la leptina, la insulina y la adiponectina, asociados a la obesidad y sus efectos sobre el metabolismo lipídico, podrían explicar las alteraciones en los lípidos plasmáticos y otras características del síndrome metabólico.

Con estos antecedentes, el objetivo de este proyecto fue evaluar **las relaciones entre los niveles hormonales, ácidos grasos libres plasmáticos y parámetros de riesgo asociados al síndrome metabólico en niños obesos en edad prepuberal.**

Para ello, el Prof. Cañete y sus colaboradores compararon en niños obesos y sanos las alteraciones pre y postprandiales de hormonas y lípidos plasmáticos y su relación con los cambios en la expresión de genes implicados en la captación, liberación y utilización metabólica de estos ácidos grasos en tejido adiposo y muscular.



Implicación científica

Tras este proyecto, en el año 2004, el grupo de investigación liderado por el Prof. Cañete publicó una revisión en la que incluyeron los resultados obtenidos en este campo. Los niños obesos en edad prepuberal mostraban signos evidentes de resistencia a la insulina y alteraciones en parámetros lipídicos ligados al síndrome metabólico. El hecho de que los niños presentaran niveles de adiponectina muy disminuidos antes de que existieran las alteraciones graves en los niveles circulantes de ácidos grasos libres y de TNF- α , así como su estrecha relación con la resistencia a insulina, indicaba que la determinación precoz de **esta adiponectina en los niños obesos podía servir para el despistaje de aparición de síndrome metabólico en los niños obesos**, lo que a su vez podía contribuir al tratamiento precoz de esta patología, previniendo la instauración de otras comorbilidades como la diabetes de tipo 2.

Por otra parte, los resultados de este proyecto abrieron la posibilidad de evaluar la administración de adiponectina (cuando se dispusiera de la hormona recombinante humana) a los niños con obesidad para tratar el síndrome metabólico asociado.

Nota

* También llamado síndrome plurimetabólico, entidad clínica controvertida y variada que está relacionada con un incremento significativo de riesgo de diabetes, enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular, con disminución en la supervivencia, en particular, por el incremento unas 5 veces en la mortalidad cardiovascular.

2002



AYUDA A LA INVESTIGACIÓN CONCEDIDA AL GRUPO DE INVESTIGACIÓN DIRIGIDO POR LA PROF.^a CONCEPCIÓN MORA GIRAL DEL INSTITUT D'INVESTIGACIONS BIOMÈDIQUES AUGUST PI I SUNYER (BARCELONA)

Expansión *ex vivo* de linfocitos T inmunorreguladores CD4+ CD25+ específicos para autoantígenos pancreáticos. Estudio de su potencial como inmunosupresores naturales en el tratamiento de la diabetes autoinmune después del trasplante de islotes alogénicos

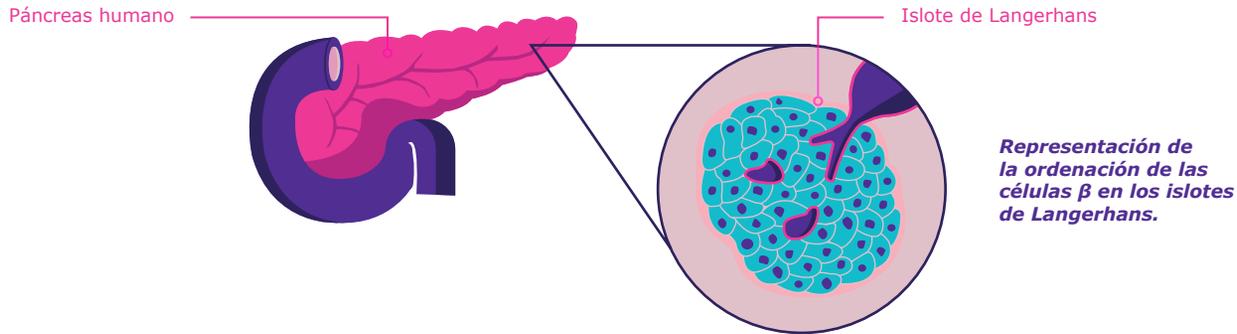
La Dra. Concepción Mora Giral es Profesora asociada de Inmunología y trabaja en el Departamento de Medicina Experimental en la Universidad de Lleida (UdL). Su labor investigadora se centra en autoinmunidad y diabetes autoinmune.

Resumen del proyecto

La **diabetes tipo 1** es una enfermedad autoinmune caracterizada por la destrucción de **células β** pancreáticas mediada por células T autorreactivas CD4+ y CD8+. Se cree que tanto la predisposición genética como los desencadenantes ambientales afectan tanto al sistema inmunitario como a las células β diana, dando como resultado una pérdida de la tolerancia de las células T a las células β y el consiguiente desarrollo de la diabetes tipo 1. El resultado del proceso inmune es la ausencia de función secretora, haciendo que la administración de insulina sea la única opción de tratamiento en estos pacientes.

Cuando la enfermedad ya está establecida y la destrucción del islote de células β es completa, la única posibilidad de curación es el trasplante de islotes o el trasplante de páncreas. Sin embargo, el paciente sufrirá los efectos secundarios inherentes al tratamiento crónico inmunosupresor que precisa.

A la vista de estos antecedentes, el objetivo general del trabajo fue **eliminar la necesidad del tratamiento inmunosupresor inespecífico después del trasplante mediante la infusión de células T reguladoras (propias) específicas de antígenos pancreáticos.**



Para el presente proyecto, el objetivo concreto de la Dra. Mora y sus colaboradores fue la **diferenciación de células reguladoras insulino-específicas para poder utilizarlas como inmunomoduladores en el trasplante de islotes pancreáticos en pacientes con diabetes tipo 1**, para evitar las recidivas de la diabetes por un nuevo ataque autoinmune a los islotes trasplantados.

Lo primero que hicieron fue realizar una aproximación en modelo animal, ratones NOD (*non obese diabetic*) que desarrollan espontáneamente diabetes tipo 1, en los que analizaron la presencia de células reguladoras CD4+ CD25+, en bazo, timo y nódulos linfáticos pancreáticos (NL), como también su capacidad inmunosupresora *in vitro*.

Se comprobó la capacidad supresora de estas células y posteriormente se procedió al estudio de las células CD4+ CD25+ en pacientes diabéticos de tipo 1.

Ante la baja frecuencia de células reguladoras CD4+ CD25+ en el torrente circulatorio y la dificultad en la expansión de estas células *in vitro* y el no conocer el antígeno que reconocen *in vivo*, se decidió utilizar otro modelo de células reguladoras: las TR1.

Se observó que la población TR1 realiza una supresión de hasta el 75% sobre las células naïve y realizaron ensayos de comprobación con los mismos resultados.

Las células CD4 diferenciadas presentaban las características típicas de la población reguladora TR1, no solo fenotípicamente sino también funcionalmente ya que son capaces de provocar la supresión a células naïve en condiciones de estimulación policlonal.

Paralelamente, se obtuvieron células autorreactivas para el autoantígeno insulina a partir de pacientes diabéticos y se expandieron *in vitro*. Estas células se diferenciaron hacia el fenotípico TR1 produciendo así células reguladoras antígeno específicas. Se observó como los linfocitos CD4, tras el proceso de expansión, responden ante un estímulo de insulina y del péptido autoantigénico de insulina B12-25 comparado con la proliferación de células frescas.

En resumen, este grupo de investigación **consiguió diferenciar células TR1 a partir de linfocitos de donantes sanos** y expandir células insulino-específicas a partir de células CD4 de sangre de donantes diabéticos.

Implicación científica

A pesar de que actualmente no existen terapias para detener las células T de los pacientes que destruyen progresivamente las células productoras de insulina dentro del páncreas, este proyecto hizo posible la investigación y posterior publicación de artículos sobre inmunoterapias donde se vislumbran resultados bastante satisfactorios.

2003

AYUDA A LA INVESTIGACIÓN CONCEDIDA AL GRUPO DE INVESTIGACIÓN DIRIGIDO POR LA PROF.^a LOURDES IBÁÑEZ TODA DEL HOSPITAL SANT JOAN DE DÉU (BARCELONA)

Tratamiento combinado con Flutamida-Metformina en adolescentes con Diabetes Tipo 1 e Hiperandrogenismo Ovárico: Efectos sobre el control metabólico, la función ovárica y la composición corporal

La Prof.^a Lourdes Ibáñez Toda obtuvo el doctorado en Medicina por la Universidad Autónoma de Barcelona (1981). Es Médico Especialista en el Servicio de Endocrinología del Hospital San Joan de Déu, Profesora titular de Pediatría en la Universidad de Barcelona, desde 2012, y Coordinadora del Grupo de Investigación de Enfermedades de Origen Fetal. Tiene una trayectoria profesional de más de 30 años de investigación en Endocrinología, con más de 160 publicaciones internacionales y ha tutelado más de once Tesis Doctorales.



Prof.^a Lourdes Ibáñez Toda

Resumen del proyecto

Las adolescentes con diabetes tipo 1 presentan un deterioro del control metabólico durante la pubertad que es, en parte, atribuible a un aumento de las necesidades de insulina, lo que puede determinar el desarrollo de hiperinsulinismo periférico y una ganancia excesiva de peso. Además de favorecer la aparición precoz de complicaciones microvasculares, el hiperinsulinismo puede condicionar la aparición de trastornos menstruales, un aumento de las concentraciones séricas de andrógenos y el desarrollo de infertilidad.

En mujeres no diabéticas, el hiperinsulinismo es un factor clave en el desarrollo de **hiperandrogenismo ovárico y suprarrenal***. En mujeres con hiperandrogenismo ovárico asociado a hiperinsulinismo, la administración de agentes sensibilizantes de la insulina (metformina) determina una reducción de las cifras de insulina y andrógenos y regulariza los ciclos menstruales consiguiendo que sean ovulatorios. La administración combinada de metformina y antiandrógenos (flutamida) es aún más efectiva sobre las variables mencionadas y, además, determina cambios favorables en la composición corporal, específicamente, una disminución de la masa grasa total y abdominal, cuyo exceso es considerado un factor de riesgo cardiovascular.



En mujeres diabéticas, los estudios preliminares parecen demostrar que la administración de metformina como coadyuvante de la insulino terapia disminuye las necesidades de insulina y favorece el mantenimiento del peso corporal. Sin embargo, se desconoce si la administración prolongada de ésta, combinada con un antiandrógeno en adolescentes con diabetes tipo 1 puede prevenir o revertir los efectos negativos de la insulino resistencia puberal sobre la función ovárica y suprarrenal, así como sobre la composición corporal.

A partir de estos antecedentes, el grupo de la Prof.^a Ibáñez se propuso **determinar la prevalencia de hiperandrogenismo ovárico en adolescentes con diabetes tipo 1 y a partir de estos datos establecer una relación entre la presencia y severidad del hiperandrogenismo ovárico, control metabólico y factores de riesgo cardiovascular.**

Además, se quiso determinar **si el tratamiento combinado con flutamida y metformina era capaz de revertir las manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo ovárico, las alteraciones de la composición corporal, de reducir los niveles de andrógenos, de restablecer la ovulación y de mejorar el control metabólico.**

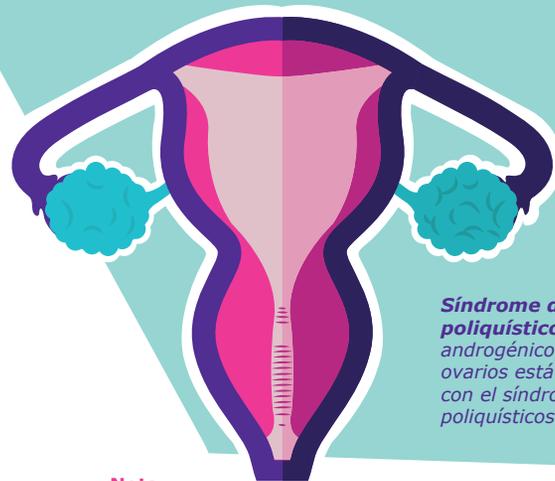
Tras el estudio pudieron constatar que en adolescentes con diabetes de tipo 1 existe un incremento de la prevalencia de signos clínicos y bioquímicos de hiperandrogenismo y de **síndrome del ovario poliúístico**, que se asocia a una frecuencia ovulatoria similar al de la población control.

Además, **el tratamiento combinado de metformina y flutamida a corto plazo mejoró el control metabólico, disminuyó las necesidades de insulina** y los marcadores de hiperandrogenismo, **pero no modificó la distribución de grasa corporal.**

Implicación científica

Tras este proyecto realizado en el año 2003, la terapia combinada con antiandrógenos y metformina demostró ser exitosa en el tratamiento de pacientes hiperandrogénicas no diabéticas con esperanzas de obtener un éxito similar en mujeres con diabetes tipo 1.

