

biodonostia

osasun ikerketa institutua
instituto de investigación sanitaria



Memoria Científica Área Transversal de Envejecimiento 2017

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 2017	6
5. Resultados: Publicaciones	11

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 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 2017.

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 2000 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 presenta un índice de envejecimiento medio de 108,34 en 2012, que alcanza 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 de la salud. 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 alteran 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 cronican 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 tres 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 2017

El año 2017 ha sido un año de asentamiento y consolidación de la estrategia IKAGURE-BD. Las distintas áreas temáticas han ido avanzando en el desarrollo de sus objetivos de investigación de manera continua y estable, facilitando la publicación de más de 30 artículos de investigación. Se ha seguido prestando especial importancia e interés a la obtención de fondos en convocatorias competitivas y, éste 2017, ha sido, con diferencia, el año donde mayores recursos se han obtenido. Es importante destacar la consecución del proyecto "Data-Driven Drug Discovery for Wound Healing (4D-HEALING)" en convocatoria del Horizonte 2020 Europeo. Este proyecto financiado con 1.1 millones de euros está coordinado desde el IIS Biodonostia por el Dr. Marcos Arauzo-Bravo Ikerbasque Research Professor y pretende identificar mediante análisis de "single cell" el mapa espaciotemporal que ocurre en la regeneración de heridas en individuos sanos con la edad. Otro hito destacable del año 2017 es el avance en la innovación de la Estrategia, que empieza a asomar a partir de la investigación realizada en los últimos años. Los ejemplos más claros son la obtención de cuatro proyectos de la Convocatoria de Ayudas a Proyectos de Investigación y Desarrollo en Salud: Potenciación de la Investigación en Salud de carácter estratégico del Departamento de Salud del Gobierno Vasco, uno del Departamento de Desarrollo Económico e Infraestructuras del Gobierno Vasco y la evaluación que está realizando la Unidad de Apoyo a la Innovación del IIS Biodonostia y la OTRI de BIOEF respecto a cinco solicitudes de patentes desarrolladas en el marco de las líneas de fragilidad, neurodegeneración y regeneración tisular. Merece ser destacado el avance significativo que han tenido las distintas áreas temáticas prioritarias que se han marcado como líderes de la Estrategia en base a las fortalezas y experiencia previa de los distintos Grupos de Investigación pertenecientes al IIS Biodonostia. A continuación, se detallan los avances y logros obtenidos en cada área temática a lo largo del año 2017.

En relación con el área temática "Identificar los determinantes biológicos responsables del envejecimiento y la fragilidad: *Hallmarks of Aging*", los investigadores de la Estrategia han seguido obteniendo resultados significativos en la línea de investigación acerca del impacto (declive) de la actividad de las células madre con el envejecimiento. En esta línea, destacan la publicación de los trabajos "Schwann Cells in the Ventral Dermis Do Not Derive from Myf5-Expressing Precursors" en la revista *Stem Cell Reports* (Factor de impacto 8) y "Autophagy in stem cell aging" e "Increased Arf/p53 activity in stem cells, aging and cancer" en la revista *Aging Cell* (Factor de impacto 7), artículos liderados por el Dr. Ander Izeta y el Dr. Ander Matheu y que están íntegramente generados en sus Grupos de Investigación por personal especializado en investigación en envejecimiento. Éstos son sólo algunos ejemplos de los 13 artículos publicados en revistas de la calidad de *Stem Cell Reports* (2), *Aging Cell* (2), *Scientific Reports* (3), *EMBO Reports* etc, relacionados con las células madre y su impacto en el envejecimiento así como en enfermedades relacionadas. Otro hito estratégico de este área ha sido el avance realizado en la caracterización de la expresión y función de la familia de factores de transcripción SOX en el envejecimiento y en enfermedades asociadas al mismo. Los miembros de esta familia son importantes biomarcadores y reguladores de la actividad de las células madre y están siendo

