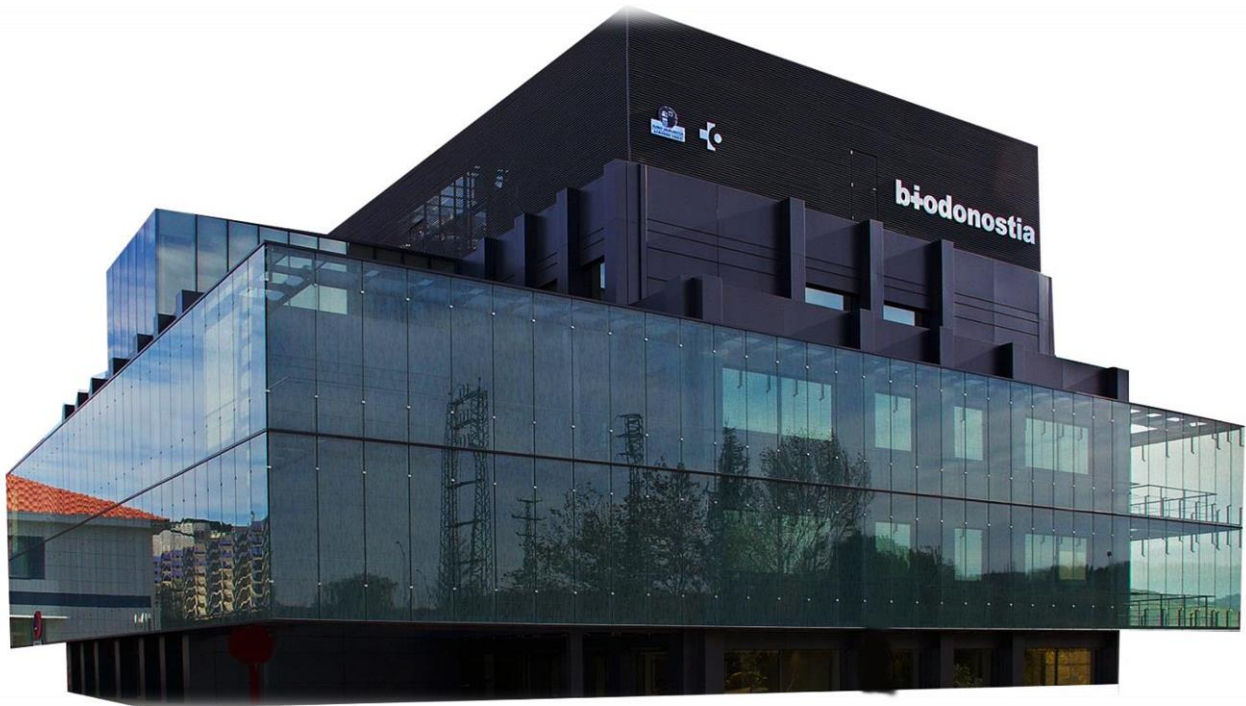


biodonostia

osasun ikerketa institutua
instituto de investigación sanitaria



Memoria Científica Área Transversal de Envejecimiento 2019

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 2019	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 Instituto de Investigación Sanitaria (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 situación, 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 2019.

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 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 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 situación económica desfavorable agrava.

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 siete 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 2019

El año 2019 ha sido muy positivo para la Estrategia IKAGURE-BD al haberse conseguido cerca de **20 nuevos proyectos** de investigación competitivos con más de **1.2 millones** de euros concedidos para el IIS Biodonostia, **60 publicaciones** y reforzando las estructuras y líneas de investigación con **nuevo personal** especializado en envejecimiento tanto en etapas tempranas (predoctorales) como en intermedias (postdoctorales e investigadores con líneas de investigación propias). Estos datos refuerzan que la estrategia IKAGURE-BD está bien asentada y consolidada, habiéndose convertido además en uno de los pilares de la investigación e innovación del IIS Biodonostia.