Este estudio piloto fue el punto de partida de otros estudios a mayor escala que trataron de los beneficios del tratamiento combinado con flutamida y metformina en poblaciones de adolescentes con diabetes tipo 1.



Síndrome del ovario poliúístico. El exceso androgénico producido por los ovarios está muy relacionado con el síndrome de ovarios poliúísticos.

Nota

* Aumento en la producción de andrógenos en la mujer y disminución de su transporte, o de su metabolismo en el hígado, que pueden dar lugar a un aumento de la concentración de estos que ocasionen clínica ligada al hiperandrogenismo. Según el origen del exceso de secreción se diferencia hiperandrogenismo ovárico y suprarrenal.

2004



Prof. José Manuel Fernández-Real Lemos

AYUDA A LA INVESTIGACIÓN CONCEDIDA AL GRUPO DIRIGIDO POR EL **PROF. JOSÉ MANUEL FERNÁNDEZ-REAL LEMOS** DE LA UNIDAD DE ENDOCRINOLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARI DE GIRONA "JOSEP TRUETA"

Determinantes moleculares y genéticos del síndrome metabólico: activación crónica del sistema inmune

El Prof. José Manuel Fernández-Real Lemos, Jefe de Sección de la Unidad de Diabetes, Endocrinología y Nutrición Territorial de Girona (desde 1992), Hospital Universitario de Girona "Dr. Josep Trueta", es Profesor asociado de la Universidad de Girona (UdG) desde el año 2009 y miembro del Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER) Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición. Su trayectoria investigadora está respaldada por 18 proyectos competitivos financiados, 327 publicaciones, de las cuales 270 fueron en revistas indexadas (medline).

Resumen del proyecto

La prevalencia de la obesidad, la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2 ha aumentado de forma progresiva en las últimas décadas. La obesidad es el resultado de las alteraciones en el balance energético, es decir, el cómputo entre ingesta, gasto y almacenamiento de energía. Sin embargo, los datos epidemiológicos no pueden explicar el aumento general del peso corporal de la población occidental simplemente a partir del balance energético.

La **inflamación** parece tener **vínculo patofisiológico entre la obesidad, la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2**. Aunque, la actividad inflamatoria no explica completamente la diferente susceptibilidad a la dieta inducida por el aumento de peso y la resistencia a la insulina entre los individuos.

Los microorganismos del intestino o **microbiota** pueden desempeñar un papel importante en todos estos contextos, puesto que generan inflamación, regulan el metabolismo del huésped y aumentan la extracción de energía de los alimentos ingeridos. La microbiota del intestino humano está formada por trillones de microorganismos y gran variedad de tipos bacterianos involucrados en una función concreta del metabolismo del huésped.



La caracterización molecular y genética de nuevos factores moduladores de la sensibilidad a la insulina, con el fin de analizar su capacidad inmunoestimuladora, su relación con los niveles de citoquinas y otras moléculas proinflamatorias, podría tener implicaciones en la aparición de determinantes clínicos del síndrome metabólico.

De tal modo, el objetivo de este proyecto consistió en **encontrar restos moleculares de patógenos bacterianos, que pudieran contribuir a la inflamación subclínica asociada a la resistencia a la insulina en una amplia muestra de sujetos sanos, obesos y diabéticos de tipo 2.**

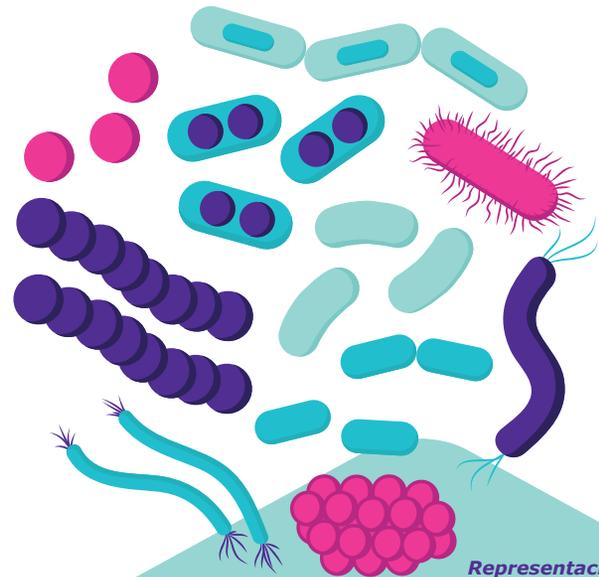
Para conseguir este objetivo, el equipo de Prof. Fernández-Real procedió a buscar restos de ADN bacteriano presente en el torrente sanguíneo, tanto en el plasma como dentro de células leucocitarias, ya que estas últimas se han visto asociadas a enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide, y también en las placas ateroscleróticas. Las muestras fueron tomadas de dos grupos sujetos: con diabetes tipo 2 y con tolerancia normal a la glucosa.

Tras aislar el material genético bacteriano, se aumentó su concentración a partir de técnicas moleculares (PCR*) para poder secuenciar las series genómicas y **conocer las especies bacterianas presentes.** Finalmente, solo se pudo reconocer una secuencia presuntamente de *Sphingomonas*.

Como conclusión se planteó que la PCR universal no era una buena herramienta de trabajo en este caso, ya que, debido al carácter general que tiene, reduce la sensibilidad a la técnica. Para mejorar el resultado se **propuso buscar especies bacterianas concretas** que *a priori* puedan estar implicadas en el proceso de estudio (inflamación crónica de bajo nivel), optimizando la PCR para cada especie para aumentar la sensibilidad de la técnica.

Nota

* La reacción en cadena de la polimerasa o PCR es una técnica molecular que permite hacer muchas copias de una determinada región de ADN *in vitro*.



Representación de la diversidad bacteriana que hay en el intestino.

Implicación científica

Este estudio resultó ser una base para las posteriores investigaciones sobre patógenos bacterianos, que pueden contribuir a la inflamación subclínica asociada a la resistencia a la insulina.

Actualmente, la **microbiota intestinal** está apuntando hacia **nuevos paradigmas en la comprensión de la fisiopatología de la obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2.** Se ha observado en estudios con animales experimentales que el cambio a una dieta sin cereales mejora la inflamación en la obesidad y en el síndrome metabólico.

Es el fascinante papel de la microbiota intestinal en la enfermedad metabólica el que abre **nuevas vías en el tratamiento de estas patologías.**

2005



Dr. Eduardo García Fuentes

AYUDA A LA INVESTIGACIÓN CONCEDIDA AL GRUPO DIRIGIDO POR EL **DR. EDUARDO GARCÍA FUENTES** DE LA FUNDACIÓN PÚBLICA ANDALUZA PARA LA INVESTIGACIÓN DE MÁLAGA EN BIOMEDICINA Y SALUD (MÁLAGA)

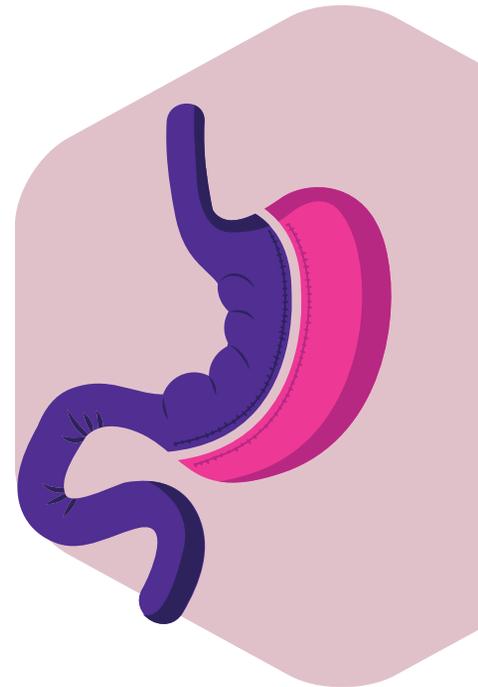
Relación entre los receptores cannabinoides y la composición en ácidos grasos en la obesidad mórbida

El Dr. Eduardo García Fuentes realizó su doctorado en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada (1997) y completó su formación postdoctoral en el Departamento de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Regional de Málaga (2002-2016). Desde el año 2016, es investigador principal en el Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), y desde 2007 trabaja en el Centro de Investigación Biomédica en Red-Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBERObn) del Instituto de Salud Carlos III. Es miembro de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes y posee una sólida formación en estudios sobre el metabolismo de los lípidos, los receptores nucleares y el estrés oxidativo en la obesidad y la diabetes tipo 2. En los últimos 10 años, ha editado más de 70 publicaciones sobre estos temas.

Resumen del proyecto

La prevalencia de la obesidad está alcanzando proporciones epidémicas y se ha convertido en una de las preocupaciones de Salud Pública más importantes en los países industrializados. La obesidad está muy a menudo acompañada de otros trastornos, los más comunes son la diabetes tipo 2 y muerte temprana. Los pacientes con obesidad mórbida son aún más susceptibles. Las medidas dietéticas convencionales para reducir el peso en estas personas no suelen ser satisfactorias, a menudo requieren cirugía bariátrica, la principal opción de tratamiento.

La asociación entre obesidad y resistencia a la insulina está bien documentada. La sensibilidad a la insulina se reduce en personas obesas. A medida que el índice de masa corporal aumenta la sensibilidad a la insulina disminuye, aunque la relación entre ambas es más compleja. La secreción de insulina aumenta progresivamente en un intento de mantener niveles adecuados de glucosa. Cuando las células β ya no pueden segregar suficiente insulina para mantener la **homeostasis** de la glucosa, los niveles de glucosa en plasma aumentan, dando lugar a una alteración de la glucosa en ayunas y posteriormente diabetes tipo 2.



Cirugía bariátrica de tipo manga gástrica por vía laparoscópica. Este tipo de cirugía es de las más utilizadas.

2005

La familia de **neurotransmisores cannabinoides endógenos** está implicada aparentemente en los mecanismos fisiológicos normales que inducen el apetito y estimulan la ingesta. Concretamente, los receptores cannabinoides parecen desempeñar un **papel importante en la regulación del equilibrio energético y en la ingesta de alimentos**. Estos receptores son regulados por moléculas que contienen diferentes ácidos grasos en su estructura.

Con este proyecto, el Dr. García Fuentes y su equipo profundizaron en el conocimiento de la **relación existente entre el control de la ingesta de alimentos mediado por el sistema cannabinoide, el estado de resistencia a la insulina y la influencia que el tipo de ácidos grasos puede ejercer sobre los mismos,**

en un modelo de pacientes obesos mórbidos, sometidos a **cirugía bariátrica**.

Pudieron comprobar que **hay una relación entre la composición de los ácidos grasos libres y la expresión de los receptores cannabinoides tipo 1 (CB1) en el tejido adiposo visceral en la obesidad mórbida**. Asimismo, observaron una relación entre la concentración de ácidos grasos libres durante una sobrecarga intravenosa de glucosa con la expresión de los receptores cannabinoides CB1 en el tejido adiposo visceral. Según los datos obtenidos, parece que **los receptores cannabinoides CB1 en tejido adiposo pueden jugar un cierto papel en la regulación del metabolismo de los ácidos grasos en la obesidad mórbida**.



Implicación científica

Este estudio del sistema cannabinoide realizado en el año 2005 ha colaborado a que este sistema continúe estudiándose intensamente. En recientes publicaciones se ha informado que el **agonismo** del receptor de cannabinoides tipo 1 asegura un consumo de alimentos aceptable, mientras que el **antagonismo** para CB1 induce pérdida de peso en el estado de obesidad y reduce selectivamente el consumo de alimentos altamente palatables en roedores. A pesar de esta eficacia en relación con la pérdida de peso, parece tener ciertos efectos secundarios psiquiátricos, incluyendo un mayor riesgo de suicidio.

