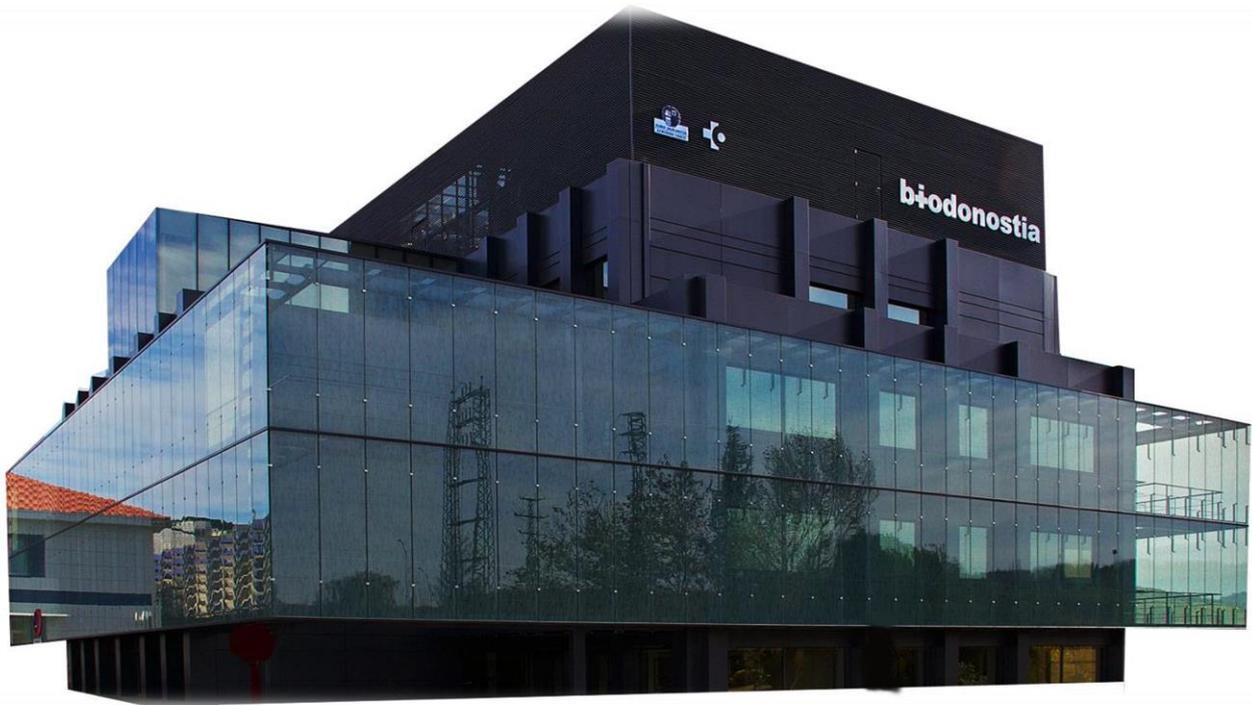


biodonostia

osasun ikerketa institutua
instituto de investigación sanitaria



Memoria Científica Área Transversal de Envejecimiento 2018

Pº Dr. Beguiristain, s/n
20014 Donostia-San Sebastián
T +34 943 00 60 12 · F +34 943 00 62 50
direccion@biodonostia.org
www.biodonostia.org

ÍNDICE GENERAL

1. Introducción: Origen de la Estrategia	1
2. Antecedentes Sociales y Científicos.....	2
3. Objetivos.....	5
4. Resumen Ejecutivo Anualidad 2018.....	6
5. Resultados: Publicaciones	12

1. INTRODUCCIÓN: ORIGEN DE LA ESTRATEGIA

El envejecimiento saludable supone un reto socioeconómico de primera magnitud en sociedades avanzadas, en las que la población envejecida aumenta constantemente, lo que genera desequilibrios importantes en la atención sanitaria y en la sostenibilidad del sistema universal de cobertura sanitaria. Así, el Eustat, en su documento "Proyecciones de población de Gipuzkoa 1995-2020", prevé un censo poblacional global gravemente desequilibrado, ya que será mucho menor en la base de la pirámide, mientras que el grupo de mayor edad (>65) experimentará un notable crecimiento, alcanzando un peso relativo en el conjunto de la población del 24% en 2020.

Consciente de esta realidad, el IIS Biodonostia propuso en el año 2013 una estrategia de I+D+i centrada en envejecimiento, que se designó con el acrónimo IKAGURE-BD, en la que se incorporan los distintos actores de su entorno que trabajan en el ámbito de la Salud. Para ello, se estimuló desde la propia Dirección Científica el debate entre los distintos actores centrados en la investigación en envejecimiento del entorno e impulsó la interacción de los diferentes Grupos del IIS Biodonostia, ya que prácticamente a todos ellos les atraviesa de forma horizontal el estudio del envejecimiento.

Por todo ello, y en línea con la coyuntura económica de la época actual, se priorizó la realización de estudios para los que existía experiencia previa/*know-how* en el marco del Instituto, financiación competitiva o estimación razonable de su consecución en las distintas convocatorias, y se implementó una filosofía de aprovechamiento de estudios preexistentes de cohortes y de casos y controles para conseguir la máxima eficiencia en la asignación de recursos. Este documento resume los avances realizados durante el año 2018.

2. ANTECEDENTES SOCIALES Y CIENTÍFICOS

Envejecer es un proceso universal, intrínseco, heterogéneo y deletéreo ya que conduce a una reducción de la competencia funcional y es, además, irreversible. El envejecimiento se acompaña de una serie de cambios fisiológicos que llevan a una pérdida progresiva de adaptación a las demandas del medio y a un aumento de la vulnerabilidad. Esta progresión conduce con frecuencia a una situación de fragilidad caracterizada por la disminución progresiva de la capacidad de reserva y adaptación, que puede progresar a la discapacidad y la dependencia, a la hospitalización temporal, el empleo intensivo de recursos sanitarios, la institucionalización prolongada y a la muerte. Este envejecimiento poblacional viene acompañado de un progresivo aumento de la morbilidad asociada a procesos crónicos y degenerativos frecuentemente incapacitantes.

El proceso de envejecimiento es una cuestión de la mayor relevancia en los países desarrollados, y afecta de manera muy significativa al conjunto de la población. El número de personas con 60 años o más en todo el mundo se ha duplicado desde 1980, y se prevé que alcance los 2.000 millones de aquí a 2050. En Europa, se estima que la población mayor de 65 años superará el 30% de la población total para el año 2050. España presentaba un índice de envejecimiento medio de 108,34 en 2012, que alcanzaba valores del 134,78 o 133,44 en algunas comunidades autónomas como Aragón y País Vasco, respectivamente (www.ine.es consultado el 26/06/13). En nuestra comunidad confluyen, por un lado, una muy elevada esperanza de vida (74 años para los hombres y 82 para las mujeres) con los menores índices de fecundidad de Europa (índice de fecundidad de 0,9 hijos por mujer). Todos los escenarios demográficos de futuro, incluso los más optimistas, muestran la modificación de la estructura de edades que se está produciendo en la población vasca. De hecho, si en 1995 los mayores de 65 años representaban un 15% de la población, en el año 2025 dicho porcentaje rondará el 25% y en 2050 superará, en las hipótesis más favorables, el 35%.