usados como *readout* de la actividad de las células madre durante el envejecimiento homeostático y patológico. El desarrollo de este objetivo es la base de los proyectos "La auto-renovación como diana terapéutica en patologías cerebrales" y "Papel de SOX2 en la remodelación dérmica y en el déficit de cicatrización cutánea asociada al envejecimiento" que fueron concedidos en la convocatoria de la Acción Estratégica en Salud del Instituto de Salud Carlos III a los investigadores Dr. Ander Matheu y Dr. Ander Izeta respectivamente en el año 2016 y que han tenido un avance significativo a lo largo de este año. Tanto los responsables del proyecto (Dres. Matheu e Izeta) como las investigadoras predoctorales que desarrollan el proyecto (Leire Moreno y Laura Yndriago) han presentado los resultados en distintos congresos y eventos destacando la presentación oral de Leire Moreno, describiendo el envejecimiento prematuro sistémico del animal haploinsuficiente para SOX2 en el congreso internacional Molecular Aspects of Aging and Longevity organizado por la International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB). Asimismo, estos resultados han sido presentados por el Dr. Ander Matheu en las distintas comunicaciones ofrecidas dentro de los eventos organizados por el CIBER de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERfes). Cabe destacar también la identificación del relevante papel que juega el gen SOX1 en patologías asociadas al envejecimiento como el cáncer, estudio del que se ha solicitado una patente (número de registro P201730516) y se ha obtenido una publicación en la revista Scientific Reports, ambas lideradas por el grupo del Dr. Ander Matheu con la Ikerbasque Fellow Dra. Idoia Garcia como primera autora.

Otros hitos destacables de este área en cambio, se centran en la identificación de los mecanismos del envejecimiento humano y durante la anualidad 2017 incluyen la publicación del manuscrito "Progressive changes in non-coding RNA profile in leucocytes with age" en la revista Aging por parte del grupo del Dr. David Otaegui, estudio que complementa el artículo centrado en la determinación de las diferencias del transcriptoma con la edad publicado por el mismo Grupo en el año 2015. Este mismo equipo de investigación ha identificado el rol de los ARN circulares como biomarcadores de la esclerosis múltiple "Circular RNA profiling reveals that circular RNAs from ANXA2 can be used as new biomarkers for multiple sclerosis" (publicado en Human Molecular Genetics), análisis que se ha ampliado a individuos frágiles y dependientes y que está en proceso de publicación actualmente. También destaca el trabajo co-liderado por los Dres. Araúzo-Bravo e Izeta "NavISE: superenhancer navigator integrating epigenomics signal algebra" publicado en la revista BMC Bioinformatics, creando el programa computacional necesario para el análisis epigenómico de los super-enhancers. Este es otro ejemplo claro y significativo de la transversalidad de la estrategia IKAGURE-BD, característica que sigue siendo una de sus fortalezas. Consecuencia de esta transversalidad, merece ser destacada la concesión del Proyecto Europeo "Data-Driven Drug Discovery for Wound Healing (4D-HEALING)" de la Convocatoria ERACOSYSMED 2nd Joint Transnational Call for European Research Projects on Systems Medicine, proyecto liderado por el IIS Biodonostia y el Dr. Marcos Arauzo-Bravo y con la participación activa del Dr. Ander Izeta. De manera paralela a este hito, han existido otros avances notorios en la línea de investigación en regeneración tisular y reparación de heridas,

relacionados con las células precursoras miogénicas obtenidas del músculo cremáster y su uso en desarrollo de terapias y medicina regenerativa.