2006



Prof. Ramón Cañete Estrada

AYUDA A LA INVESTIGACIÓN CONCEDIDA AL GRUPO DIRIGIDO POR EL **PROF. RAMÓN CAÑETE ESTRADA**, DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA (CÓRDOBA)

Análisis Cuantitativo de la expresión de genes relacionados con el síndrome metabólico y la inflamación en tejido adiposo intraabdominal de niños en edad prepuberal

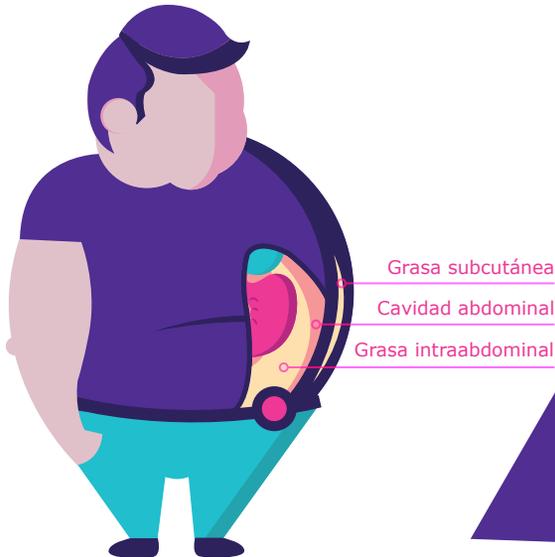
El Prof. Ramón Cañete Estrada fue Profesor Titular y Catedrático Acreditado de la Facultad de Medicina de Córdoba (1986-2016) y fue Jefe de Sección de Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba desde 1975 hasta septiembre de 2017. Posee una dilatada carrera profesional en que la ha dirigido 31 tesis doctorales, y más de 50 trabajos de investigación en programas de doctorado y másteres. Ha publicado 12 libros sobre su especialidad y más de 75 capítulos en libros nacionales e internacionales. Entre los méritos de investigación ha publicado más de 160 artículos en revistas nacionales e internacionales con factor impacto y ha participado en innumerables congresos.

Resumen del proyecto

La obesidad es una enfermedad crónica compleja y de origen multifactorial, que suele iniciarse en la infancia y adolescencia. Estudios de cohortes y de agrupamiento familiar han confirmado que la **heredabilidad del fenotipo obeso es muy elevada**. Por otra parte, existen numerosas evidencias epidemiológicas y relaciones causales entre la obesidad en los jóvenes y la aparición temprana de resistencia a la insulina, síndrome metabólico (SM) y diabetes tipo 2, así como aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) y otras alteraciones.

Se desconocen las razones genéticas y ambientales por las que algunos niños obesos desarrollan resistencia a la insulina y SM de forma precoz y otros no. Asimismo, se desconoce la relación entre el conjunto de variables típicas del SM y de biomarcadores de inflamación y de riesgo de ECV en la infancia, así como su posterior influencia en el adulto.

Esta iniciativa tuvo como objetivo primario cuantificar y validar mediante **PCR a tiempo real*** (RT-PCR) el **grado de afectación en la expresión de genes relacionados con el desarrollo del síndrome metabólico y de inflamación en niños obesos en edad prepuberal**. La selección de los genes se basó en los resultados de estudios previos de este grupo de investigación en los que se analizaron la expresión génica diferencial de tejido adiposo intraabdominal en niños obesos en comparación con niños sanos, así como en la base de datos internacional del Gene Obesity Map.



Nota

* PCR en tiempo real o cuantitativa es una variante de la técnica molecular PCR con el aliciente de que, además de amplificar una secuencia de ADN, cuantifica simultáneamente la cantidad de copias.

Del mismo modo, pretendieron **conocer la proporción de genes afectados agrupados según el proceso biológico, componente celular y función molecular**. En esta línea estudiaron la expresión de aquellos genes que intervienen en la cascada de señalización de insulina, metabolismo lipídico y mecanismos inflamatorios, estableciendo un nexo de unión entre sí y una posible asociación con el desarrollo de la resistencia a la acción insulínica.

A partir de 20 adultos sanos y 20 niños obesos en edad prepuberal se obtuvieron las muestras de tejido adiposo para el análisis mediante RT-PCR de la expresión génica de un total de 96 genes. **Los resultados validaron la hipótesis de una expresión génica diferencial entre niños sanos y obesos.**

El equipo del Prof. Cañete concluyó que ya a edades precoces se producen cambios en la expresión génica en tejido adiposo visceral que a su vez es el más resistente a la acción de la insulina.

Implicación científica

Como consecuencia de este estudio realizado en el año 2006, se publicaron varios artículos que resumían los resultados obtenidos. El grupo de investigación ha seguido trabajando en esa línea y, recientemente, en el año 2015, publicaron un artículo donde aportaron información sobre más genes presuntamente implicados en esta patología y en el que reforzaban el concepto actual de que **la obesidad es un rasgo complejo proporcionando una nueva visión de la patología de la obesidad humana de inicio temprano**. Aun así, se necesitarán más estudios para aclarar el papel específico de estos genes en la obesidad infantil.

2007



Dra. María Pardo Pérez

AYUDA A LA INVESTIGACIÓN CONCEDIDA AL GRUPO OBESIDÓMICA DIRIGIDO POR LA **DRA. MARÍA PARDO PÉREZ** DEL LABORATORIO DE ENDOCRINOLOGÍA MOLECULAR DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Identificación por proteómica de nuevas adipokinas y miokinas implicadas en la obesidad humana

La Dra. María Pardo Pérez es licenciada en Biología y Doctorada en Biología y Fisiología por la Universidad de Santiago de Compostela (2003). En 2003 se incorporó como Research Associate en la Universidad de Oxford y en 2006 volvió a Santiago, al Grupo Obesidómica, con un contrato Postdoctoral en el Programa Isidro Parga Pondal para dicha universidad. Desde el 2009 trabaja como investigadora en el Sistema Nacional de Salud Miguel Servet perteneciente al Hospital Clínico Universitario de Santiago.

Resumen del proyecto

Como ya se ha comentado anteriormente, la obesidad está alcanzando actualmente proporciones pandémicas y se está convirtiendo en un importante problema de salud en los países desarrollados, incluso en los que están en vías de desarrollo, debido a sus comorbilidades como la diabetes tipo 2, las patologías cardiovasculares y algunos cánceres.

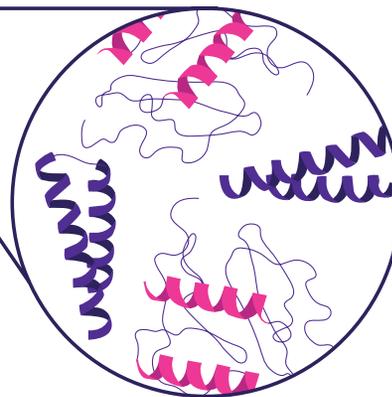
El descubrimiento del papel del **tejido adiposo** como glándula endocrina, **capaz de secretar adipokinas que afectan a la homeostasis energética de todo el cuerpo**, se ha convertido en un paso clave hacia una mejor comprensión molecular de la obesidad.

Del mismo modo, ha surgido un nuevo paradigma que implica al **músculo esquelético** en la **regulación del metabolismo**, ya que conforma un **órgano secretor capaz de liberar proteínas (miokinas)** que actúan localmente o incluso de manera endocrina para comunicarse con tejidos distantes. La caracterización de las miokinas podría ser relevante para comprender el papel protector del ejercicio frente a las enfermedades asociadas a la inactividad física.



2007

Proteoma aislado de un tipo celular.



La **proteómica*** es una tecnología que ha surgido como una herramienta útil para analizar la dinámica de la secreción de estos tejidos (secretoma) dando una imagen más amplia en los eventos moleculares que controlan el peso corporal. Además de la identificación de nuevas proteínas secretadas, la ventaja de utilizar este enfoque es la posibilidad de detectar modificaciones en las proteínas sintetizadas e interacciones de proteínas, que generalmente no pueden predecirse mediante estudios del genoma.

El objetivo de esta investigación fue **estudiar nuevas rutas de señalización del sistema adiposo y muscular, responsables de la desregulación de la homeostasis energética en la obesidad**. Profundizar el conocimiento de estos mecanismos podría ser parte esencial para un tratamiento correcto de la obesidad.

Para ello, a partir de modelos *in vitro* pusieron a punto las técnicas proteómicas, que después aplicaron a muestras obtenidas de un modelo animal. El estudio diferencial del proteoma se realizó para

ambos tipos de tejido (adiposo y muscular), evaluando y validando las distintas proteínas obtenidas, de individuos delgados y con diferentes grados de obesidad. Las adipokinas y miokinas identificadas fueron validadas posteriormente en muestras humanas.

Implicación científica

No hay duda acerca de la importante contribución de la proteómica al conocimiento de la biología y fisiología. En concreto, este estudio sobre los secretomas específicos de grasas de tipo visceral permitió a este grupo describir por primera vez los **mapas de referencia ubicando e identificando todas las proteínas secretadas por estos tejidos** después de 24 horas de incubación *in vitro*.

Las nuevas tendencias en proteómica cuantitativa (como DIGE, SILAC, ICAT) mejorarían posterior y definitivamente el análisis de nuevas adipokinas y miokinas bioactivas.

Nota

* Estudio y caracterización de todo el conjunto de proteínas expresadas de un genoma (proteoma). El proteoma de una célula varía según el estado en el que se encuentre la célula, de modo que en cada momento y en cada tipo celular el perfil de proteínas expresadas será diferente. De este modo, se pueden caracterizar las redes funcionales que establecen las proteínas y su dinámica durante procesos fisiológicos y patológicos.

2009

AYUDA A LA INVESTIGACIÓN CONCEDIDA AL GRUPO DEL INSTITUTO CATALÁN DE ONCOLOGÍA (BARCELONA) DIRIGIDO POR EL **DR. DAVID MONK** Y LA **DRA. ISABEL IGLESIAS PLATAS**

Prematuridad y metabolismo de la glucosa. Papel del gen con impronta PLAGL1

El Dr. David Monk obtuvo su grado en Ciencia Biomédica en la Universidad Anglia Ruskin, Cambridge. Cursó un máster en Biología de la Reproducción Humana en el Imperial College of London y en 2001 acabó su tesis doctoral sobre la etiología genética del Silver-Russell en el Imperial College of London. Desde el año 2001 al 2004 trabajó de Investigador Posdoctoral en el Instituto de Biología de la Reproducción y del Desarrollo (IRDB) Imperial College of London. Desde el 2008, es Investigador Principal del Grupo de Impronta Genómica y Cáncer del Programa de Epigenética y Biología del Cáncer del Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL) de Barcelona.

La Dra. Isabel Iglesias Platas es licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Santiago de Compostela (1999) y Doctorada en Biología Reproductiva Humana (2005) por el Imperial College of London. En la actualidad, es neonatóloga y desarrolla su trabajo como investigadora en el Servicio de Neonatología del Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona. Además de sus numerosas publicaciones, entre sus múltiples méritos cabe destacar su importante dedicación a la investigación de la monitorización continua de la glucemia en el recién nacido.

Resumen del proyecto

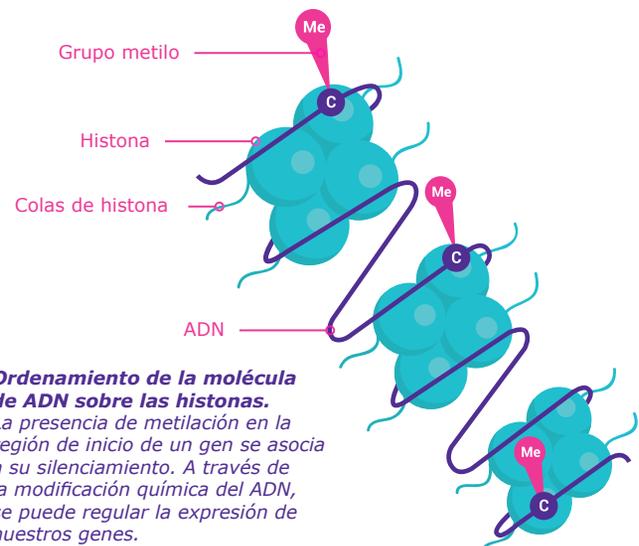
El porcentaje de partos prematuros en los países occidentales se ha ido incrementando en los últimos años. Los niños nacidos de forma prematura son, a menudo, recién nacidos de muy bajo peso. Debido a la inmadurez de los órganos, no desarrollan el mecanismo que controla la producción de glucosa y la respuesta secretora de insulina es inapropiada. En consecuencia, aparecen niveles excesivamente elevados de glucosa en sangre. Esta hiperglucemia se relaciona tanto con una mayor mortalidad como con un mayor número de complicaciones.



Dra. Isabel Iglesias Platas



Dr. David Monk



La **impronta genética*** señala qué copia del gen se debe expresar en el hijo (la que viene del padre o la que viene de la madre), haciendo que la otra copia permanezca silenciada. En la mayoría de los genes con impronta, aparecen regiones con metilación diferencial entre las copias paterna y materna, siendo activo, por lo general, aquel que no está metilado. El mecanismo de impronta parece regular la expresión equilibrada de un grupo de genes que son imprescindibles para el desarrollo embrionario y fetal normales.

El gen *PLAGL1* se encuentra entre los genes sometidos a impronta y tiene un fenotipo relacionado con la adiposidad y/o la homeostasis de la glucosa en el adulto. En el recién nacido, la sobreexpresión de *PLAGL1* de origen paterno provoca diabetes transitoria neonatal, caracterizada por la presencia de restricción severa del crecimiento intrauterino e hiperglucemia que precisa

de la administración de insulina durante, aproximadamente, los tres primeros meses de vida. La evolución de esta patología se parece a la del prematuro extremo.