Estos datos demuestran que el envejecimiento de la población puede considerarse un éxito de las políticas de salud pública y el desarrollo socioeconómico. Sin embargo, también constituye un reto para la sociedad, que debe adaptarse al mismo para mantener al máximo la salud y la capacidad funcional de las personas mayores, así como su participación social y su seguridad, sin poner en riesgo el equilibrio socio-económico-sanitario de los Sistemas Nacionales de Salud. Por todo esto, el desafío al que nuestra sociedad y la ciencia en particular ha de dar respuesta es el del envejecimiento de la población, entendido no como un mero aumento de la longevidad, sino la búsqueda del aumento de la esperanza de vida saludable, es decir, un retraso en la aparición de las patologías asociadas al envejecimiento y de la discapacidad generada por las mismas. Este fenómeno es de tal magnitud que dibuja una nueva realidad y está exigiendo una profunda revisión de los instrumentos y políticas sociales, económicas y científicas.

El envejecimiento es un proceso degenerativo sistémico multifactorial causado tanto por factores intrínsecos como extrínsecos. Es notorio el impacto que los determinantes sociales de la

salud (la educación, el nivel socioeconómico, la situación familiar, las redes sociales, el apoyo social), así como los determinantes intermedios de la misma (factores ambientales y de estilo de vida, como dieta, actividad física, hábitos tóxicos), y los modelos de atención médica y social etc., tienen en el bienestar del individuo, en su modo de envejecer y la aparición de enfermedades asociadas al mismo. De hecho, estos factores afectan desigualmente a la población y la gestión de su impacto requiere de abordajes interinstitucionales y de la inclusión de la salud como objetivo en todas las políticas. En la población mayor también se observan grandes diferencias en salud condicionadas por determinantes sociales. Se registran peores resultados en salud a medida que se desciende en la escala social en toda la población, y existen además grupos de población especialmente vulnerables, en este contexto, que la actual situación económica está agravando.

Además de por factores extrínsecos está claramente descrito que el envejecimiento se produce por factores intrínsecos. Una revisión publicada en la revista *Cell* en el año 2013 identificó los "Hallmarks of Aging", es decir los factores intrínsecos responsables del envejecimiento. En ese trabajo se describieron 4 causas primarias que originan el envejecimiento: (i) la inestabilidad genómica; (ii) el acortamiento de los telómeros; (iii) las alteraciones epigenéticas y (iv) la pérdida de la proteostásis. La inestabilidad genómica se refiere a las mutaciones que se van acumulando en los genes con el tiempo, por causas intrínsecas o extrínsecas. Los telómeros, son estructuras especializadas situadas en los extremos de los cromosomas, protegiéndolos de su degradación, que garantizan la estabilidad cromosómica y su acortamiento compromete la viabilidad celular. Las alteraciones epigenéticas que modifican la regulación del genoma como resultado de la experiencia vital y por último la pérdida de proteostásis debida a la no eliminación de proteínas defectuosas, que al acumularse causan patologías asociadas al envejecimiento. Las respuestas del organismo a las causas desencadenantes del envejecimiento son mecanismos que intentan corregir los daños, pero que se ha observado que, si se cronifican o exacerban, se vuelven dañinos. Es el caso de la senescencia celular que induce a la célula a dejar de dividirse cuando acumula muchos defectos y así previene el cáncer, pero que, si se da en exceso en los tejidos, estos envejecen. También presentan este doble filo otros dos procesos muy presentes en las teorías sobre envejecimiento: el daño oxidativo, relacionado con los radicales libres y los mecanismos derivados del metabolismo. Existe un tercer grupo de indicadores que emerge cuando los daños causados por los dos precedentes no pueden ser compensados. Es el caso del agotamiento de las células madre de los tejidos, que dejan de ejercer su función regeneradora, o de los errores en la comunicación intercelular, que dan lugar por ejemplo a la inflamación, un proceso que cuando ocurre de forma crónica se asocia al cáncer. La elucidación precisa y temporal de las causas moleculares y celulares del envejecimiento es uno de los objetivos centrales de la biología, no sólo por sus implicaciones en la rapidez con que envejecemos, sino por la posibilidad teórica de modular a través de estas vías el rejuvenecimiento celular y tisular.

Se puede concluir que el envejecimiento es un proceso complejo afectado por factores sociales, ambientales en sentido amplio y factores genéticos, moleculares siendo la

combinación de sus efectos la clave para entender el proceso. Por todo esto, desde el IIS Biodonostia se propuso hace ya cinco años investigar el envejecimiento desde un enfoque multidisciplinar que abarque desde el conocimiento de su origen (usando modelos animales, aproximaciones moleculares y métodos de biología computacional) hasta el impacto que distintos determinantes ambientales y de calidad de vida tienen en el envejecimiento saludable en personas de la Comunidad Autónoma Vasca.

3. OBJETIVOS

A nivel global, la Estrategia pretende conseguir el siguiente objetivo general:

Combinar e integrar el conocimiento generado por distintas líneas de investigación para proporcionar de forma eficiente evidencias sobre las características y los determinantes del proceso de envejecimiento con un abordaje multidisciplinar.

Para conseguir este objetivo global, la Estrategia se divide en distintas áreas temáticas, muy interrelacionadas, cuyas líneas maestras son:

1. Caracterización de los determinantes biológicos responsables del envejecimiento, así como avance en la identificación de su sustrato fisiopatológico común.
 - a. Células madre.
 - b. Senescencia.
 - c. Autofagia.
2. Identificación de factores ambientales y biológicos del envejecimiento saludable y que provocan envejecimiento prematuro (modelos de envejecimiento humano).
 - a. Nonagenarios y centenarios.
 - b. Distrofia Miotónica.
 - c. SIDA.
3. Determinantes del envejecimiento activo y saludable y estudio de la fragilidad.
 - a. Fragilidad.
 - b. Promoción del envejecimiento activo y saludable.
4. Carga epidemiológica, social y económica del envejecimiento.
 - a. Evaluación de los modelos de atención sanitaria y sociosanitaria integrada en población mayor.
 - b. Carga epidemiológica y económica de las enfermedades relacionadas con el envejecimiento.

4. RESUMEN EJECUTIVO ANUALIDAD 2018

El año 2018 es un año de celebración de la Estrategia IKAGURE-BD al cumplirse 5 años desde su puesta en marcha. Esta anualidad ha sido de gran avance en la Innovación con el registro de 4 patentes en sus líneas prioritarias (fragilidad, regeneración tisular y células madre) y la consecución de 3 proyectos de Desarrollo Tecnológico en Salud en la Línea de Potenciación de la Investigación en Salud de carácter estratégico de la Convocatoria de Proyectos del Departamento de Salud del Gobierno Vasco, del Departamento de Desarrollo Económico e Infraestructuras del Gobierno Vasco y otro en la convocatoria de Proyectos de Desarrollo Tecnológico en Salud (DTS) del Instituto de Salud Carlos III. Estos hitos confirman que la investigación que se ha llevado a cabo en los primeros años ha sido de gran nivel y está empezando a dar sus frutos en otros ámbitos, como en la innovación y la transferencia.