Dentro del área temática "Identificar los determinantes del proceso de envejecimiento" y en concreto, dentro del área "Identificar los factores ambientales y biológicos que provocan envejecimiento prematuro" los avances más significativos se han producido en la determinación de múltiples signos y patologías asociadas al envejecimiento en pacientes con Distrofia Miotónica, lo que ha permitido postular esta enfermedad como modelo de envejecimiento prematuro humano. El primer hito destacable del año es la consecución de dos proyectos investigación centrados en estudios de envejecimiento poblacional y celular en pacientes dirigidos por dos investigadores clínicos diferentes. La Dra. Andone Sistiaga lidera el proyecto "Envejecimiento en la Distrofia Miotónica tipo 1: Análisis multifactorial desde una perspectiva biológica, neuropsicológica y neuroradiológica" concedido en la Convocatoria 2017 de Proyectos de Investigación en Salud de la Acción Estratégica en Salud del Instituto de Salud Carlos III, mientras que el Dr. Adolfo López de Munain lidera el proyecto "Desarrollo pre-clínico de una terapia combinada frente a la Distrofia Miotónica con RYCALS y compuestos anti-envejecimiento" concedido en la Convocatoria de la Ayudas a Proyectos de Investigación y Desarrollo en Salud: Potenciación de la Investigación en Salud de carácter estratégico del Departamento de Salud del Gobierno Vasco. La transversalidad del proyecto e interacción clínico-básica se observa en el objetivo de este proyecto que se centra en la validación de los compuestos desarrollados y de los que se han solicitado patentes por el neurólogo Dr. Adolfo López de Munain junto con la investigadora Dra. Ainara Vallejo y el químico de la Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea Dr. Jesús María Aizpúrua. También se ha avanzado de manera significativa en la colaboración del Dr. Adolfo López de Munain con los Grupos de los Dres. Shahinaz Gadalla y Mark Greene de la "Division of Cancer Epidemiology and Genetics", del National Cancer Institute (NIH americano). Se enviaron a primeros de año más de 1000 muestras de ADN de pacientes con distrofia (450) y controles sanos (600) en los que se ha realizado la caracterización de longitud telomérica y aberraciones cromosómicas. Este estudio se ha realizado y se está elaborando el manuscrito para su publicación. El meta-análisis titulado "Cancer Phenotype in Myotonic Dystrophy Patients: Results from a Meta-analysis", cuyo primer autor es el Dr. Jose Ignacio Emparanza y en el que colaboran los investigadores del NIH junto a los Dres. Roberto Fernandez-Torron, Adolfo López de Munain y Ander Matheu está aceptado en la revista *Muscle&Nerve*. Dentro de esta línea de investigación es destacable también la asistencia del Dr. Adolfo López de Munain y un investigador predoctoral (Mikel García-Puga), éste último presentando resultados del envejecimiento prematuro de las células derivadas de pacientes con distrofia, al congreso "International Myotonic Dystrophy Consortium-X1" organizado en San Francisco en septiembre de 2017. En el subapartado de "Identificar los factores ambientales y biológicos del envejecimiento saludable" hay que destacar la elaboración de los *microarrays* de transcriptoma y metiloma en muestras de cerebros derivados de individuos jóvenes septuagenarios y centenarios desarrollados por los Grupos de los Dres. Matheu y Araúzo-Bravo respectivamente. Este proyecto es la base de la Tesis Doctoral del