Cada vez más estudios muestran **alteraciones globales o específicas de la expresión de genes sometidos a impronta en las placentas de gestaciones complicadas con restricción del crecimiento intrauterino** en diferentes edades gestacionales. Para el Dr. Monk y sus colaboradores, la presencia de hiperglucemia que precise insulina para su tratamiento en los pacientes prematuros extremos puede estar en relación con las alteraciones en los niveles de expresión de *PLAGL1*.

A través de este proyecto obtuvieron resultados que apoyan la idea de que los mecanismos específicos de género podrían aplicarse a *PLAGL1* y, en consecuencia, al crecimiento fetal.

Implicación científica

Este estudio sentó la base de la relación entre la presencia de hiperglucemia (que necesita insulina para su tratamiento) en pacientes prematuros extremos y las alteraciones en los niveles de expresión de *PLAGL1*. Con este dato se podría disminuir la mortalidad y las complicaciones de los bebés prematuros. En los últimos años, los avances en el ámbito de la Neonatología se han traducido en un incremento de la supervivencia de los pacientes prematuros, si bien sigue persistiendo la controversia en el manejo óptimo de estos datos a nivel metabólico y nutricional.



Nota

* En la impronta genética, un gen se expresa dependiendo del sexo del progenitor que lo haya transmitido, en algunos casos los genes se expresan cuando se heredan de la madre, en otros casos del padre. Mediante un proceso biológico, el gen se encuentra marcado bioquímicamente indicando su origen parental.

2010

AYUDA A LA INVESTIGACIÓN CONCEDIDA AL GRUPO DE INVESTIGACIÓN DIRIGIDO POR EL **PROF. ENRIQUE ROCHE COLLADO** DE LA UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE (ALICANTE)

Análisis de la plasticidad de células mesenquimales humanas aisladas de lipoaspirados. Evaluación de su potencial en terapia celular en diabetes

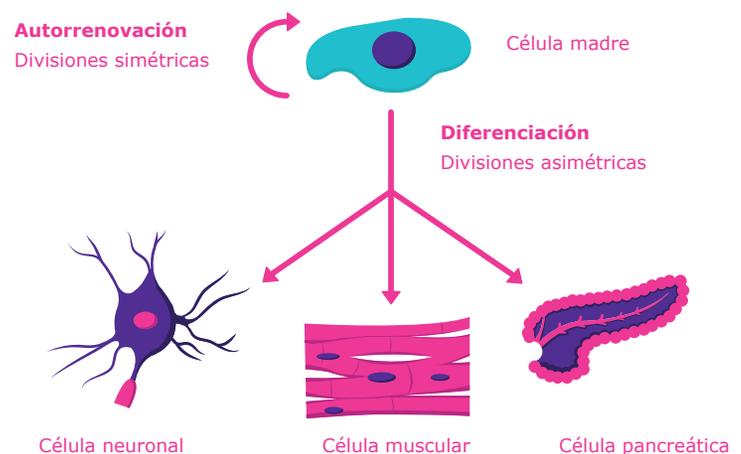


Prof. Enrique Roche Collado

El Prof. Enrique Roche Collado, Doctor en Biología por la Universidad de Valencia (1988), Catedrático de la Universidad Miguel Hernández (Alicante) en el área de Nutrición y Bromatología. Es miembro de Grupo de Investigación de Terapia Celular en el Instituto de Bioingeniería, donde ha dirigido varias tesis doctorales (desde 1997). Ha participado como Investigador Principal en numerosos proyectos de investigación, principalmente del área de la terapia celular en el tratamiento de la diabetes. Es coautor de varios libros científicos y ha publicado en diferentes revistas científicas tanto nacionales como internacionales.

Resumen del proyecto

La diabetes es una de las enfermedades metabólicas más prevalentes dentro las sociedades industrializadas. Clásicamente, la diabetes se divide en dos entidades denominadas diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2. El objetivo del tratamiento de la diabetes no es tanto controlar el azúcar en sangre, sino disminuir la tasa de mortalidad. El principal tratamiento de la diabetes es la insulina, que es un tratamiento paliativo que ha prolongado la esperanza de vida de los diabéticos, pero no han podido evitar el desarrollo de complicaciones como la retinopatía, nefropatía y neuropatía, entre otras. Además, exige un control metabólico asociado a hipoglucemias y riesgo de muerte. Estas complicaciones motivan el desarrollo de otras alternativas de tratamiento.



Esquema de las dos propiedades más importantes que tienen las células madre, la autorrenovación y la diferenciación.

Se ha comprobado que el trasplante de células productoras de insulina, células β , de páncreas cadavérico es una alternativa; sin embargo, la escasez de órganos y la necesidad de una terapia para evitar el rechazo inmunológico, hace que este tratamiento se vea limitado. La **terapia celular*** podría ser una realidad en la cura de la enfermedad.

Las **células madre mesenquimales** son las células madre de las células de un tejido, son multipotentes, lo que significa que pueden dar lugar a más de un tipo de células especializadas del organismo (pero no a todos los tipos). Las células madre mesenquimales pueden originar varios tipos de células de los tejidos esqueléticos, como el cartílago, el hueso y la grasa.

Se sabía que estas células se encontraban en la médula ósea, pero la cantidad extraíble era limitada. En el año 2000, se descubrió una gran cantidad de **células madre mesenquimales en el tejido adiposo del abdomen**. Estas células troncales de origen adulto han sido muy estudiadas en los últimos años, aunque no se ha podido

establecer cuál podría ser su potencial utilidad en la terapia contra la diabetes. Parte de la confusión que se ha instaurado deriva del hecho de que las poblaciones aisladas a partir de médula ósea o de lipoaspirados (grasa obtenida de las liposucciones), son poblaciones heterogéneas que se comportan de forma diferente *in vitro* y que dificultan por tanto la reproducibilidad de los protocolos.

El grupo dirigido por el Prof. Roche se centró en **estudiar el potencial terapéutico de clones "fotocopias" de células madre mesenquimales humanas aisladas a partir de lipoaspirados**. Quisieron abordar aspectos referentes a su plasticidad, potencial de reprogramación, capacidad inmunomoduladora y potencial trófico. La idea fue aportar información que permitiera desarrollar estrategias preventivas y terapéuticas para la diabetes.

Entre los resultados que obtuvieron, pudieron demostrar que se pueden aislar precursores específicos multipotentes de células humanas de lipoaspirados con un mayor potencial de diferenciación, permitiendo la maduración de linajes específicos en un tiempo más corto.



Nota

* Terapia basada en la introducción de nuevas células en un tejido para tratar una enfermedad; las células utilizadas pueden ser del propio paciente o de un donante; células funcionales maduras o células no humanas que producen la sustancia necesitada (por ejemplo, la insulina producida de células de cerdo se inyecta directamente en el músculo en los pacientes diabéticos).

Implicación científica

Gracias a los trabajos realizados en el marco de este proyecto, realizado en el año 2010 por el Prof. Roche y sus colaboradores, se desarrollaron nuevas líneas de trabajo dentro del marco de la patología diabética.

Numerosos trabajos han aportado datos, *in vitro* e *in vivo*, sobre las propiedades inmunomoduladoras de las células madre mesenquimales y sobre su potencial para diferenciarse hacia células productoras de insulina. Todos estos estudios muestran que estas células pueden proporcionar una nueva estrategia para el tratamiento de la diabetes, la cual puede ser abordada desde diferentes vías, aprovechando su capacidad de regular la respuesta inmune y antiinflamatoria o a través de su potencial de diferenciación hacia células productoras de insulina.

2011

AYUDA A LA INVESTIGACIÓN CONCEDIDA AL GRUPO DE INVESTIGACIÓN DIRIGIDO POR EL
PROF. JOSÉ CARLOS MORENO NAVARRO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ (MADRID)

Disrupción genética del reciclaje yodo y el metabolismo de hormonas tiroideas: generación de un modelo murino por deleción del gen *DEHAL1* e implicaciones en el espectro autista y trastornos por déficit de atención e hiperactividad

El Prof. José Carlos Moreno Navarro, doctorado en Medicina en el año 2003, es Profesor Asociado en Pediatría de la Universidad Autónoma de Madrid desde el año 2013 y Director del Laboratorio Molecular de Tiroides, Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) del Hospital Universitario La Paz.

Resumen del proyecto

El hipotiroidismo es el trastorno endocrino congénito más común en recién nacidos debido a un fracaso total o parcial del desarrollo de la glándula tiroidea y de la producción de hormonas tiroideas. Las **hormonas tiroideas son esenciales para el correcto desarrollo y maduración del cerebro**, un proceso que comienza en el útero y que se extiende a lo largo de la vida postnatal.

Los trastornos por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y el trastorno del espectro autista (TEA) son **patologías** con un aumento de prevalencia alarmante en las últimas décadas. Se postula que puedan estar **relacionados con la deficiencia de yodo y de hormonas tiroideas** durante los periodos críticos de la gestación para el desarrollo cerebral fetal.



Prof. José Carlos Moreno Navarro



25 DÍAS

35 DÍAS

40 DÍAS

50 DÍAS

100 DÍAS

5 MESES

6 MESES

7 MESES

8 MESES

9 MESES

Evolución del desarrollo cerebral en el embarazo. Las hormonas tiroideas juegan un papel esencial en el correcto desarrollo del cerebro.

El yodo es un elemento esencial para las hormonas tiroideas. Para asegurar que el yodo esté disponible para la síntesis de estas hormonas, existen dos sistemas altamente especializados. Uno de ellos acumula yoduro en las células tiroideas y el otro lo recicla a través de la desyodación de la monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT), principales subproductos yodados de la síntesis de las hormonas tiroideas. La tiroides es capaz de hacer esta función de reciclado gracias a la enzima yodotirosina desyodinasa, que está codificada por el **gen DEHAL1**.

El equipo del Dr. Moreno propuso estudiar la hipótesis de que la **hipotiroxinemia* gestacional**, bien debida a la deficiencia de yodo, bien por disrupción del metabolismo del yodo o bien por causa genética debido a defectos en el principal gen que gobierna el balance del yodo, posiblemente relacionado con los TDAH y TEA.

El objetivo del proyecto mencionado fue comprobar la hipótesis general que **algunos defectos del neurodesarrollo infantil pudieran estar en relación con enfermedades tiroideas, principalmente del tipo dishormonogénico**. Para ello, generaron de forma inducida un modelo de ratón sin el gen *DEHAL1* para caracterizar el metabolismo del yodo (MIT y DIT en plasma y orina, yodemia, yoduria) y de las hormonas tiroideas, en los distintos periodos de la gestación y en diferentes condiciones nutricionales de yodo.



Implicación científica

La importancia fundamental de este estudio realizado en el año 2011, fue sustanciar la idea de que los trastornos del neurodesarrollo infantil del espectro TDAH y TEA, pueden ser **prevenibles** al menos en una parte de los niños que los padecen al deberse a la repercusión a nivel cerebral fetal de la hipofunción tiroidea gestacional en la madre.

Los resultados de este estudio apoyarían la **importancia de establecer un Cribado Universal de Disfunción Tiroidea** en las mujeres embarazadas al inicio de su gestación o, de forma ideal, antes de la concepción.

Nota

* Hace referencia a una baja concentración de tiroxina en sangre. La causa más frecuente es el hipotiroidismo.

2012



Prof.ª Susan Webb Youdale

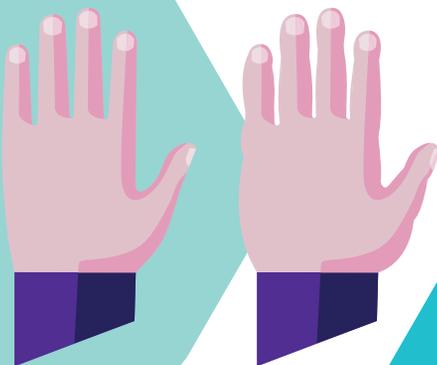
AYUDA A LA INVESTIGACIÓN CONCEDIDA AL GRUPO DE INVESTIGACIÓN DIRIGIDO POR LA **PROF.ª SUSAN WEBB YOUNDALE** DE LA UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA, UNIDAD DOCENTE HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU (BARCELONA)

Etiopatogenia de la cardiopatía en la acromegalia y su relación con la composición corporal

La Prof.ª Susan Webb Youdale, Catedrática de Medicina en la Universidad Autónoma de Barcelona (desde 1988), es Especialista en Endocrinología y Nutrición del Hospital de la Santa Creu y Sant Pau de Barcelona (1982-actualidad). Actualmente, es investigadora principal del grupo de investigación "Enfermedades de la Hipófisis" del IIB-Sant Pau y del Grupo CIBERER 747, formando parte de su Comité de Dirección para la labor investigadora desde 2008.