Después de los primeros años de puesta en marcha, se puede afirmar con satisfacción que la estrategia IKAGURE-BD está bien asentada y consolidada como uno de los pilares de la Investigación e Innovación del Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia (en adelante IIS Biodonostia). Datos que refuerzan esta idea son la publicación de **más de 45 artículos** de investigación y la obtención de financiación competitiva para **más de 10 proyectos** de investigación a lo largo del 2018 en el campo del envejecimiento y enfermedades asociadas, logros que en su conjunto confirman que las distintas áreas temáticas han ido avanzando en el desarrollo de sus objetivos de investigación de manera continua y estable. Se ha seguido prestando especial importancia e interés a la obtención de fondos en convocatorias competitivas y, en éste 2018, se ha conseguido obtener fondos en una cantidad cercana a **1 millón de euros** en el conjunto de los proyectos para los que se ha conseguido financiación. Es importante destacar también los avances realizados en el proyecto europeo “Data-Driven Drug Discovery for Wound Healing (4D-HEALING)” liderado por los Dres. Araúzo-Bravo e Izeta que, en esta anualidad, ha contratado a 3 investigadores y ha generado prometedores resultados preliminares que fundamentan la propuesta. Merece ser destacado también el avance que han tenido las líneas de investigación en fragilidad así como el entendimiento de la biología del envejecimiento que se han postulado como áreas temáticas prioritarias y líderes de la Estrategia. Pasamos a detallar los avances y logros obtenidos en cada área temática a lo largo del año 2018.

En relación al área temática de “**Identificar los determinantes biológicos responsables del envejecimiento: Hallmarks of Aging**”, los investigadores de la Estrategia han seguido produciendo resultados significativos en la línea de investigación del impacto (declive) de la actividad de las células madre con el envejecimiento. En esta línea, destacan la publicación de los trabajos “SOX2 expression diminishes with ageing in several tissues in mice and humans” y “SOX2 haploinsufficiency promotes impaired vision at advanced age” en las revistas *Mech Ageing Dev* and *Gerotarget*, artículos liderados por los Dres. Matheu y Ruiz-Ederra, generados en sus Grupos por investigadores jóvenes especializados en investigación en envejecimiento y que a su vez cuentan con la colaboración de los Grupos de los Dres. Vergara e Izeta. Estos estudios

han dado lugar a las primeras publicaciones que asocian la expresión de SOX2 con el envejecimiento del organismo. SOX2 pertenece a la familia de factores de transcripción SOX y los miembros de esta familia son importantes biomarcadores y reguladores de la actividad de las células madre y están siendo usados por los investigadores del IIS Biodonostia como *readout* de la actividad de las células madre durante el envejecimiento homeostático y patológico. Así, se está estudiando su impacto en el envejecimiento y en enfermedades asociadas al envejecimiento humano, como en el cáncer, donde se han **publicado 4 estudios**, se ha **solicitado 1 patente** y se ha obtenido financiación para **1 proyecto** en la Convocatoria de Proyectos de Desarrollo Tecnológico en Salud del Instituto Salud Carlos III en el año 2018. Estos estudios son sólo la avanzadilla de los trabajos que se están desarrollando dejando envejecer modelos de ratón con ganancia o pérdida de función de los genes SOX y cuyos prometedores resultados han sido presentados por miembros de distintos Grupos del Instituto, como los de los Dres. Izeta, Matheu y Otaegui, en distintos congresos y eventos. Destacan las ponencias invitadas del Dr. Izeta y Laura Yndriago (estudiante predoctoral que está desarrollando el proyecto) describiendo el envejecimiento prematuro de la piel del animal heterocigoto para Sox2 en el *4th Mancunian Skin Club Annual International Workshop "Skin Ageing"* y en el *9th Biennial Congress of the Sociedad Española de Terapia Génica y Celular (SETGyC)* o resultados adicionales con el mismo modelo animal presentados por el Dr. Matheu en distintas comunicaciones ofrecidas dentro de los eventos organizados por el CIBER de fragilidad y envejecimiento saludable (CIBERFES). La relevancia de esta línea de investigación acerca del impacto de células madre en el envejecimiento y en enfermedades relacionadas en la Estrategia se refuerza con la publicación de **11 artículos** en revistas de la calidad de *Cell Stem Cell*, *Trends Mol Med*, *Hepatology*, *Scientific Reports* etc., y la solicitud de la patente a la Oficina Española de Patentes y Marcas (OEPM) "Multipotent precursor cells sourced from cremaster muscle and their use in regenerative medicine" Patente aplicación Española n.º P201830244, por parte del Grupo del Dr. Izeta en colaboración con un Grupo del Servicio Andaluz de Salud (SAS). Otro hito que merece ser destacado en esta área es la obtención de financiación para **el proyecto** "Nutrición, distribución de energía y envejecimiento" y la publicación del estudio "LETM1 couples mitochondrial DNA metabolism and nutrient preference" en *EMBO Mol Med* por el Investigador Ikerbasque Professor Dr. Holt, experto en el campo del ADN mitocondrial, que se incorporó al Instituto en el año 2017 para reforzar y ampliar las líneas de investigación de la Estrategia. También se han obtenido avances significativos en la identificación de cómo la epigenética influye en el envejecimiento, donde los investigadores Dres. Araúzo-Bravo e Izeta han hecho interesantes contribuciones como "Genome-wide hypomethylation of LINE-1 and Alu retroelements in cell-free DNA of blood is an epigenetic biomarker of human aging", "Rules governing the mechanism of epigenetic reprogramming memory" o "Epigenetic age-predictor for mice based on three CpG sites", trabajos publicados en revistas como *Epigenetics* o *Elife*.

En relación al área temática de "**Identificación de factores del envejecimiento saludable y que provocan envejecimiento prematuro**", se ha avanzado en entender los mecanismos del envejecimiento saludable humano y los resultados obtenidos se incluyen en el artículo "Blood Markers in Healthy-Aged Nonagenarians: A Combination of High Telomere Length and Low