facultativo especialista del Servicio de Anatomía Patológica de la OSI Donostialdea Manuel Moreno.

Por otro lado, han existido grandes avances en el área temática de "Avanzar en el conocimiento del principal síndrome geriátrico asociado al envejecimiento; La fragilidad". Merece empezar destacando otro claro ejemplo de la transversalidad de IKAGURE-BD y del alineamiento de los investigadores del Instituto con la Estrategia, como es la solicitud de informe de patentabilidad a la OTRI de BIOEF de los resultados "Identificación de patrones moleculares para el diagnóstico y estratificación de individuos robustos, frágiles y dependientes" de la que forman parte los Dres. Otaegui, Matheu y Vergara con un miembro de su equipo cada uno. De manera paralela, se ha solicitado el mismo informe a la propuesta de un sensor de la dinámica de la sentada de la que forman parte los Dres. Arauzo-Bravo y Vergara. Estos resultados son enmarcados dentro del consorcio establecido con Tecnalía, IK-4, junto a Matia Instituto Gerontológico y la Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea, recibiendo fondos en tres convocatorias consecutivas: una de la Convocatoria ELKARTEK del Departamento de Desarrollo Económico e Infraestructuras del Gobierno Vasco, y dos del Departamento de Salud en su Convocatoria de proyectos de Desarrollo Tecnológico de la Ayudas a Proyectos de Investigación y Desarrollo en Salud: Potenciación de la Investigación en Salud de carácter estratégico. Esta dinámica se ha mantenido este año con la concesión del proyecto "Frailty Corner: Dispositivos avanzados para el entrenamiento/recuperación de la capacidad física y cognitiva en personas pre-frágiles y frágiles" del Departamento de Desarrollo Económico e Infraestructuras, así como los proyectos "Desarrollo y validación de instrumentos y estrategias de intervención en sujetos frágiles" y "Validación de un dispositivo para la identificación de sujetos mayores frágiles basado en el estudio de la dinámica de la sentada" del Departamento de Salud, liderados por la Dra. Itziar Vergara. En lo que a publicaciones se refiere, son varias las publicadas a lo largo de esta anualidad, entre las que destacan "Health-related quality of life and associated factors in functionally independent older people" en BMC Geriatrics, Building bridges for innovation in ageing en JAMDA, así como la existencia de varias actualmente en revisión en diversas revistas de alto impacto. También se ha asistido y presentado trabajos en formato poster en los congresos nacionales e internacionales más relevantes en el campo de la fragilidad (IAGG world congress, ICFSR, SEE y SEMEG). Esta línea ha visto ampliados sus objetivos con el desarrollo de los proyectos liderados por Carolina Güell dirigidos a la definición de la valoración integral del paciente anciano en atención primaria. También se ha puesto en marcha 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. Todo ello ha permitido tomar parte activa 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 2017 se han puesto en marcha 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 la Delegación Territorial de Gipuzkoa del Departamento de Salud del Gobierno Vasco. Entre ellas cabe destacar la línea de demencia, liderada por el Dr. Javier Mar, la de oncogeriatría, liderada por la Dra. Laura Basterrechea, y la gerotraumatología, liderada por el Dr. Gaspar de la Herrán.