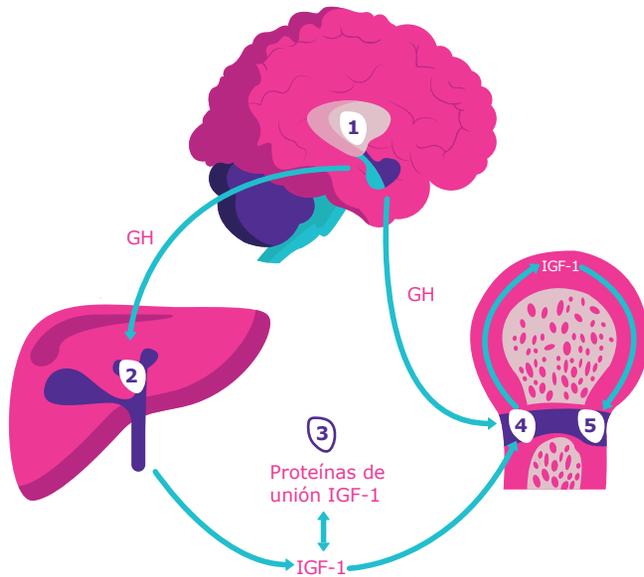
Resumen del proyecto

La **acromegalia** es una enfermedad caracterizada por un **exceso de secreción persistente de la hormona de crecimiento (GH)**. Esta GH induce la síntesis periférica de un factor de crecimiento que se llama **factor de crecimiento insulino-mimético-1 (IGF-1)**. Si el exceso de GH está presente antes del cierre de los cartílagos de crecimiento (al finalizar la pubertad en la adolescencia) determina gigantismo, con una talla final más alta de lo normal. Si aparece después de la pubertad, la talla final no varía, pero aparecen los cambios propios de la acromegalia.



Manifestación característica de la acromegalia. La acromegalia provoca desfiguración progresiva, especialmente de la cara y las extremidades.

El pronóstico a largo plazo es bueno si se normaliza la concentración en sangre de GH e IGF-1, lo que es posible con cirugía, tratamiento médico o radioterapia. De persistir elevadas la GH y la IGF-1, el pronóstico es menos favorable, ya que se asocia a complicaciones cardiológicas, metabólicas, óseas y peor calidad de vida y a mayor riesgo de mortalidad. De hecho, la causa principal de muerte en la acromegalia es la cardíaca; la enfermedad coronaria (angina de pecho, infarto de miocardio) es rara, a pesar de coexistir frecuentemente factores de riesgo cardiovascular (alta prevalencia de hipertensión, diabetes e insulino resistencia).



Representación esquemática de la regulación del crecimiento por el eje GH e IGF-1.

1) Los centros del apetito en el cerebro fomentan la ingesta de calorías; 2) GH activa la función de los hepatocitos para sintetizar IGF-1; 3) Se libera IGF-1 de sus proteínas de unión; 4) IGF-1 actúa en placa de crecimiento; 5) Crecimiento del hueso.

Además, la acromegalia activa determina la disminución de grasa corporal y un descenso de citoquinas procedentes del tejido graso, que interactúan con el hueso, estableciendo **circuitos de feedback**. En mujeres con acromegalia, tras la menopausia, la enfermedad tiene un efecto protector sobre la descalcificación ósea, de manera que no disminuye la densidad mineral ósea (DMO), probablemente debido al efecto anabólico de la GH/IGF-1 sobre el hueso. Pero esta mayor DMO no parece proteger de las fracturas.

Basado en lo anterior, los objetivos del proyecto dirigido por la Prof.^a Webb fueron **investigar los mecanismos que determinan la cardiopatía de la acromegalia y su relación con la masa grasa y el hueso**. Estudiaron el valor pronóstico de distintos marcadores cardiológicos en sangre en pacientes con acromegalia activa y controlada y controles apareados.

También midieron la grasa visceral para correlacionar su volumen total con diversas adipocitoquinas circulantes en los 3 grupos, que asimismo se relacionarían con marcadores de formación y reabsorción óseas y el hueso trabecular y la microarquitectura ósea vertebral. Finalmente, reevaluaron entre 1 y 2 años después a los pacientes con acromegalia, para verificar cambios e incidentes cardiovasculares y fracturas óseas durante los 3 años de seguimiento del proyecto.

Implicación científica

Tras este proyecto que está en curso, la Prof.^a Webb prevé **conocer la patogenia de la cardiopatía acromegálica**, causa principal de muerte. Este hecho permitirá el abordaje para intentar su prevención, lo que tendrá relevancia e impacto clínico y asistencial.

Además, **permitirá conocer a fondo las interrelaciones y feedback entre tejido graso, tejido óseo y el sistema cardiovascular** en la acromegalia y facilitará un abordaje más etiológico y permitirá la instauración de medidas terapéuticas basadas en la evidencia.

2013

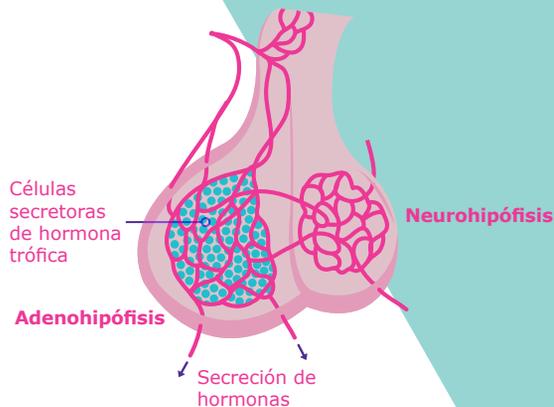


Prof. Raúl M. Luque Huertas

AYUDA A LA INVESTIGACIÓN CONCEDIDA AL GRUPO DE INVESTIGACIÓN DIRIGIDO POR EL **PROF. RAÚL M. LUQUE HUERTAS** DE LA UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

Identificación de nuevas dianas moleculares de los sistemas reguladores de somatostatina, ghrelina y sus receptores en las patologías hipofisarias humanas: Presencia, papel funcional y potencial terapéutico

El Prof. Raúl M. Luque Huertas, Profesor Titular en el Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología de la Universidad de Córdoba (desde 2012) y Co-Investigador Responsable del Grupo Hormonas y Cáncer del Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), se licenció en Biología (1997) y obtuvo su doctorado en la Universidad de Córdoba (2003). Desde el comienzo de su carrera científica, ha publicado más de 80 artículos científicos, 20 libros como coautor y ha impartido más de 150 ponencias en congresos.



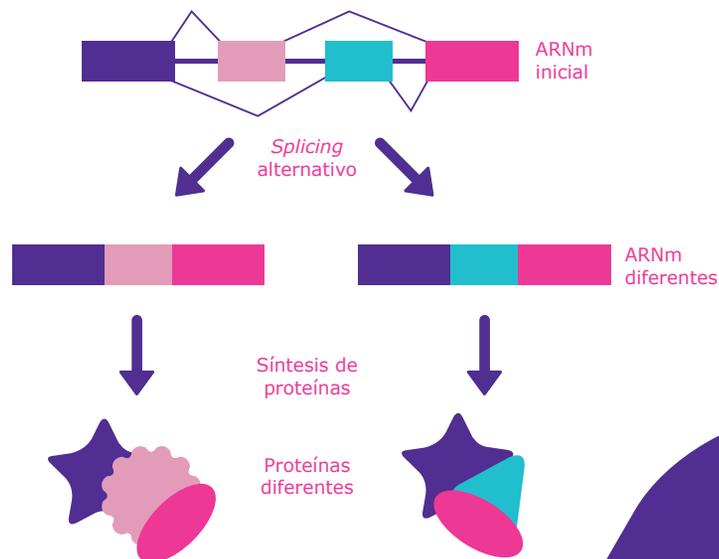
Glándula hipófisis. La adenohipófisis, también conocida como "glándula maestra", es la que organiza la regulación de muchas otras glándulas endocrinas y produce seis hormonas importantes.

Resumen del proyecto

La hipófisis es una glándula endocrina situada en la base del cráneo. Tiene dos partes, la neurohipófisis y la adenohipófisis siendo, esta última, la responsable de la secreción de varias hormonas cruciales para el mantenimiento de la homeostasis en el organismo. La regulación de esta glándula depende de un fino equilibrio entre múltiples elementos, siendo claves tanto las señales externas como sus receptores y efectores. El mal funcionamiento de este sistema produce graves patologías endocrinas y metabólicas.

Los **tumores benignos o adenomas hipofisarios** son masas de células adenohipofisarias que pueden originar una amplia variedad de síndromes clínicos derivados de la sobreproducción de una o varias hormonas, y/o por el efecto local causado por el crecimiento y tamaño de dicha masa tumoral. Por este motivo, los principales tipos de adenomas hipofisarios guardan una relación directa con los distintos tipos celulares que forman parte de la adenohipófisis y secretan un tipo de hormona específica.

Se ha observado que todos los adenomas hipofisarios comparten una **presencia atípica, alteración y/o pérdida de elementos, que pueden desregular la función de las células hipofisarias**. Una de las desregulaciones más marcadas es la que afecta a dos sistemas de control formados por la somatostatina (SST) y sus receptores (sst1-5), y por la ghrelina y sus receptores (GHSR).



Proceso de splicing alternativo. Una molécula mensajera puede reorganizar su mensaje para sintetizar proteínas diferentes.

Nota

* Las moléculas que llevan la información necesaria para sintetizar una proteína a partir de un gen (ARN mensajero) pueden ser modificadas al eliminar ciertas partes de su estructura, a este proceso de generar mensajes alternativos se le llama *splicing* (del inglés, "empalmar" los trozos de mensaje recortado).

Por otra parte, se ha evidenciado que los procesos de **splicing alternativo*** contribuyen al desarrollo de patologías tumorales. El grupo del Prof. Luque descubrió que existen dos variantes truncadas (defectuosas) del receptor 5 de SST, denominadas sst5TMD4 y sst5TMD5 y, una nueva variante de *splicing* alternativo de la ghrelina, denominada In1-ghrelina, que no aparece en el tejido normal pero sí en tumores hipofisarios y de mama, cuya presencia parece aumentar la agresividad de los mismos y alterar los patrones de respuesta farmacológica.

En sus estudios preliminares, este equipo de investigadores indicaron que la presencia de sst5TMD4/5 y de los elementos del sistema de ghrelina compuestos por la nueva variante In1-ghrelina y el receptor truncado GHSR1b, podrían aumentar la gravedad de estas alteraciones y variar los patrones de respuesta farmacológica, contribuyendo a la patogénesis de la enfermedad.

Por ello, consideraron que el conocimiento más profundo y detallado de los mecanismos comunes que subyacen a las alteraciones de los sistemas de SST y ghrelina, de sus nuevas variantes, así como a su asociación con otros posibles elementos reguladores y potenciales puntos de intervención terapéutica en tumores hipofisarios, podría ayudar a entender algunos de los eventos patofisiológicos que ocurren en estas células tumorales.

El objetivo general del proyecto se centró en realizar un análisis amplio y riguroso de la **presencia de las nuevas variantes de splicing alternativo en un conjunto bien caracterizado de muestras de tumores hipofisarios y establecer la posible asociación entre sus niveles de expresión y sus propiedades funcionales determinadas *in vitro*.**

Implicación científica

Este estudio permitirá generar una información que posibilitará conocer, **de forma más completa y precisa, los mecanismos celulares y moleculares que controlan la respuesta normal y patológica de las células neuroendocrinas y permitirá diseñar nuevas estrategias para manipular su nivel de actividad en las patologías relacionadas.**

El equipo del Prof. Luque estima que un conocimiento más profundo de estas patologías ayudaría a identificar **nuevas dianas terapéuticas con las que diseñar y desarrollar tratamientos más eficaces y personalizados.**

2014

AYUDA A LA INVESTIGACIÓN CONCEDIDA AL GRUPO DE INVESTIGACIÓN DIRIGIDO POR PROF.^a LOURDES IBÁÑEZ TODA DEL HOSPITAL SANT JOAN DE DÉU (BARCELONA)

Valoración del Riesgo cardiovascular en los dos primeros años de vida en niños nacidos grandes y pequeños para la edad gestacional

La Prof.^a Lourdes Ibáñez Toda obtuvo el doctorado en Medicina por la Universidad Autónoma de Barcelona (1981). Es Médico Especialista en el Servicio de Endocrinología del Hospital San Joan de Déu, Profesora titular de Pediatría en la Universidad de Barcelona, desde 2012, y Coordinadora del Grupo de Investigación de Enfermedades de Origen Fetal. Tiene una trayectoria profesional de más de 30 años de investigación en Endocrinología, con más de 160 publicaciones internacionales y ha tutelado más de once Tesis Doctorales.