Amyloid β Are Strongly Associated With Healthy Aging in the Oldest Old", publicado en la revista *Front Aging Neurosci* por parte del Grupo del Dr. López de Munain, con la colaboración de los Dres. Vergara y Otaegui, además de la inestimable ayuda de la Dra. Blasco (CNIO). Igualmente, en el estudio "Centenarians overexpress pluripotency-related genes" en *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* en el que participa el Grupo del Dr. Matheu y es consecuencia de la colaboración con el Grupo del Dr. José Viña, miembro de CIBERFES. Estos son ejemplos claros y significativos de la transversalidad de la estrategia IKAGURE-BD, característica que sigue siendo una de sus fortalezas, además de reafirmar el esfuerzo realizado por sus investigadores por interaccionar con Grupos de Investigación referentes en el campo del envejecimiento. Dentro de esta línea también hay que destacar la generación de prometedores resultados preliminares derivados de estudios de transcriptoma y metiloma en muestras de cerebros derivados de individuos jóvenes, septuagenarios y centenarios, desarrollados por los Grupos de los Dres. Matheu, Otaegui y Araúzo-Bravo, respectivamente. Esta es una línea singular y novedosa ya que los estudios existentes para entender a nivel biológico el envejecimiento saludable de los centenarios han utilizado muestras sanguíneas (por la mayor facilidad de obtención). Dentro de este área temática también se han producido avances en los estudios con pacientes con SIDA y Distrofia Miotónica tipo I, que presentan múltiples signos y características clínicas asociadas al envejecimiento, lo que nos ha permitido postular estas enfermedades como modelos de envejecimiento prematuro humano. El primer hito destacable del año es la consecución de proyectos de investigación centrados en estudios de envejecimiento poblacional. El primero es un proyecto multicéntrico de GESIDA no competitivo, para el estudio de la fragilidad en el VIH, en el que la investigadora principal para nuestro Instituto es la Dra. Bustinduy (Cohorte española de pacientes con infección por VIH mayores de 50 años para el estudio de la fragilidad y la función física). El segundo proyecto concedido se encuentra dentro de la convocatoria de proyectos de Desarrollo Tecnológico en Salud, en la Línea de Potenciación de la Investigación en Salud de carácter estratégico de la Convocatoria de Proyectos del Departamento de Salud del Gobierno Vasco, concedido al Dr. López de Munain con el objetivo centrado en la validación de compuestos desarrollados y patentados por el propio Dr. López de Munain conjuntamente con la investigadora Dra. Vallejo y el químico de la Universidad del País Vasco Dr. Aizpurua. Está titulado "Desarrollo preclínico de una terapia combinada frente a la Distrofia Miotónica con RYCALS y compuestos antienvjecimiento" y es otro ejemplo de la transversalidad e interacción clínico-básica de la Estrategia. Otro hito relevante es la publicación de estudios en este campo, como "Social cognition in myotonic dystrophy type 1: Specific or secondary impairment?" en *Plos One* (del que todos sus autores son miembros de la OSI Donostialdea e IIS Biodonostia y liderado por la Dra. Sistiaga) o el meta-análisis "Cancer Phenotype in Myotonic Dystrophy Patients: Results from a Meta-analysis", en *Muscle Nerve* cuyo primer autor es el Dr. Emparanza, responsable del Grupo de Epidemiología Clínica, y en el que colaboran los neurólogos Dres. Fernández-Torrón y López de Munain y el Dr. Matheu, además de los investigadores de la "Division of Cancer Epidemiology and Genetics", del National Cancer Institute (NIH americano) Dres. Gadalla y Greene. En colaboración con estos investigadores del NIH también se ha avanzado en la determinación de la longitud telomérica en la cohorte de

pacientes con distrofia (450) y controles sanos (300), que coordina el Dr. López de Munain en la OSI Donostialdea cuyos resultados son parte de un manuscrito enviado para su publicación.

A su vez se han producido grandes avances en el área temática de **“Avanzar en el conocimiento del principal síndrome geriátrico asociado al envejecimiento: la fragilidad”**. Destaca otro claro ejemplo de la transversalidad de IKAGURE-BD y del alineamiento de los investigadores del Instituto con la estrategia como es el depósito en la OEPM como **solicitudes de patentes europeas**: “Biomarkers for diagnosis and/or prognosis of frailty”, n.º de solicitud EP18382566.0, y “Assessing the functional performance of an individual”, n.º de solicitud EP18382973.8, de las que forman parte los Dres. Vergara, Otaegui, Araúzo-Bravo y Matheu, además de miembros de sus respectivos Grupos de Investigación. Estos resultados se han obtenido dentro del **consorcio** establecido con Tecnalia, CIDETEC, Tekniker, Vicomtech, junto a Matia Instituto Gerontológico y la Universidad del País Vasco-Euskal Herriko Unibertsitatea, y que ha recibido fondos en 3 convocatorias consecutivas de la convocatoria ELKARTEK del Departamento de Desarrollo Económico e Infraestructuras del Gobierno Vasco y del Departamento de Salud en la Línea de Potenciación de la Investigación en Salud de carácter estratégico. Esta dinámica se ha mantenido este año con la concesión del proyecto “Desarrollo y validación de instrumentos y estrategias de intervención en sujetos frágiles” del Departamento de Salud, liderado por la Dra. Vergara; el desarrollo de la segunda anualidad del proyecto “Frailty Corner”: dispositivos avanzados para el entrenamiento/recuperación de la capacidad física y cognitiva en personas prefrágiles y frágiles” y la concesión del proyecto “Nuevos escenarios para la promoción de la autonomía y la salud en el envejecimiento: entornos, productos y servicios para la valoración de la fragilidad y el entrenamiento de la capacidad funcional; Hauskor” en la Convocatoria **Hazitek** (para empresas) del Departamento de Desarrollo Económico e Infraestructuras del Gobierno Vasco, donde las empresas Ibermática, S.L, Indicate Solutions, S.L., y Osasen Sensores S.L., han subcontratado a los investigadores del IIS Biodonostia. En lo que a publicaciones se refiere, son varias las publicadas entre las que destacan: “Dietary Patterns and Their Relationship with Frailty in Functionally Independent Older Adults”, “Psychometric properties of the Tilburg Frailty Indicator in older Spanish people” o “Modelling physical resilience in ageing mice” en *Nutrients, Arch Gerontol Geriatr or Mech Ageing Dev*, además de existir varias actualmente en revisión en diversas revistas de impacto. También se ha asistido y presentado trabajos en formato oral o póster en los congresos internacionales (European Geriatric Medicine Society, Taking Action on Frailty: the ADVANTAGE JA perspective) o nacionales (Congreso de la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología, Congreso Adinberri, Curso de Verano de la UPV/EHU) más relevantes en el campo de la fragilidad. Esta línea ha visto ampliados sus objetivos con la concesión y desarrollo de proyectos dirigidos a la definición de la valoración integral del paciente anciano en Atención Primaria como “Efectividad de la intervención MultiPAP Plus en ancianos jóvenes con multimorbilidad y polimedicación para mejorar la prescripción en atención primaria: ECA por conglomerados” del Instituto de Salud Carlos III y “Diseño y pilotaje de una Unidad para la Valoración y el Apoyo a la Funcionalidad de las personas mayores” por parte de la Diputación Foral de Gipuzkoa

(Convocatoria 2018 del Programa Adinberri) a las Dras. Prados (proyecto en el que Mónica Machón es colaboradora) y Vergara respectivamente, y al impacto de la nutrición "El estado nutricional y su relación con la capacidad funcional en personas mayores: una oportunidad para el desarrollo de intervenciones innovadoras para la prevención y abordaje de la fragilidad y la dependencia" y "Alimentación saludable en población mayor: diagnóstico de la situación y desarrollo de un plan de acción" de las Convocatorias de Proyectos de Innovación y Transferencia de Resultados de I+D (PITRID) enmarcado en el proyecto europeo Refbio II y Convocatoria Bottom Up de la OSI Bidasoa, en las que la Dra. Itziar Vergara y el Dr. Manuel Ferrán son los Investigadores Principales. También se ha reforzado la línea de trabajo dirigida a la valoración de la efectividad y viabilidad de intervenciones basadas en ejercicio físico para sujetos frágiles, desarrolladas en el ámbito comunitario con la concesión del proyecto "Abordaje de la fragilidad en Atención Primaria: evaluación de la efectividad de una intervención multifocal mediante un ensayo clínico aleatorizado" financiado por el Instituto de Salud Carlos III a la Dra. Vergara. Todo ello ha permitido que el Grupo de Atención Primaria esté bien posicionado en el desarrollo del Plan de Atención al Mayor de Osakidetza-SVS, que constituye una magnífica oportunidad para la traslación del conocimiento generado en esta línea de investigación.