Por último sigue siendo destacable la implicación y el liderazgo de la Dirección del IIS Biodonostia en la Estrategia, reforzada en la organización de eventos relacionados con el envejecimiento como la organización del Curso de Verano "Hacia el envejecimiento saludable a través de la innovación y la investigación" celebrada en San Sebastián en el mes junio con la presencia activa del Dr. Leocadio Rodríguez-Mañas (responsable del CIBER de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES)), y diversos ponentes pertenecientes a dicho CIBER, la realización de talleres de trabajo sobre el envejecimiento, así como la invitación de relevantes investigadores nacionales e internacionales en el campo del envejecimiento al IIS Biodonostia. Otro de los hitos de la Estrategia promovida desde la Institución ha sido la incorporación del investigador Dr. Ian Holt como Ikerbasque Research Professor para reforzar y dinamizar sus líneas de investigación. El Dr. Ian Holt es un experto en el campo del ADN mitocondrial y ha logrado ya su primer proyecto titulado "El papel del ADN mitocondrial y el colesterol en la patogenia de las enfermedades neurológicas".

En general, todas estas acciones conjuntamente con la asistencia a más de 30 congresos relacionados con el envejecimiento, la realización de una estancia en centros de excelencia, la invitación a impartir diferentes seminarios en Instituciones nacionales e internacionales y eventos de divulgación científica de varios investigadores del Instituto, han permitido posicionar a lo largo del 2017 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. A phase 3 randomized placebo-controlled trial of tadalafil for Duchenne muscular dystrophy. Victor RG, Sweeney HL, Finkel R, McDonald CM, Byrne B, Eagle M, Goemans N, Vandenborne K, Dubrovsky AL, Topaloglu H, Miceli MC, Furlong P, Landry J, Elashoff R, Cox D; Tadalafil DMD Study Group. *Neurology*. 2017 Sep 29. pii: 10.1212/WNL.0000000000004570. doi: 10.1212/WNL.0000000000004570.
2. Astrocyte pathology in a human neural stem cell model of frontotemporal dementia caused by mutant TAU protein. Hallmann AL, Araúzo-Bravo MJ, Mavrommatis L, Ehrlich M, Röpke A, Brockhaus J, Missler M, Sternecker J, Schöler HR, Kuhlmann T, Zaehres H, Hargus G. *Sci Rep*. 2017 Mar 3;7:42991. doi: 10.1038/srep42991.
3. Autophagy in stem cell aging. Revuelta M, Matheu A. *Aging Cell*. 2017 Oct;16(5):912-915. doi: 10.1111/ace1.12655. Epub 2017 Aug 7.
4. Blockage of the Epithelial-to-Mesenchymal Transition Is Required for Embryonic Stem Cell Derivation. Totonchi M, Hassani SN, Sharifi-Zarchi A, Tapia N, Adachi K, Arand J, Greber B, Sabour D, Araúzo-Bravo MJ, Walter J, Pakzad M, Gourabi H, Schöler HR, Baharvand H. *Stem Cell Reports*. 2017 Oct 10;9(4):1275-1290. doi: 10.1016/j.stemcr.2017.08.006. Epub 2017 Sep 14.
5. Building Bridges for Innovation in Ageing: Synergies between Action Groups of the EIP on AHA. *J Nutr Health Aging*. 2017;21(1):92-104. doi: 10.1007/s12603-016-0803-1.
6. Characterizing the mitochondrial DNA polymerase gamma interactome by BioID identifies Ruvb12 localizes to the mitochondria. Liyanage SU, Coyaud E, Laurent EM, Hurren R, Maclean N, Wood SR, Kazak L, Shamas-Din A, Holt I, Raught B, Schimmer A. *Mitochondrion*. 2017 Jan;32:31-35. doi: 10.1016/j.mito.2016.11.001. Epub 2016 Nov 11.
7. Circular RNA profiling reveals that circular RNAs from ANXA2 can be used as new biomarkers for multiple sclerosis. Iparraguirre L, Muñoz-Culla M, Prada-Luengo I, Castillo-Triviño T, Olascoaga J, Otaegui D. *Hum Mol Genet*. 2017 Sep 15;26(18):3564-3572. doi: 10.1093/hmg/ddx243.