Resumen del proyecto

Al nacer, la mayoría de los bebés pesan entre 2,70 y 3,60 kg. Los bebés "de bajo peso al nacer" pesan menos de 2,50 kg, que es lo que suelen pesar los bebés normales en la semana 37 de gestación; mientras que los recién nacidos a término "con peso elevado al nacer para su edad gestacional" rondan los 4,00 a 4,50 kg.

El **bajo peso al nacer para la edad gestacional (BPEG) se asocia con el desarrollo de enfermedad coronaria en la edad adulta y el síndrome metabólico (SM)**. Algunos determinantes del SM, como la resistencia a la insulina y el aumento de los depósitos de grasa visceral de distribución central (que confieren riesgo cardiovascular), se detectan en la edad pediátrica.

La resistencia a la insulina es más común en individuos con BPEG con índice de masa corporal elevado (percentil alto de la normalidad) en la infancia y/o en la edad adulta y es, por tanto, consecuencia de una recuperación precoz y excesiva del peso.



Prof.^a Lourdes Ibáñez Toda



El peso del recién nacido puede determinar ciertas patologías en la edad adulta.

En la mayoría de casos, **el BPEG se debe a una insuficiencia placentaria** que conlleva una hipoxia crónica y unos mecanismos adaptativos de la función cardiaca que determinan la remodelación del sistema cardiovascular.

Por otro lado, la relación entre peso elevado al nacer para la edad gestacional (PEEG) y resistencia a la insulina y riesgo cardiovascular es más controvertido, ya que la mayoría de estudios han sido realizados en recién nacidos hijos de madres diabéticas. Algunos estudios demuestran que los individuos con PEEG tienen menor tasa de enfermedad coronaria y diabetes tipo 2, mientras que otros observan que, en el contexto de diabetes gestacional o en determinados grupos étnicos, los PEEG tienen mayor riesgo de desarrollar obesidad y síndrome metabólico.

La Prof.^a Ibáñez y su grupo demostraron que los lactantes con PEEG ganan más masa magra en comparación con los de BPEG y tienen mayor sensibilidad a la insulina.

Existe relación entre la composición corporal y el perfil endocrino-metabólico. Hay estudios que muestran que no solo la restricción de crecimiento intrauterino, sino también la secuencia de BPEG seguida del crecimiento recuperador (**catch-up**), confieren mayor riesgo de desarrollar adiposidad visceral y resistencia a la insulina precoces, junto a niveles bajos de marcadores de salud cardiovascular. En niños de 5 años que tuvieron BPEG, han encontrado marcadores que señalan disfunción cardiaca, pero no se sabe si estas alteraciones aparecen antes ni si se pueden detectar también en niños que tuvieron PEEG.

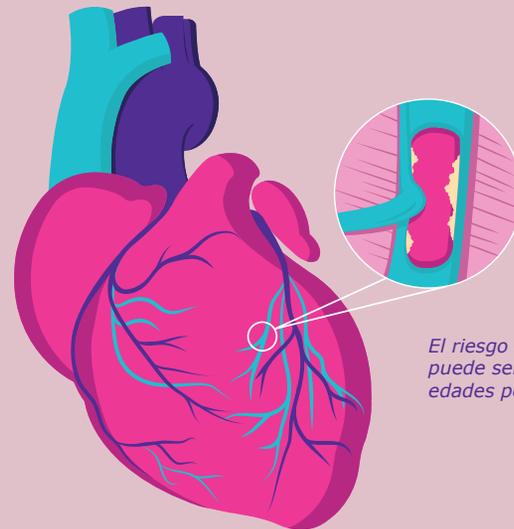
Por estas razones, el equipo de la Prof.^a Ibáñez propuso un estudio para **conocer de forma global e interdisciplinar cómo influye el peso al nacer en el riesgo cardiovascular en edades tempranas**. Esta estrategia permitirá detectar en edades tempranas aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar alteraciones asociadas al BPEG y al PEEG.

Implicación científica

Los resultados de este proyecto, aún preliminares, sugieren que los individuos con BPEG presentan una alteración de los marcadores cardiovasculares y los relacionados con la resistencia a la insulina y una disfunción cardiaca en los primeros dos años de vida. Estas alteraciones pueden incrementarse si se acompañan de un *catch-up* más intenso.

En la práctica clínica, este estudio sugiere que **el cuidado de los niños con BPEG debería incluir la prevención del *catch-up* exagerado durante los primeros meses de vida, calculando el aporte calórico necesario para un óptimo crecimiento, evitando así problemas ulteriores.**

A día de hoy, no se han identificado marcadores que permiten detectar en edad pediátrica a pacientes asintomáticos susceptibles de desarrollar síndrome metabólico y subsiguiente patología cardiovascular.



El riesgo cardiovascular puede ser detectado en edades pediátricas.

2015



Prof. Luis Antonio Castaño González

AYUDA A LA INVESTIGACIÓN CONCEDIDA AL GRUPO DE INVESTIGACIÓN DIRIGIDO POR EL **PROF. LUIS ANTONIO CASTAÑO GONZÁLEZ** DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO CRUCES (BARAKALDO)

Caracterización clínica y molecular de los tumores hipofisarios en niños y adolescentes

El Prof. Luis Antonio Castaño González, doctorado en Medicina y Cirugía por la Universidad del País Vasco (1991), adquirió su plaza de Profesor Titular en la Universidad del País Vasco en el Departamento de Pediatría en 2001 y actualmente es el Vicedecano de Investigación en la Facultad de Medicina, dirige el Instituto de Investigación Sanitaria "BioCruces". Ha sido Presidente de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica desde 2012 hasta el 2016. A lo largo de su carrera investigadora ha editado más de 178 publicaciones indexadas, 35 libros y capítulos y dirigido 16 tesis doctorales.

Resumen del proyecto

Los tumores hipofisarios son uno de los tumores intracraneales más frecuentes, con una prevalencia de 1/1.000 habitantes. A pesar de ser tumores benignos (adenomas), debido a la disfunción neuroendocrina y a la ocupación de espacio, producen una importante morbilidad y mortalidad. A nivel pediátrico, aunque se desconoce la prevalencia, es una patología rara suponiendo el 3% de los tumores intracraneales en niños.

Presentan unas características clínicas y moleculares singulares: la mayor parte de los adenomas hipofisarios son esporádicos y sin historia familiar; sin embargo, los casos familiares y los esporádicos de comienzo precoz (infancia y adolescencia) pueden estar asociados a formas hereditarias y, a menudo, se asocian alteraciones genéticas, siendo la mutación más frecuente la del gen *AIP* y menos frecuentes las alteraciones en *MEN1*, *GNAS*, *CDKN1* y *PRKAR1A*.

Los adenomas son más prevalentes en mujeres que en hombres. Según la sobreproducción hormonal que predomine en el tumor, pueden ser somatotropinomas, prolactinomas, tumores secretores, multisecretores o no funcionantes. Los prolactinomas o los somatotropinomas son los tumores más frecuentes y las formas no secretoras suelen ser clínicamente más agresivas. Por su tamaño, se denominan microadenomas (<10 mm de diámetro) o macroadenomas (>10 mm).

Se ha observado que el 25% de los adenomas hipofisarios aislados familiares (FIPA) –la mayoría de ellos de comienzo en la infancia o adolescencia– se asocian con mutaciones en el gen *AIP*. Además, se han detectado mutaciones en el gen *AIP* en el 20% de los niños con adenomas hipofisarios aislados (sin antecedentes personales) y en el 11% de los macroadenomas en menores de los 40 años.

El *AIP* es un gen supresor de tumores, aunque su mecanismo de acción exacto no está claro. Por esta razón, los adenomas con mutaciones en el gen *AIP* son, a menudo, clínicamente más agresivos (macroadenomas) y con una evolución tórpida (resistentes a tratamiento farmacológico y necesidad de cirugía de repetición). En este sentido, es importante un diagnóstico temprano y un estudio genético de las formas hereditarias de cara a instaurar un tratamiento eficaz en función de las características genéticas, y consecuentemente clínicas.

El tratamiento de los adenomas hipofisarios es multidisciplinar e incluye neurocirugía, radioterapia y tratamiento farmacológico. Cuanto antes se diagnostique (menor tamaño) mayores posibilidades de curación habrá. Un **diagnóstico clínico temprano y un estudio genético adecuado, permitirían instaurar un procedimiento terapéutico eficaz e individual en función de las características genóticas y fenotípicas.**

Es necesaria la caracterización de las alteraciones de los diferentes genes responsables en los adenomas hipofisarios y conocer la relación con características clínicas, no solo para comprender los mecanismos que originan esta patología sino, sobre todo, para definir un diagnóstico precoz que facilite un tratamiento más eficaz y, permitiendo un consejo genético adecuado, prevenir la aparición de la enfermedad.

Con este proyecto, el Prof. Castaño y su equipo estudiaron la caracterización de los tumores hipofisarios que aparecen en la infancia y la adolescencia con el fin de **establecer unos criterios clínicos de actuación.**

El objetivo fue la **caracterización clínica y molecular de pacientes pediátricos con adenomas hipofisarios (genes *AIP*, *MEN1*, *GNAS*, etc.) y el establecimiento de la base para un registro de tumores hipofisarios en niños y adolescentes en España.**

Implicación científica

Los resultados de esta investigación son de gran relevancia y actualidad pues permitirán incorporar una tecnología de última generación al Sistema Nacional de Salud que facilitará su aplicación en la asistencia clínica la mejora del desarrollo de estudios genéticos.

Además, se asentarán los cimientos para establecer un **registro de tumores hipofisarios en niños y adolescentes en España**, en colaboración con la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica.

Los avances en la investigación de esta enfermedad permitirán conocer mejor el origen y los mecanismos patológicos, para lograr un mejor diagnóstico y seguimiento de los pacientes, con el consecuente beneficio para los mismos.



Localización de un adenoma hipofisario. Un tumor de hipófisis es un crecimiento anormal de células en los tejidos de la hipófisis.

2016

AYUDA A LA INVESTIGACIÓN CONCEDIDA AL GRUPO DE ESTUDIO NAVARRO DE LA OBESIDAD INFANTIL (GENOI) DIRIGIDO POR LA **PROF.^a CRISTINA AZCONA SAN JULIÁN**

Impacto de una intervención integral sobre el riesgo cardiometabólico en niños con obesidad central: estudio de marcadores genéticos y epigenéticos

La Prof.^a Cristina Azcona San Julián obtuvo su doctorado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Navarra (1995) y es especialista en Pediatría por la Clínica Universidad de Navarra. Es Consultor y Profesora Titular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra desde 1990, ha dirigido 5 tesis doctorales, publicado 48 artículos en revistas nacionales y escrito 8 capítulos de libros.



Prof.^a Cristina Azcona San Julián

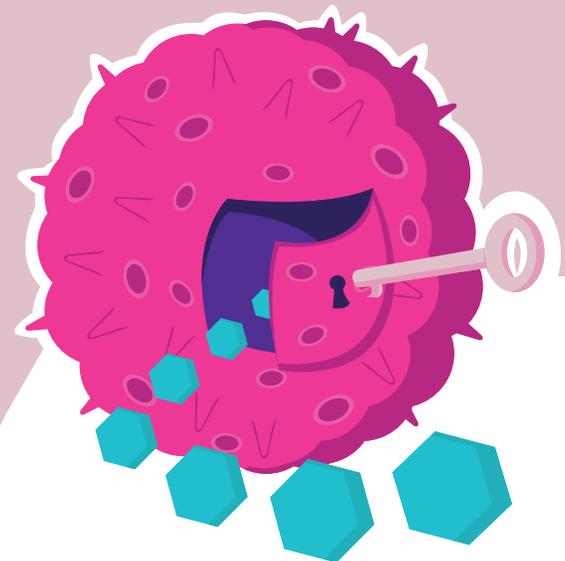
Resumen del proyecto

La obesidad central hace referencia a la grasa localizada en el perímetro de la cintura y se correlaciona con la grasa intraabdominal. Esta obesidad se debe a que el tejido adiposo intraabdominal es metabólicamente más activo que el periférico. La liberación de ciertas moléculas, ácidos grasos y citoquinas, causan alteraciones en el metabolismo de los lípidos y de los hidratos de carbono, lo que facilita la **resistencia insulínica**.

Los niños españoles tienen una alta prevalencia de obesidad central y con ella aumenta el riesgo de **síndrome metabólico** (SM). Esto representa un serio problema de salud en la infancia y, posteriormente, en la etapa adulta.

El SM se caracteriza por la presencia de factores de riesgo cardiovascular, como resistencia a la insulina, hipertensión, dislipidemia y la citada obesidad central. Se ha propuesto que **la insulinoresistencia pueda ser el factor primordial que ocasione otras alteraciones metabólicas**.