Asimismo, a lo largo de 2018 se ha avanzado en **nuevas líneas de investigación de perfil clínico y de investigación en servicios en el campo del envejecimiento**. Estas líneas de trabajo se sustentan en ayudas a proyectos obtenidas a nivel autonómico, ofrecidas por el Departamento de Salud en su convocatoria de proyectos anual, así como a través de la convocatoria de proyectos Bottom Up de las OSI. Entre ellas cabe destacar la línea liderada por el Dr. Mar cuyos resultados han dado lugar a las publicaciones "Economic Evaluation of an Integrated Health and Social Care Program for Heart Failure Through 2 Different Modeling Techniques", "Probabilistic cost-utility analysis and expected value of perfect information for the Oncotype multigenic test: a discrete event simulation model" y "Application of two-part models and Cholesky decomposition to incorporate covariate-adjusted utilities in probabilistic cost-effectiveness models" entre otros, donde se describen programas, herramientas y metodologías que se están usando para estudiar el impacto económico que tiene el envejecimiento y la fragilidad, la gerotraumatología (en este caso liderada por el Dr. Gaspar de la Herrán) y la oncogeriatría (liderada por la Dra. Basterrechea). En esta última línea, la Dra. Basterrechea ha sido seleccionada en la Convocatoria de Intensificación Actividad Investigadora 2018 del IIS Biodonostia, lo que le ha permitido poner en marcha proyectos para el estudio del impacto de la fragilidad en el paciente oncológico con la ayuda del equipo de Atención Primaria de la Dra. Vergara. También se han hecho avances importantes en estudios biológicos y de cohortes en enfermedades neurodegenerativas como Parkinson, ELA, Esclerosis Múltiple, Distrofia Muscular de Duchenne o Demencia, que se han publicado en trabajos en *JAMA Neurol*, *Lancet Neurol*, *PNAS*, *Neurobiol Aging*, *Mol Neurobiol*, *Front Cell Neurosci*, *Front Mol Neurosci*.

Por último, sigue siendo destacable el interés de la Estrategia en dos puntos que se consideran clave como son: la difusión de los resultados y la formación del equipo investigador, donde la

implicación y el liderazgo de la Dirección del IIS Biodonostia es clave. En relación con el primer apartado, se han organizado eventos relacionados con el envejecimiento, destacando la organización del Curso de Verano "**Investigación e Innovación en la fragilidad y el envejecimiento**" celebrado en San Sebastián en junio, que contó con la participación y presencia activa de la mayoría de investigadores citados en este documento, así como el Dr. Rodríguez-Mañas (responsable del CIBERFES), y diversos ponentes de dicho CIBER. Asimismo, se han realizado talleres de trabajo sobre el envejecimiento así como la invitación de relevantes investigadores nacionales e internacionales en el campo del envejecimiento al IIS Biodonostia. Estas acciones de difusión se complementan con la asistencia a **más de 45 congresos** relacionados con el envejecimiento. En relación a la formación, merecen ser destacadas la realización de **3 estancias** en centros nacionales e internacionales de excelencia, como los laboratorios del Dr. Johannes Grillari en la University of Natural Resources and Life Sciences, Vienna, por parte de la investigadora predoctoral Ainhoa Alberro (perteneciente al Grupo del Dr. Otaegui), para la caracterización de la influencia de la edad en el cargo y efecto de las vesículas extracelulares en el diferenciamiento de las células sanguíneas, para lo cual fue galardonada con una EMBO short term fellowship; el laboratorio del Dr. Bolaños en la Universidad de Salamanca por parte del Facultativo Especialista de la OSI Donostialdea (Dr. Moreno (perteneciente al Grupo del Dr. Matheu) para aprender a aislar, cultivar y envejecer neuronas primarias; y el Grupo de la Dra. Prados en el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS) por parte de la investigadora Mónica Machón (perteneciente al Grupo de la Dra. Vergara), con el objetivo de discutir los resultados obtenidos sobre patrones de multimorbilidad de enfermedades crónicas en personas mayores robustas y frágiles usando datos de proyectos de investigación de Gipuzkoa. También cabe mencionar la invitación a impartir diferentes seminarios en Instituciones nacionales e internacionales y eventos de divulgación científica de varios investigadores del Instituto y la defensa de **3 Tesis Doctorales** por parte de investigadores jóvenes del IIS Biodonostia, destacando la Tesis Internacional "Critical role of SOX2 and p38MAPK in stem cell exhaustion, cognitive activity and organismal ageing" defendida por Leire Moreno.

Todos estos logros han permitido posicionar a lo largo del 2018 de manera consistente al IIS Biodonostia y a sus investigadores, como actores relevantes en I+D+i en envejecimiento, fundamentalmente a nivel estatal, pero también con contactos y colaboraciones a nivel internacional.