8. Clinicopathologic and molecular spectrum of RNASEH1-related mitochondrial disease. Bugiardini E, Poole OV, Manole A, Pittman AM, Horga A, Hargreaves I, Woodward CE, Sweeney MG, Holton JL, Taanman JW, Plant GT, Poulton J, Zeviani M, Ghezzi D, Taylor J, Smith C, Fratter C, Kanikannan MA, Paramasivam A, Thangaraj K, Spinazzola A, Holt IJ, Houlden H, Hanna MG, Pitceathly RDS. *Neurol Genet*. 2017 May 2;3(3):e149. doi: 10.1212/NXG.0000000000000149. eCollection 2017 Jun.
9. Deprescribing long-term treatments with bisphosphonates for osteoporosis in primary care in the Basque Country (Spain). Etxeberria A, Iribar J, Hernando J, Idarreta I, Vergara I, Mozo C, Vrotsou K, Belzunegui J, Lekuona A. *Gac Sanit*. 2017 Jan - Feb;31(1):35-39. doi: 10.1016/j.gaceta.2016.07.003. Epub 2016 Aug 24. Spanish.
10. DNA methylome analysis identifies accelerated epigenetic ageing associated with postmenopausal breast cancer susceptibility. Ambatipudi S, Horvath S, Perrier F, Cuenin C, Hernandez-Vargas H, Le Calvez-Kelm F, Durand G, Byrnes G, Ferrari P, Bouaoun L, Sklias A, Chajes V, Overvad K, Severi G, Baglietto L, Clavel-Chapelon F, Kaaks R, Barrdahl M, Boeing H, Trichopoulou A, Lagiou P, Naska A, Masala G, Agnoli C, Polidoro S, Tumino R, Panico S, Dollé M, Peeters PHM, Onland-Moret NC, Sandanger TM, Nøst TH, Weiderpass E, Quirós JR, Agudo A, Rodriguez-Barranco M, Huerta Castaño JM, Barricarte A, Fernández AM, Travis RC, Vineis P, Muller DC, Riboli E, Gunter M, Romieu I, Herceg Z. *Eur J Cancer*. 2017 Apr; 75:299-307. doi: 10.1016/j.ejca.2017.01.014. Epub 2017 Feb 28.
11. FRZB and melusin, overexpressed in LGMD2A, regulate integrin β 1D isoform replacement altering myoblast fusion and the integrin-signalling pathway. Jaka O, Casas-Fraile L, Azpitarte M, Aiastui A, López de Munain A, Sáenz A. *Expert Rev Mol Med*. 2017 Mar 16;19:e2. doi: 10.1017/erm.2017.3.
12. GAA Deficiency in Pompe Disease Is Alleviated by Exon Inclusion in iPSC-Derived Skeletal Muscle Cells. van der Wal E, Bergsma AJ, van Gestel TJM, in 't Groen SLM, Zaehres H, Araúzo-Bravo MJ, Schöler HR, van der Ploeg AT, Pijnappel WWMP. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2017 Jun 16;7:101-115. doi: 10.1016/j.omtn.2017.03.002. Epub 2017 Mar 14.
13. Health-related quality of life and associated factors in functionally independent older people. Machón M, Larrañaga I, Dorronsoro M, Vrotsou K, Vergara I. *BMC Geriatr*. 2017 Jan 14;17(1):19. doi: 10.1186/s12877-016-0410-3.
14. Incidence of varicella zoster virus infections of the central nervous system in the elderly: a large tertiary hospital-based series (2007-2014). Aruti M, Piñeiro LD, Salicio Y, Cilla G, Goenaga MA, López de Munain A. *J Neurovirol*. 2017 Jun;23(3):451-459. doi: 10.1007/s13365-017-0519-y. Epub 2017 Feb 21.
15. Incorporating Budget Impact Analysis in the Implementation of Complex Interventions: A Case of an Integrated Intervention for Multimorbid Patients within the CareWell Study. Soto-Gordoa M, Arospide A, Merino Hernández M, Mora Amengual J, Fullaondo Zabala A, Larrañaga I, de Manuel E, Mar J; [on behalf of the CareWell group]. *Value Health*. 2017 Jan;20(1):100-106. doi: 10.1016/j.jval.2016.08.002. Epub 2016 Oct 10.
16. Increased Arf/p53 activity in stem cells, aging and cancer. Carrasco-Garcia E, Moreno M, Moreno-Cugnon L, Matheu A. *Aging Cell*. 2017 Apr;16(2):219-225. doi: 10.1111/ace1.12574. Epub 2017 Jan 19. Review.
17. Insights into the mechanisms of copper dyshomeostasis in amyotrophic lateral sclerosis. Gil-Bea FJ, Aldanondo G, Lasa-Fernández H, López de Munain A, Vallejo-Illarramendi A. *Expert Rev Mol Med*. 2017 Jun 9;19:e7. doi: 10.1017/erm.2017.9.