Es urgente diseñar métodos para identificar de forma temprana a las personas con mayor riesgo de contraer esta enfermedad y poder así prevenirla desde la infancia.



La insulina es la llave que permite a la glucosa entrar en las células. En la resistencia a insulina a los tejidos les cuesta captar la glucosa.

De acuerdo con la evidencia, la mejor estrategia para luchar contra la obesidad y prevenir las complicaciones asociadas se basa en programas intensivos de modificación del estilo de vida que incluyan orientaciones sobre la dieta y la actividad física. Estas intervenciones requieren equipos multidisciplinares con apoyo psicológico y terapia conductual, siendo imprescindible el apoyo familiar.

El grupo de investigación liderado por la Prof.^a Azcona ha desarrollado **intervenciones dirigidas a la pérdida de peso en niños y en adolescentes**. Estos programas consiguen reducir de forma significativa los factores de riesgo cardiovascular.

En relación con la prevención del SM, este equipo sostiene que **la combinación de una dieta de tipo mediterráneo junto con la intensificación del ejercicio físico** puede ser la estrategia más adecuada para reducir la resistencia a la insulina en niños con obesidad central.

Asimismo, diversos estudios han señalado que los niveles altos de actividad física reducen el riesgo de diabetes, mientras que los comportamientos sedentarios lo aumentan. En población infantil, numerosos estudios describen que el ejercicio aeróbico y de fuerza mejora la sensibilidad a la insulina, indicando un posible papel efectivo de la terapia dirigida a la insulinoresistencia.

Otros hábitos cotidianos, como el patrón de sueño, pueden estar en relación con el desarrollo de obesidad y de resistencia a la insulina. Algunos estudios han anotado una asociación entre un sueño de menor duración y la obesidad.

Por otro lado, hay evidencia de que estos factores del estilo de vida interactúan con otros genéticos y/o **epigenéticos** que modulan la susceptibilidad individual al desarrollo y progresión de la obesidad y diabetes. Este grupo ha estudiado **las interacciones entre los factores genéticos y el estilo de vida sobre el desarrollo de obesidad y la resistencia insulínica**. Resulta de extraordinario interés que la investigación de las interacciones genes-dieta/actividad física se realicen en el seno de estudios de intervención.

Así, el diseño de este estudio "**Intervención GENOI**" (IGENOI) presenta ventajas adicionales ya que permite evaluar el efecto de los marcadores genéticos y epigenéticos de resistencia insulínica en niños con obesidad central sometidos a una intervención integral (dieta mediterránea más actividad física) de dos años de duración.

La hipótesis de trabajo, para la Prof.^a Azcona y sus colaboradores, es que **una intervención intensiva sobre el estilo de vida que posibilite la pérdida de peso y proteja frente a la resistencia insulínica es una aproximación sostenible y que los cambios en estilos de vida alcanzados ejercerán un efecto beneficioso sobre el riesgo cardiovascular**. Además, el conocimiento de **nuevos marcadores moleculares permitirá adaptar mejor al genotipo y epigenotipo de los sujetos las recomendaciones sobre dieta y ejercicio físico**.

La presente propuesta pretende proporcionar las evidencias necesarias para poder efectuar recomendaciones de salud en población infante-juvenil para atajar el exceso de morbilidad que conlleva la resistencia insulínica.

Implicación científica

Con esta investigación se espera obtener una **mejoría estadísticamente significativa en la composición corporal de los niños**, consiguiendo una disminución de la masa grasa y un mantenimiento o aumento de la masa muscular. Además, se pretende obtener marcadores genéticos y epigenéticos de riesgo de diabetes con el fin de insistir en una mayor prevención de esta enfermedad.

ENTREVISTAS

La Investigación en Endocrinología. **Retos para el siglo XXI**



¿Cómo ve la investigación en Endocrinología actualmente en España?



Prof. Manuel Arturo Pombo Arias

La Endocrinología y, en nuestro caso, la Endocrinología Pediátrica ha tenido siempre como objetivo la investigación de la patología, sus bases fisiológicas, moleculares y, por supuesto, la búsqueda de alternativas terapéuticas para mejorar la salud de los pacientes.

La investigación en Endocrinología realizada en España ha sido puntera tanto a nivel nacional como internacional, con importantes aportaciones en el campo del crecimiento y del metabolismo energético. Los grupos de investigación -en muchos casos grupos colaborativos básico-clínicos: endocrinología de adultos-endocrinología pediátrica- han logrado consolidar su trabajo y líneas de investigación.

“

La investigación en Endocrinología realizada en España ha sido puntera tanto a nivel nacional como internacional, con importantes aportaciones en el campo del crecimiento y del metabolismo energético

”

No obstante, la crisis económica de los últimos años, como ya es conocido, ha afectado de manera importante en nuestro país la inversión económica en investigación y desarrollo (I+D) con consecuencias desfavorables en nuestra área de estudio. Así y todo, el trabajo de gestión de los grupos y la búsqueda de recursos se ha intensificado para encontrar financiación nacional y también en agencias internacionales. La estabilidad de los científicos en los grupos es compleja y redundante negativamente en los resultados y desarrollo de líneas de investigación a largo plazo. La tendencia actual, creemos, es la de grupos colaborativos, nacionales e internacionales.



Prof.ª Lourdes Ibáñez Toda

La investigación en España –y no sólo en Endocrinología- ha sufrido una transformación radical en los últimos 20 años. Muchos hospitales han pasado de ser puramente asistenciales (y, por tanto, sin dedicación a la investigación) a ser hospitales universitarios, donde la investigación es un requisito esencial. A pesar de eso, las infraestructuras y los organismos directivos no están del todo preparados –o concienciados- para asumir y potenciar este requisito básico, y todavía el ser investigador es una profesión heroica que requiere trabajar en el tiempo libre, fuera del horario hospitalario. Las generaciones actuales no siempre están dispuestas a realizar este sacrificio por lo que, al menos, en Endocrinología **no es fácil encontrar investigadores vocacionales.**



Prof. Ramón Cañete Estrada

La Endocrinología Pediátrica a falta de un reconocimiento oficial de especialidad dentro de la troncalidad de la Pediatría se realiza tanto en la actividad profesional asistente, como en la docente y la investigadora, especialmente en los hospitales universitarios de tercer nivel de forma independiente.

Lo que acontece en la investigación se desarrolla de forma exponencial y son múltiples las aportaciones avaladas por los diferentes congresos, simposios y reuniones, especialmente en los de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica y la European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) aunque también existen otras sociedades específicas de las diferentes patologías endocrinológicas y que además son refrendadas por múltiples publicaciones en revistas de elevado factor de impacto. Asimismo se han constituido diferentes redes temáticas RETIC o CIBER que son financiadas por el Instituto Carlos III de Madrid. Se podría mencionar entre otras la Red SAMID a la que he pertenecido recientemente o el CIBERobn en el que estoy inmerso en la actualidad.

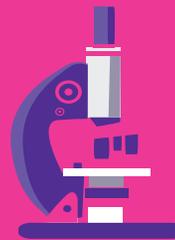
En los últimos años, con la recesión económica ha habido recortes importantes para los proyectos de investigación del FIS o Autonómicos, lo que en cierta medida ha mermado las posibilidades investigadoras, por ello **se precisa “mecenas” de instituciones privadas, en este caso la Fundación Merck Salud.**

Haciendo una pequeña crítica, observo que no muchos endocrinólogos jóvenes, con honorables excepciones, se unen a esta tendencia investigadora que ha precedido a la actualidad. Tal vez la excesiva cantidad de guardias y una cierta acción funcionarial sean responsables.



La investigación experimental en Endocrinología ha sido una tradición en España. Además, hoy en día estamos evolucionando a una investigación más traslacional, con aplicación directa al paciente. Este avance en la investigación clínica, está permitiendo una medicina más personalizada.

Prof. Luis Antonio Castaño González





¿Cuáles serían las tendencias actuales en investigación?

En cuanto a las líneas de investigación, el **encontrar las bases etiopatogénicas de las enfermedades** sigue siendo prioritario. En este campo, la **genética es preponderante**, máxime con el desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas cada vez más accesibles para su realización, aunque no exentas de dificultad para la interpretación de resultados. La **epigenética, la intervención del ambiente en el desarrollo de la patología endocrina** consideramos **es un tema fundamental de investigación**, como también lo es **la obesidad y los trastornos metabólicos, especialmente la diabetes** y, por supuesto, **el estudio de las enfermedades raras con trastornos endocrinos**.

Entender la etiopatogenia de la enfermedad es el camino para tratarla y, sin duda, el gran reto del futuro es la búsqueda de alternativas terapéuticas nuevas y más eficaces.

Prof. Manuel Arturo Pombo Arias

Las tendencias actuales en investigación han incorporado un sinfín de **nuevos conceptos y metodologías**; por ejemplo la **epigenética o el microbioma**, por mencionar un par de ellas. Las metodologías que desarrollan estos nuevos conceptos se actualizan con tanta rapidez que a veces se hace complicada la finalización de un proyecto de investigación porque requiere un cambio constante de metodología, e incluso de paradigma. Los estudios realizados con estas nuevas metodologías precisan en general grupos amplios de pacientes y son mayoritariamente poblacionales y transversales. Son interesantes para determinar grupos de riesgo de padecer determinadas enfermedades y esclarecer los mecanismos subyacentes.

Por otro lado, existe una tendencia al alza de los estudios de investigación puramente básicos y los realizados en animales de experimentación. Estos estudios permiten esclarecer mecanismos fisiopatológicos y experimentar nuevas terapéuticas y combinaciones de fármacos, por lo que son de gran utilidad en función de su aplicabilidad en humanos.

No hay que olvidar que los estudios clínicos longitudinales siguen –y seguirán– siendo prioritarios para el estudio de determinadas patologías, por ejemplo, las que tienen su inicio en la vida fetal y pueden manifestarse en la infancia o incluso en la edad adulta, como es el caso de las alteraciones endocrino-metabólicas asociadas al bajo peso al nacer.

En resumen, la tendencia es hacia una investigación más compleja, pero que permitirá avanzar en la prevención y tratamiento precoz de determinadas patologías, mediante la detección precoz de los individuos de riesgo.

Prof.ª Lourdes Ibáñez Toda



La tendencia es hacia una investigación más compleja que permitirá avanzar en la prevención y tratamiento precoz de determinadas patologías, mediante la detección precoz de los individuos de riesgo



En cuanto a las tendencias en investigación *No hay cuestiones agotadas, sino hombres agotados de las cuestiones* (Santiago Ramón y Cajal). Con esta frase de nuestro premio Nobel quiero indicar que todos los campos de la endocrinología son susceptibles de ampliar su conocimiento e investigación.

Se podría resumir que **las áreas que atraen más son la patología endocrinológica y metabólica del recién nacido, el crecimiento prenatal y postnatal normal y patológico y el cribado neonatal que permiten conocer de forma precoz muchas morbilidades** apoyado especialmente en la Espectrometría de Masas Tándem (MS/MS).

El **crecimiento normal y patológico**, incluido el diagnóstico controvertido del déficit de hormona de crecimiento idiopático o el recién nacido pequeño para la edad gestacional, entre otros.

La **pubertad normal y patológica**, comenzando a entenderse las bases moleculares de la pubertad precoz central, de la pubertad precoz periférica y de algún tipo de retrasos puberales.

La **obesidad infantil**, auténtica epidemia actual, con la comprensión de las bases genéticas de la obesidad, sindrómica, monogénica o poligénica.

Los **trastornos de la alimentación**, en sus diferentes formas de anorexia nerviosa y bulimia nerviosa.

Los **procesos oncológicos sólidos** en glándulas endocrinológicas tales como: adenomas hipofisarios, tumores hipotálamo-hipofisarios, craneofaringiomas, tumores centrales, carcinomas tiroideos, tumores ováricos y testiculares, tumores de las glándulas suprarrenales (corticosuprarrenalomas y feocromocitomas). También las afecciones hematológicas con repercusión endocrinológica.

La **genética**, factores de transcripción y proteínas que en un futuro próximo conducirán al descubrimiento de nuevas enfermedades, al conocimiento de algunas ya existentes y a la posibilidad de generar nuevas dianas terapéuticas.

La **diabetes mellitus tipo 1, de base autoinmune** en la mayoría de los casos, las **diabetes monogénicas, tipo MODY, la diabetes neonatal transitoria o permanente**, el descubrimiento de **nuevas insulinas, bombas de perfusión** y asimismo la curación total de la diabetes.

La **diabetes mellitus tipo 2**, cuyo aumento exponencial en la pubertad también atrae la investigación actual.