5. RESULTADOS: PUBLICACIONES

1. **Blood Markers in Healthy-Aged Nonagenarians: A Combination of High Telomere Length and Low Amyloid β Are Strongly Associated With Healthy Aging in the Oldest Old.**
Fernández-Eulate G, Alberro A, Muñoz-Culla M, Zulaica M, Zufiría M, Barandiarán M, Etxeberria I, Yanguas JJ, Gallardo MM, Soberón N, Lacosta AM, Pérez-Grijalba V, Canudas J, Fandos N, Pesini P, Sarasa M, Indakoetxea B, Moreno F, Vergara I, Otaegui D, Blasco M, López de Munain A.
Front Aging Neurosci. 2018 Nov 28;10:380. doi: 10.3389/fnagi.2018.00380. eCollection 2018.
2. **Evaluation of an educational intervention and a structured review of polypharmacy in elderly patients in Primary Care.**
Etxeberria A, Iribar J, Rotaeche R, Vrotsou K, Barral I; Grupo de Polimedición y Uso Prudente de Gipuzkoa; Grupo de Polimedición y Uso Prudente Gipuzkoa.
Rev Esp Geriatr Gerontol. 2018 Nov - Dec;53(6):319-325. doi: 10.1016/j.regg.2018.07.002. Epub 2018 Aug 7. Spanish.
3. **Psychometric properties of the Tilburg Frailty Indicator in older Spanish people.**
Vrotsou K, Machón M, Rivas-Ruiz F, Carrasco E, Contreras-Fernández E, Mateo-Abad M, Güell C, Vergara I.
Arch Gerontol Geriatr. 2018 Sep - Oct;78:203-212. doi: 10.1016/j.archger.2018.05.024. Epub 2018 Jun 1.
4. **Availability and use of healthcare resources in prisons according to the transference model: a comparative study in Spain.**
Bengoña A, Mateo-Abad M, Zulaika D, Vergara I, Arroyo-Cobo JM.
Rev Esp Sanid Penit. 2018;20(1):21-29.
5. **Dietary Patterns and Their Relationship with Frailty in Functionally Independent Older Adults.**
Machón M, Mateo-Abad M, Vrotsou K, Zupiria X, Güell C, Rico L, Vergara I.
Nutrients. 2018 Mar 24;10(4). pii: E406. doi: 10.3390/nu10040406.
6. **SOX2 haploinsufficiency promotes impaired vision at advanced age.**
Moreno-Cugnon L, Anasagasti A, Ezquerro-Inchausti M, Izeta A, de la Villa P, Ruiz-Ederra J, Matheu A.
Oncotarget. 2018 Nov 30;9(94):36684-36692. doi: 10.18632/oncotarget.26393. eCollection 2018 Nov 30.
7. **Modelling physical resilience in ageing mice.**
Schosserer M, Banks G, Dogan S, Dungal P, Fernandes A, Marolt Presen D, Matheu A, Osuchowski M, Potter P, Sanfeliu C, Tuna BG, Varela-Nieto I, Bellantuono I.
Mech Ageing Dev. 2019 Jan;177:91-102. doi: 10.1016/j.mad.2018.10.001. Epub 2018 Oct 2. Review.
8. **Primary cilium and glioblastoma.**
Álvarez-Satta M, Matheu A.
Ther Adv Med Oncol. 2018 Oct 3;10:1758835918801169. doi: 10.1177/1758835918801169. eCollection 2018. Review.
9. **SOX3 can promote the malignant behavior of glioblastoma cells.**
Marjanovic Vicentic J, Drakulic D, Garcia I, Vukovic V, Aldaz P, Puskas N, Nikolic I, Tasic G, Raicevic S, Garros-Regulez L, Sampron N, Atkinson MJ, Anastasov N, Matheu A, Stevanovic M.
Cell Oncol (Dordr). 2019 Feb;42(1):41-54. doi: 10.1007/s13402-018-0405-5. Epub 2018 Sep 12.
10. **PR-LncRNA signature regulates glioma cell activity through expression of SOX factors.**
Torres-Bayona S, Aldaz P, Auzmendi-Iriarte J, Saenz-Antoñanzas A, Garcia I, Arrazola M, Gerovska D, Undabeitia J, Querejeta A, Egaña L, Villanúa J, Ruiz I, Sarasqueta C, Urculo E, Araúzo-Bravo MJ, Huarte M, Samprón N, Matheu A.
Sci Rep. 2018 Aug 24;8(1):12746. doi: 10.1038/s41598-018-30836-5.
11. **Therapeutic relevance of SOX9 stem cell factor in gastric cancer.**
Carrasco-García E, Álvarez-Satta M, García-Puga M, Ribeiro ML, Arevalo S, Arauzo-Bravo M, Matheu A.
Expert Opin Ther Targets. 2019 Feb;23(2):143-152. doi: 10.1080/14728222.2019.1559826. Epub 2018 Dec 20.
12. **Centenarians overexpress pluripotency-related genes.**
Inglés M, Mas-Bargues C, Berna-Erro A, Matheu A, Sanchís P, Avellana JA, Borrás C, Viña J.
J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2018 Jul 19. doi: 10.1093/gerona/gly168. [Epub ahead of print]
13. **Yerba Mate Stimulates Mitochondrial Biogenesis and Thermogenesis in High-Fat-Diet-Induced Obese Mice.**
Dos Santos TW, Miranda J, Teixeira L, Aiastui A, Matheu A, Gambero A, Portillo MP, Ribeiro ML.
Mol Nutr Food Res. 2018 May 31:e1800142. doi: 10.1002/mnfr.201800142. [Epub ahead of print]
14. **SOX2 expression diminishes with ageing in several tissues in mice and humans.**
Carrasco-García E, Moreno-Cugnon L, García I, Borrás C, Revuelta M, Izeta A, Lopez-Lluch G, de Pancorbo MM, Vergara I, Vina J, Matheu A.
Mech Ageing Dev. 2019 Jan;177:30-36. doi: 10.1016/j.mad.2018.03.008. Epub 2018 Mar 21.
15. **Cancer phenotype in myotonic dystrophy patients: Results from a meta-analysis.**
Emparanza JI, López de Munain A, Greene MH, Matheu A, Fernández-Torrón R, Gadalla SM.
Muscle Nerve. 2018 Oct;58(4):517-522. doi: 10.1002/mus.26194.