18. iPS Cell Cultures from a Gerstmann-Sträussler-Scheinker Patient with the Y218N PRNP Mutation Recapitulate tau Pathology. Matamoros-Angles A, Gayosso LM, Richaud-Patin Y, di Domenico A, Vergara C, Hervera A, Sousa A, Fernández-Borges N, Consiglio A, Gavín R, López de Maturana R, Ferrer I, López de Munain A, Raya Á, Castilla J, Sánchez-Pernaute R, Del Río JA. *Mol Neurobiol*. 2017 May 2. doi: 10.1007/s12035-017-0506-6. [Epub ahead of print]
19. Lamins and nesprin-1 mediate inside-out mechanical coupling in muscle cell precursors through FHOD1. Schwartz C, Fischer M, Mamchaoui K, Bigot A, Lok T, Verdier C, Duperray A, Michel R, Holt I, Voit T, Quijano-Roy S, Bonne G, Coirault C. *Sci Rep*. 2017 Apr 28;7(1):1253. doi: 10.1038/s41598-017-01324-z.
20. Models for Studying Myelination, Demyelination and Remyelination. Osorio-Querejeta I, Sáenz-Cuesta M, Muñoz-Culla M, Otaegui D. *Neuromolecular Med*. 2017 May 23. doi: 10.1007/s12017-017-8442-1. [Epub ahead of print] Review.
21. NaviSE: superenhancer navigator integrating epigenomics signal algebra. Ascensión AM, Arrospide-Elgarresta M, Izeta A, Araúzo-Bravo MJ. *BMC Bioinformatics*. 2017 Jun 6;18(1):296. doi: 10.1186/s12859-017-1698-5.
22. Neuronal p38 α mediates synaptic and cognitive dysfunction in an Alzheimer's mouse model by controlling β -amyloid production. Colié S, Sarroca S, Palenzuela R, Garcia I, Matheu A, Corpas R, Dotti CG, Esteban JA, Sanfeliu C, Nebreda AR. *Sci Rep*. 2017 Mar 31;7:45306. doi: 10.1038/srep45306
23. Nontraditional Lipid Variables Predict Recurrent Brain Ischemia in Embolic Stroke of Undetermined Source. de la Riva P, Zubikarai M, Sarasqueta C, Tainta M, Muñoz-Lopetegui A, Andrés-Marín N, González F, Díez N, de Arce A, Bergareche A, Lopez de Munain A, Martínez-Zabaleta M. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017 Aug;26(8):1670-1677. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.03.024. Epub 2017 Apr 13.
24. Novel nesprin-1 mutations associated with dilated cardiomyopathy cause nuclear envelope disruption and defects in myogenesis. Zhou C, Li C, Zhou B, Sun H, Koullourou V, Holt I, Puckelwartz MJ, Warren DT, Hayward R, Lin Z, Zhang L, Morris GE, McNally EM, Shackleton S, Rao L, Shanahan CM, Zhang Q. *Hum Mol Genet*. 2017 Jun 15;26(12):2258-2276. doi: 10.1093/hmg/ddx116.
25. Oncogenic activity of SOX1 in glioblastoma. Garcia I, Aldaregia J, Marjanovic Vicentic J, Aldaz P, Moreno-Cugnon L, Torres-Bayona S, Carrasco-Garcia E, Garros-Regulez L, Egaña L, Rubio A, Pollard S, Stevanovic M, Sampron N, Matheu A. *Sci Rep*. 2017 Apr 20;7:46575. doi: 10.1038/srep46575.
26. P3BSseq: parallel processing pipeline software for automatic analysis of bisulfite sequencing data. Luu PL, Gerovska D, Arrospide-Elgarresta M, Retegi-Carrión S, Schöler HR, Araúzo-Bravo MJ. *Bioinformatics*. 2017 Feb 1;33(3):428-431. doi: 10.1093/bioinformatics/btw633.
27. Patients organizations and new drug approval in the US. Eteplirsén and Duchenne muscular dystrophy case. Lopez de Munain A, Ayuso C. *Rev Neurol*. 2017 Oct 16;65(8):373-380. Review. Spanish.
28. Progressive changes in non-coding RNA profile in leucocytes with age. Muñoz-Culla M, Irizar H, Gorostidi A, Alberro A, Osorio-Querejeta I, Ruiz-Martínez J, Olascoaga J, López de Munain A, Otaegui D. *Aging (Albany NY)*. 2017 Apr;9(4):1202-1218. doi: 10.18632/aging.101220.
29. Protective vaccination and blood-stage malaria modify DNA methylation of gene promoters in the liver of Balb/c mice. Al-Quraishy S, Dkhil MA, Abdel-Baki AS, Ghanjati F, Erichsen L, Santourlidis S, Wunderlich F, Araúzo-Bravo MJ. *Parasitol Res*. 2017 May;116(5):1463-1477. doi: 10.1007/s00436-017-5423-0. Epub 2017 Mar 18.
30. Schwann Cells in the Ventral Dermis Do Not Derive from Myf5-Expressing Precursors. Iribar H, Pérez-López V, Etxaniz U, Gutiérrez-Rivera A, Izeta A. *Stem Cell Reports*. 2017 Oct 11. pii: S2213-6711(17)30417-4. doi: 10.1016/j.stemcr.2017.09.010. [Epub ahead of print]
31. Systematic Review to Compare Urothelium Differentiation with Urethral Epithelium Differentiation in Fetal Development, as a Basis for Tissue Engineering of the Male Urethra. de Graaf P, van der Linde EM, Rosier PFWM, Izeta A, Sievert KD, Bosch JLHR, de Kort LMO. *Tissue Eng Part B Rev*. 2017 Jun;23(3):257-267. doi: 10.1089/ten.TEB.2016.0352. Epub 2016 Dec 2.
32. Usefulness of scoring risk for adverse outcomes in older patients with the Identification of Seniors at Risk scale and the Triage Risk Screening Tool: a meta-analysis. Rivero-Santana A, Del Pino-Sedeño T, Ramallo-Fariña Y, Vergara I, Serrano-Aguilar P. *Emergencias*. 2017 Feb;29(1):49-60. Review. Spanish.