Las **enfermedades por autoinmunidad**, tales como el hipotiroidismo o la enfermedad de Addison, son también un campo de acción y futuro de investigación.

Hay que incluir además la **patología ovárica**, especialmente el síndrome de ovario poliquístico o las alteraciones del metabolismo calcio/fósforo.



Prof. Ramón Cañete Estrada

Es importante la caracterización de factores ambientales y estilos de vida que influyen en el desarrollo de los trastornos endocrinos, y es fundamental la definición de la historia natural de las alteraciones, y que todo ello permita un diagnóstico precoz y, si es posible, su prevención. El diseño de nuevos tratamientos eficaces y con menos efectos secundarios es otro aspecto importante a tener en cuenta.

Un porcentaje elevado de los trastornos endocrinológicos corresponden a enfermedades poco frecuentes, por lo que es importante el planteamiento de su estudio en grupos de trabajo multicéntricos y multidisciplinares. Por otro lado, también es importante la realización de ensayos clínicos en fases precoces y de carácter multicéntrico.

Para el avance de la investigación clínica es fundamental disponer de registros, si es posible prospectivos, de pacientes y sus familiares, con parámetros clínicos, diagnósticos y terapéuticos.

“

Para el avance de la investigación clínica es fundamental disponer de registros

”



Prof. Luis Antonio Castaño González



¿Qué requisitos debería reunir un equipo de investigación en los tiempos actuales?

El trabajo debe realizarse en **equipos multidisciplinarios** con personal especializado y **altamente cualificado** en aspectos clínicos y básicos. El presente y el futuro debería estar basado en unidades de medicina traslacional, donde los hallazgos en investigación puedan ser trasladados con mayor celeridad al paciente.

Consideramos que solo de esta manera se puede realizar una adecuada evaluación clínica que favorezca la confirmación diagnóstica de las entidades estudiadas, encontrar relaciones genotipo fenotipo, ampliar el conocimiento de diferentes patologías, abriendo nuevas vías de investigación para su comprensión e, incluso, para el diseño de estrategias terapéuticas en el futuro y desarrollo de nuevos medicamentos.

Prof. Manuel Arturo Pombo Arias



Las tendencias actuales en investigación exigen que los **equipos sean multidisciplinarios**. Aunque la investigación clínica pura y dura sigue siendo necesaria y de gran interés, en la actualidad es casi obligatorio complementarla con datos específicos que requieren la colaboración de otros profesionales, por ejemplo biólogos, epidemiólogos o bioinformáticos. Es la fórmula más adecuada para que la investigación sea realmente puntera y de actualidad. Y tiene la ventaja de que se aprenden muchas cosas nuevas de otros profesionales, y se pueden ver los datos desde muchas perspectivas. Sin olvidar que las colaboraciones con otros equipos de investigación, nacionales o internacionales también enriquecen y amplían horizontes, permiten realizar estudios más ambiciosos, y difundirlos en foros más amplios, lo que revierte de manera positiva en el grupo.

Prof.ª Lourdes Ibáñez Toda



La multidisciplinariedad es un factor importante y predominante. Se ha pasado del macro al microcosmos del niño, por lo que los equipos además de estar integrados por clínicos endocrinólogos pediátricos, que pueden ser de diferentes hospitales españoles y/o extranjeros, deben constituirse además por bioquímicos, genetistas, especialistas en técnicas de imagen, biólogos conocedores de la biología molecular, manipuladores de animales (para investigación experimental) y otras especialidades consustanciales con un proyecto específico, sirvan de ejemplos epidemiólogos, estadísticos, matemáticos, citólogos, psicólogos, diplomados en enfermería, médicos pediatras de Atención Primaria... Todos ellos dirigidos y coordinados por un jefe de equipo que no tiene por qué ser siempre el director de cada proyecto.

Actualmente en Andalucía, se han desarrollado una serie de Institutos de Investigación dependientes del Servicio Andaluz de Salud y la Universidad, en los que el Endocrinólogo Clínico pueden encontrar gran apoyo en estos aspectos y en los que además con estos especialistas se crea un "feedback" con importantes resultados. Estos centros están dotados de laboratorios específicos dedicados a la investigación y maquinaria concreta que por si solos no serían productivos ni funcional ni económicamente para un único equipo. En mi ciudad tenemos actualmente el Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC).



Prof. Ramón Cañete Estrada

“

La multidisciplinariedad es un factor importante y predominante

”

Los equipos de investigación deben ser multidisciplinares con una relación intensa entre el profesional clínico y el científico más experimental de áreas diversas (bioquímicos, químicos, ingenieros, matemáticos, etc.). Asimismo, es importante establecer alianzas con otras áreas especialistas, como la cirugía, genética, inmunología o imagenología.

Las alianzas con la industria farmacéutica y con otras empresas de biotecnología, de nutrición o con centros tecnológicos, también son fundamentales.

Un equipo de investigación en enfermedades endocrinas poco frecuentes, debe desarrollar una red de colaboración con otros endocrinólogos/pediatras endocrinos que permita disponer de datos para su estudio.

Por último, es importante disponer de modelos animales y/o celulares, que posibiliten testar nuevas estrategias terapéuticas.



Prof. Luis Antonio Castaño González

“

Es importante establecer alianzas con otras áreas de especialistas

”



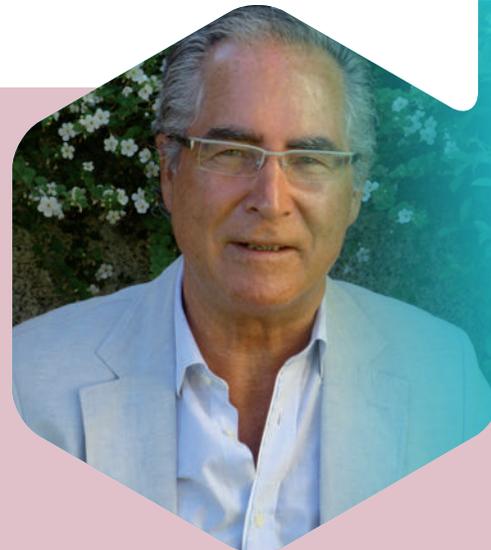
¿Cuáles son los retos a los que se enfrenta el endocrino del s. XXI?

La Endocrinología y la Endocrinología Pediátrica tienen en el siglo XXI muchas vías que explorar todavía, constituyendo un estímulo constante para el estudio y la investigación.

Los retos son múltiples, el primero aprender a trabajar en equipos multidisciplinares en los que el objetivo sea la medicina traslacional, que permita aportar al paciente un diagnóstico preciso, la posibilidad de un tratamiento eficaz y un adecuado consejo genético. Todo ello sin perder la relación humana con el paciente. Será complicado en una sociedad "muy técnica" mantener la filosofía fundamental del acto médico que implica la relación médico-paciente.

El desarrollo de nuevas vías de comunicación también cambiará la forma de enfrentar el acto médico. El paciente tiene un amplio acceso a la información y la gestión de la consulta médica posiblemente cambie con el desarrollo de las redes sociales y programas específicos informáticos para el control y cumplimiento de los tratamientos a distancia, por ejemplo.

Ya desde el punto de vista diagnóstico y en el área en la que hemos estado trabajando, hemos mostrado como los avances en genética molecular no solo han permitido abrir nuevas líneas de investigación con el objetivo de investigar la etiopatogenia del hipocrecimiento sino, que tal como hemos demostrado, han posibilitado confirmar genéticamente una sospecha diagnóstica al final de un largo proceso exploratorio, partiendo de la caracterización del fenotipo hacia el genotipo. En el futuro y con las grandes posibilidades que ofrecen las nuevas tecnologías de secuenciación masiva o NGS (*Next Generation Sequencing*) es posible que se invierta el proceso diagnóstico y que en lugar de realizar un estudio genético al final de un proceso diagnóstico clínico, bioquímico y radiológico como paso confirmatorio, se realice en primer lugar el estudio genético simultáneo de todos los genes asociados con retraso de



Prof. Manuel Arturo Pombo Arias

crecimiento en cualquiera de sus vías y se compruebe a cuál de los genotipos detectados corresponde el fenotipo del paciente.

El mayor reto será la denominada medicina personalizada. Es un camino complejo pero el futuro es éste. Aunque si lo pensamos bien el mayor de los retos, seguramente inalcanzable, sería que los beneficios de los avances diagnósticos y terapéuticos abarcaran a la población mundial. Lamentablemente el presente y futuro inmediato tiene retos en endocrinología, que ya deberían estar superados, y que están relacionados con la medicina preventiva como el hipotiroidismo congénito, el bocio, la diabetes y la obesidad, entre otros.

Tampoco podemos olvidar la influencia que el ser humano tiene en el planeta, no siempre positiva, donde los disruptores endocrinos serán un elemento relevante en el análisis de la patología endocrina.



“

El primer gran reto es el reconocimiento de la Endocrinología Pediátrica como subespecialidad de la Pediatría

”

El endocrino del s. XXI tendrá que aprender a convivir con nuevas metodologías, y con una forma distinta de investigar y de ejercer. Por ejemplo, las nuevas técnicas en genética, como los estudios hlogenómicos de asociación [*Genome Wide Association Studies (GWAS)*], o la secuenciación del exoma, con el tiempo van a convertirse en casi rutinarias en la práctica clínica. Del mismo modo, se utilizarán combinaciones de variables bioquímicas y genéticas para la detección de personas de riesgo para determinadas enfermedades, y se aplicarán estrategias terapéuticas. Esto obliga a un reciclaje constante, y a la incorporación de personal nuevo y capaz de desarrollar estas nuevas técnicas. De todos modos, la investigación clínica con aplicabilidad en humanos sigue siendo imprescindible para el avance de la investigación, sobre todo si los que la realizan son capaces de mantener la capacidad de razonar detenidamente cuál debe ser el siguiente paso a realizar basándose en la secuencia de los hechos. A pesar de los nuevos avances, esta capacidad aún no puede ser totalmente asumida por la tecnología.

Prof.ª Lourdes Ibáñez Toda

El primer gran reto es el reconocimiento de la Endocrinología Pediátrica como subespecialidad de la Pediatría, lo que contribuirá a la mejor formación de los residentes con programas específicos de formación asistencial, docente e investigadora y la repercusión sobre la mejor asistencia a los pacientes con patología endocrinológica. Es posible que ello se consiga con moderada prontitud.

Contemplo, a modo de denuncia, que algunos endocrinos pediátricos sólo ejercen la asistencia, mientras que otros desplazan o descuidan ésta, sustituyéndola por la investigación. Las administraciones deberían contemplar un equilibrio entre asistencia, docencia e investigación dedicando determinadas horas a cada una de ellas, como sucede en multitud de hospitales extranjeros, lo que produce pingües beneficios.

Prof. Ramón Cañete Estrada



Disponibilidad de Centros de Referencia (nacionales o centros CSUR e internacionales, p. ej., el Endo-ERN), tanto para los trastornos endocrinológicos del adulto, como de la endocrinología pediátrica, especialmente dirigidos a la atención de trastornos endocrinos poco frecuentes y/o a alteraciones complejas y que requieran un equipo multidisciplinar.

La Endocrinología, como todas las áreas de la medicina, está sufriendo un avance muy acelerado, que requiere, por una parte una especialización en las distintas áreas, fundamentalmente en centros de referencia y, por otra parte, la incorporación de nuevas tecnologías diagnósticas y terapéuticas. Todo ello exige una formación continua.

Algunas áreas de conocimiento transversales, como la genética o la imagen están siendo claves en el aspecto diagnóstico, pero también en el área terapéutica con las nuevas y futuras estrategias moleculares en enfermedades genéticas (p. ej., tecnología CRISPR/Casp9) y los nuevos radiofármacos.

Es fundamental la internacionalización del conocimiento y, por otro lado, la integración de la asistencia endocrinológica entre el especialista con la asistencia primaria en enfermedades endocrinas más prevalentes.

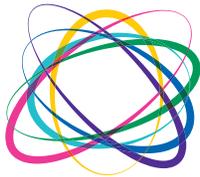
Son importantes la formación de equipos (pediatra endocrino/endocrinólogo) que aseguren la transición en la atención de los problemas crónicos, desde la infancia a la edad adulta.

Avances en algunas áreas, como la genética o imagenología, nos están haciendo plantear cambios en la perspectiva de la atención a los problemas clínicos y del estudio de portadores, dirigiendo nuestra acción a la prevención y al diagnóstico precoz, con especial interés en las poblaciones más jóvenes.

La relación con las asociaciones de personas afectas o de sus familias debe de ser un aspecto a desarrollar de cara a lograr una atención más integral.

Prof. Luis Antonio Castaño González





Fundación
Merck
Salud

Avalado por:



Sociedad
Española de
Endocrinología
Pediátrica

Con la colaboración de:

MERCK