16. **Social cognition in myotonic dystrophy type 1: Specific or secondary impairment?**
Labayru G, Arenzana I, Aliri J, Zulaica M, López de Munain A, Sistiaga A A.
PLoS One. 2018 Sep 24;13(9):e0204227. doi: 10.1371/journal.pone.0204227. eCollection 2018.
17. **Muscle MRI in a large cohort of patients with oculopharyngeal muscular dystrophy.**
Alonso-Jimenez A, Kroon RHMJM, Alejaldre-Monforte A, Nuñez-Peralta C, Horlings CGC, van Engelen BGM, Olivé M, González L, Verges-Gil E, Paradas C, Márquez C, Garibaldi M, Gallano P, Rodríguez MJ, Gonzalez-Quereda L, Dominguez Gonzalez C, Vissing J, Fornander F, Eisum AV, García-Sobrino T, Pardo J, García-Figueiras R, Muelas N, Vilchez JJ, Kapetanovic S, Tasca G, Monforte M, Ricci E, Gomez MT, Bevilacqua JA, Diaz-Jara J, Zamorano II, Carlier RY, Laforet P, Pelayo-Negro A, Ramos-Fransi A, Martínez A, Marini-Bettolo C, Straub V, Gutiérrez G, Stojkovic T, Martín MA, Morís G, Fernández-Torrón R, Lopez De Munain A, Cortes-Vicente E, Querol L, Rojas-García R, Illa I, Diaz-Manera J.
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018 Dec 8. pii: jnnp-2018-319578. doi: 10.1136/jnnp-2018-319578. [Epub ahead of print]
18. **Impaired Mitophagy and Protein Acetylation Levels in Fibroblasts from Parkinson's Disease Patients.**
Yakhine-Diop SMS, Niso-Santano M, Rodríguez-Arribas M, Gómez-Sánchez R, Martínez-Chacón G, Uribe-Carretero E, Navarro-García JA, Ruiz-Hurtado G, Aiestui A, Cooper JM, López de Munain A, Bravo-San Pedro JM, González-Polo RA, Fuentes JM.
Mol Neurobiol. 2018 Jul 21. doi: 10.1007/s12035-018-1206-6. [Epub ahead of print]
19. **Retinoids and Amyotrophic Lateral Sclerosis.**
Riancho J, Gil-Bea FJ, López de Munain A.
JAMA Neurol. 2018 Sep 1;75(9):1153. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.2242.
20. **Acetylome in Human Fibroblasts From Parkinson's Disease Patients.**
Yakhine-Diop SMS, Rodríguez-Arribas M, Martínez-Chacón G, Uribe-Carretero E, Gómez-Sánchez R, Aiestui A, López de Munain A, Bravo-San Pedro JM, Niso-Santano M, González-Polo RA, Fuentes JM.
Front Cell Neurosci. 2018 Apr 17;12:97. doi: 10.3389/fncel.2018.00097. eCollection 2018.
21. **Parkinson disease-associated mutations in LRRK2 cause centrosomal defects via Rab8a phosphorylation.**
Madero-Pérez J, Fdez E, Fernández B, Lara Ordóñez AJ, Blanca Ramírez M, Gómez-Suaga P, Waschbüsch D, Lobbestael E, Baekelandt V, Naim AC, Ruiz-Martínez J, Aiestui A, López de Munain A, Lis P, Comptdaer T, Taymans JM, Chartier-Harlin MC, Beilina A, Gonnelli A, Cookson MR, Greggio E, Hilfiker S.
Mol Neurodegener. 2018 Jan 23;13(1):3. doi: 10.1186/s13024-018-0235-y.
22. **Monitoring disease activity noninvasively in the mdx model of Duchenne muscular dystrophy.**
Filareto A, Maguire-Nguyen K, Gan Q, Aldanondo G, Machado L, Chamberlain JS, Rando TA.
Proc Natl Acad Sci U S A. 2018 Jul 24;115(30):7741-7746. doi: 10.1073/pnas.1802425115.
23. **Connecting the brain cholesterol and renin-angiotensin systems: potential role of statins and RAS-modifying medications in dementia.**
Petek B, Villa-Lopez M, Loera-Valencia R, Gerenu G, Winblad B, Kramberger MG, Ismail MA, Eriksdotter M, Garcia-Ptacek S.
J Intern Med. 2018 Dec;284(6):620-642. doi: 10.1111/joim.12838. Epub 2018 Oct 28. Review.
24. **Pooled-DNA target sequencing of Parkinson genes reveals novel phenotypic associations in Spanish population.**
Diez-Fairen M, Benitez BA, Ortega-Cubero S, Lorenzo-Betancor O, Cruchaga C, Lorenzo E, Samaranch L, Carcel M, Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Aguilar M, Coria F, Pastor MA, Pastor P.
Neurobiol Aging. 2018 Oct;70:325.e1-325.e5. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.05.008.
25. **Potential genetic modifiers of disease risk and age at onset in patients with frontotemporal lobar degeneration and GRN mutations: a genome-wide association study.**
Pottier X, Zhou X, Perkerson RB 3rd, Baker M, Jenkins GD, Serie DJ, Ghidoni R, Benussi L, Binetti G, López de Munain A, Zulaica M, Moreno F, Le Ber I, Pasquier F, Hannequin D, Sánchez-Valle R, Antonell A, Lladó A, Parsons TM, Finch NA, Finger EC, Lippa CF, Huey ED, Neumann M, Heutink P, Synofzik M, Wilke C, Rissman RA, Slawek J, Sitek E, Johannsen P, Nielsen JE, Ren Y, van Blitterswijk M, DeJesus-Hernandez M, Christopher E, Murray ME, Bieniek KF, Evers BM, Ferrari C, Rollinson S, Richardson A, Scarpini E, Fumagalli GG, Padovani A, Hardy J, Momeni P, Ferrari R, Frangipane F, Maletta R, Anfossi M, Gallo M, Petrucelli L, Suh E, Lopez OL, Wong TH, van Rooij JGJ, Seelaar H, Mead S, Caselli RJ, Reiman EM, Noel Sabbagh M, Kjolby M, Nykjaer A, Karydas AM, Boxer AL, Grinberg LT, Grafman J, Spina S, Oblak A, Mesulam MM, Weintraub S, Geula C, Hodges JR, Piguet O, Brooks WS, Irwin DJ, Trojanowski JQ, Lee EB, Josephs KA, Parisi JE, Ertekin-Taner N, Knopman DS, Nacmias B, Piaceri I, Bagnoli S, Sorbi S, Gearing M, Glass J, Beach TG, Black SE, Masellis M, Rogava E, Vonsattel JP, Honig LS, Kofler J, Bruni AC, Snowden J, Mann D, Pickering-Brown S, Diehl-Schmid J, Winkelmann J, Galimberti D, Graff C, Öjsterstedt L, Troakes C, Al-Sarraj S, Cruchaga C, Cairns NJ, Rohrer JD, Halliday GM, Kwok JB, van Swieten JC, White CL 3rd, Ghetti B, Murrell JR, Mackenzie IRA, Hsiung GR, Borroni B, Rossi G, Tagliavini F, Wszolek ZK, Petersen RC, Bigio EH, Grossman M, Van Deerlin VM, Seeley WW, Miller BL, Graff-Radford NR, Boeve BF, Dickson DW, Biernacka JM, Rademakers R.
Lancet Neurol. 2018 Jun;17(6):548-558. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30126-1. Epub 2018 Apr 30.
26. **Therapeutic Potential of Extracellular Vesicles for Demyelinating Diseases; Challenges and Opportunities.**
Osorio-Querejeta I, Alberro A, Muñoz-Culla M, Mäger I, Otaegui D.

- Front Mol Neurosci. 2018 Nov 23;11:434. doi: 10.3389/fnmol.2018.00434. eCollection 2018. Review.
27. **The First Dose of Fingolimod Affects Circulating Extracellular Vesicles in Multiple Sclerosis Patients.**
Sáenz-Cuesta M, Alberro A, Muñoz-Culla M, Osorio-Querejeta I, Fernandez-Mercado M, Lopetegui I, Tainta M, Prada Á, Castillo-Triviño T, Falcón-Pérez JM, Olascoaga J, Otaegui D.
Int J Mol Sci. 2018 Aug 19;19(8). pii: E2448. doi: 10.3390/ijms19082448.
 28. **Epigenetic age-predictor for mice based on three CpG sites.**
Han Y, Eipel M, Franzen J, Sakk V, Dethmers-Ausema B, Yndriago L, Izeta A, de Haan G, Geiger H, Wagner W.
Elife. 2018 Aug 24;7. pii: e37462. doi: 10.7554/eLife.37462.
 29. **The panniculus carnosus muscle: an evolutionary enigma at the intersection of distinct research fields.**
Naldáiz-Gastesi N, Bahri OA, López de Munain A, McCullagh KJA, Izeta A.
J Anat. 2018 Jun 12. doi: 10.1111/joa.12840. [Epub ahead of print] Review.
 30. **Lichen Planopilaris and Frontal Fibrosing Alopecia as Model Epithelial Stem Cell Diseases.**
Harries MJ, Jimenez F, Izeta A, Hardman J, Panicker SP, Poblet E, Paus R.
Trends Mol Med. 2018 May;24(5):435-448. doi: 10.1016/j.molmed.2018.03.007. Epub 2018 Apr 13. Review.
 31. **Comment on 'Adult skin-derived precursor Schwann cell grafts form growths in the injured spinal cord of Fischer rats'.**
Izeta A.
Biomed Mater. 2018 Apr 11;13(4):048001. doi: 10.1088/1748-605X/aab628. No abstract available.
 32. **Aging-Related Expression of Twinfilin-1 Regulates Cholangiocyte Biological Response to Injury.**
Maroni L, Pinto C, Giordano DM, Saccomanno S, Bandales JM, Spallacci D, Albertini MC, Orlando F, Provinciali M, Milkiewicz M, Melum E, Labiano I, Milkiewicz P, Rychlicki C, Trozzi L, Scarpelli M, Benedetti A, Svegliafi Baroni G, Marziani M.
Hepatology. 2018 Dec 18. doi: 10.1002/hep.30466. [Epub ahead of print]
 33. **Esrrb Unlocks Silenced Enhancers for Reprogramming to Naive Pluripotency.**
Adachi K, Kopp W, Wu G, Heising S, Greber B, Stehling M, Araúzo-Bravo MJ, Boerno ST, Timmermann B, Vingron M, Schöler HR.
Cell Stem Cell. 2018 Dec 6;23(6):900-904. doi: 10.1016/j.stem.2018.11.009. No abstract available.
 34. **Genome-wide hypomethylation of LINE-1 and Alu retroelements in cell-free DNA of blood is an epigenetic biomarker of human aging.**
Erichsen L, Beermann A, Arauzo-Bravo MJ, Hassan M, Dkhil MA, Al-Quraishy S, Hafiz TA, Fischer JC, Santourlidis S.
Saudi J Biol Sci. 2018 Sep;25(6):1220-1226. doi: 10.1016/j.sjbs.2018.02.005. Epub 2018 Feb 13.
 35. **GABA-B1 Receptor-Null Schwann Cells Exhibit Compromised In Vitro Myelination.**
Faroni A, Melfi S, Castelnovo LF, Bonalume V, Colleoni D, Magni P, Araúzo-Bravo MJ, Reinbold R, Magnaghi V.
Mol Neurobiol. 2019 Feb;56(2):1461-1474. doi: 10.1007/s12035-018-1158-x. Epub 2018 Jun 12.
 36. **Rules governing the mechanism of epigenetic reprogramming memory.**
Luu PL, Gerovska D, Schöler HR, Araúzo-Bravo MJ.
Epigenomics. 2018 Feb;10(2):149-174. doi: 10.2217/epi-2017-0098. Epub 2018 Jan 16.
 37. **The Dietary Antioxidant Piceatannol Inhibits Adipogenesis of Human Adipose Mesenchymal Stem Cells and Limits Glucose Transport and Lipogenic Activities in Adipocytes.**
Carpéné C, Pejenaute H, Del Moral R, Boulet N, Hijona E, Andrade F, Villanueva-Millán MJ, Aguirre L, Arbones-Mainar JM.
Int J Mol Sci. 2018 Jul 17;19(7). pii: E2081. doi: 10.3390/ijms19072081.
 38. **LETM1 couples mitochondrial DNA metabolism and nutrient preference.**
Durigon R, Mitchell AL, Jones AW, Manole A, Mennuni M, Hirst EM, Houlden H, Maragni G, Lattante S, Doronzio PN, Dalla Rosa I, Zollino M, Holt IJ, Spinazzola A.
EMBO Mol Med. 2018 Sep;10(9). pii: e8550. doi: 10.15252/emmm.201708550.
 39. **Transcript availability dictates the balance between strand-asynchronous and strand-coupled mitochondrial DNA replication.**
Cluett TJ, Akman G, Reyes A, Kazak L, Mitchell A, Wood SR, Spinazzola A, Spelbrink JN, Holt IJ.
Nucleic Acids Res. 2018 Nov 16;46(20):10771-10781. doi: 10.1093/nar/gky852.
 40. **Economic Evaluation of an Integrated Health and Social Care Program for Heart Failure Through2 Different Modeling Techniques.**
Larrañaga I, Stafylas P, Fullaondo A, Apuzzo GM, Mar J.
Health Serv Res Manag Epidemiol. 2018 Dec 3;5:2333392818795795. doi: 10.1177/2333392818795795.
 41. **Impact of stratification on the effectiveness of a comprehensive patient-centered strategy for multimorbid patients.**
Soto-Gordoa M, de Manuel E, Fullaondo A, Merino M, Arrospide A, Igartua JI, Mar J; CareWell Group.
Health Serv Res. 2019 Apr;54(2):466-473. doi: 10.1111/1475-6773.13094. Epub 2018 Nov 22.
 42. **Cost-effectiveness and budget impact analyses of a colorectal cancer screening programme in a high adenoma prevalence scenario using MISCAN-Colon microsimulation model.**
Arrospide A, Idigoras I, Mar J, de Koning H, van der Meulen M, Soto-Gordoa M, Martinez-Llorente JM, Portillo I, Arana-Arri E, Ibarrondo O, Lansdorp-Vogelaar I.
BMC Cancer. 2018 Apr 25;18(1):464. doi: 10.1186/s12885-018-4362-1.

- 43. Validity of a computerized population registry of dementia based on clinical databases.**
Mar J, Arrospide A, Soto-Gordoa M, Machón M, Iruin Á, Martínez-Lage P, Gabilondo A, Moreno-Izco F, Gabilondo A, Arriola L.
Neurología. 2018 May 8. pii: S0213-4853(18)30090-2. doi: 10.1016/j.nrl.2018.03.005. [Epub ahead of print]
- 44. Functional brain network centrality is related to APOE genotype in cognitively normal elderly.**
Wink AM, Tijms BM, Ten Kate M, Raspor E, de Munck JC, Altena E, Ecay-Torres M, Clerigüe M, Estanga A, Garcia-Sebastian M, Izagirre A, Martínez-Lage Alvarez P, Villanua J, Barkhof F, Sanz-Arigita E.
Brain Behav. 2018 Sep;8(9):e01080. doi: 10.1002/brb3.1080. Epub 2018 Aug 22.
- 45. Increased CAIDE dementia risk, cognition, CSF biomarkers, and vascular burden in healthy adults.**
Ecay-Torres M, Estanga A, Tainta M, Izagirre A, Garcia-Sebastian M, Villanua J, Clerigüe M, Iriondo A, Urreta I, Arrospide A, Díaz-Mardomingo C, Kivipelto M, Martínez-Lage P.
Neurology. 2018 Jul 17;91(3):e217-e226. doi: 10.1212/WNL.0000000000005824. Epub 2018 Jun 13.
- 46. Cortical microstructural changes along the Alzheimer's disease continuum.**
Montal V, Vilaplana E, Alcolea D, Pegueroles J, Pasternak O, González-Ortiz S, Clarimón J, Carmona-Iragui M, Illán-Gala I, Morenas-Rodríguez E, Ribosa-Nogué R, Sala I, Sánchez-Saudinós MB, García-Sebastian M, Villanúa J, Izagirre A, Estanga A, Ecay-Torres M, Iriondo A, Clerigüe M, Tainta M, Pozueta A, González A, Martínez-Heras E, Llufríu S, Blesa R, Sanchez-Juan P, Martínez-Lage P, Lleó A, Fortea J.
Alzheimers Dement. 2018 Mar;14(3):340-351. doi: 10.1016/j.jalz.2017.09.013. Epub 2017 Oct 31.