Esta anualidad ha sido un año de gran avance especialmente en el ámbito de la internacionalización con: (i) la generación de resultados muy prometedores de los estudios de "Single cell analysis" y la publicación de los estudios "Pericytes in cutaneous wound healing", "Role of bulge epidermal stem cells and TSLP signaling in psoriasis" y "Computational analysis of single-cell transcriptomics data elucidates the stabilization of Oct4 expression in the E3.25 mouse preimplantation embryo" en las revistas Scientific Reports (2) y EMBO Molecular Medicine dentro del proyecto "Data-Driven Drug Discovery for Wound Healing (4D-HEALING)" liderado por los Dres. Araúzo-Bravo e Izeta; (ii) la participación activa en dos proyectos europeos adicionales: "Innovation in Health and Care for All (ITHACA)" e "Integrated personalized care for patients with advanced chronic/life-threatening disease". En éste último, el Dr. Mar ha colaborado estrechamente con el Instituto de Investigación de Servicios en Salud Kronikgune en la tarea de "Socio-economic impact assessment and simulation modeling" dentro del paquete de trabajo de evaluación. Es de destacar la participación del IIS Biodonostia en el Proyecto ITHACA por el impacto que este proyecto puede suponer en el impulso de políticas regionales de investigación e innovación en el área de envejecimiento activo y saludable. Destaca también la concesión de la propuesta "ONKO-FRIL, Estratificación de pacientes en Oncogeriatría y personalización de intervenciones", liderada por la joven oncóloga Dra. Basterrechea, siendo además el único proyecto financiado en la Convocatoria de Proyectos Sanitarios Integrados del Departamento de Salud del Gobierno Vasco, con más de 400.000 euros para los próximos tres años. Sin duda, es un gran avance para la línea de investigación en Oncogeriatría dado su temprano estadio de desarrollo. Esta anualidad ha servido también para reforzar el apartado de fragilidad, con la Distrofia Miotónica tipo 1 como modelo de envejecimiento prematuro y el entendimiento de la biología del envejecimiento como áreas temáticas prioritarias y líderes de la Estrategia.

A continuación se detallan los avances y logros obtenidos en cada área temática a lo largo del año 2019.

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 "Neuronal p38a mediates age-associated neural stem cell exhaustion and cognitive

decline", "Primary cilium and brain aging: role in neural stem cells, neurodegenerative diseases and glioblastoma", "Ischemic stroke in neonatal and adult astrocytes", "SOX2 expression diminishes with ageing in several tissues in mice and humans" y "Centenarians Overexpress Pluripotency-Related Genes" en las revistas *Aging Cell*, *Ageing Research Reviews*, *Mechanisms of Ageing and Development* (2) y *The Journals of Gerontology Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, artículos generados por investigadores jóvenes especializados en investigación en envejecimiento en el Grupo del Dr. Matheu y liderados por él. Estos estudios cuentan con la colaboración de los Grupos del Dr. Izeta y la Dra. Vergara en el IIS Biodonostia; el Dr. Nebreda, los Dres. Bolaños y Viña en el consorcio para la investigación en fragilidad y envejecimiento saludable, CIBERfes; y el Dr. Torsten Schmitz, corroborando la multidisciplinariedad, capacidad colaborativa e internacionalización de la investigación realizada en el IIS Biodonostia. Algunos de estos estudios asocian la expresión de SOX2 al 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 en el año 2019. Estos estudios son sólo un avance de los trabajos que se están desarrollando, dejando envejecer modelos de ratón con ganancia o pérdida de función de los genes SOX y cuyos prometedoros resultados han sido presentados por miembros de distintos Grupos del Instituto como los de los Dres. Izeta, Matheu y Otaegui en distintos Congresos, y a su vez son la base para la propuesta del proyecto "Identificación de la función y relevancia clínica de Sox2 en envejecimiento y enfermedades asociadas al envejecimiento" liderado por el Dr. Matheu y financiado en la Convocatoria AES del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) en el año 2019. La relevancia de esta línea acerca del impacto de células madre en el envejecimiento y en enfermedades relacionadas, se refuerza con la publicación de **15 artículos** en revistas de la calidad de *Stem Cells and Development*, *Scientific Reports*, *Hepatology* ó *Plos One* por los Grupos de los Dres. Araúzo-Bravo, Bañales, Izeta y Matheu. En este ámbito destaca la labor realizada por el Grupo del Dr. Izeta en el agotamiento muscular, donde al registro del pasado año de la patente nacional no. P201830244 "Multipotent precursor cells sourced from cremaster muscle and their use in regenerative medicine", le suceden la publicación durante esta anualidad de los trabajos "The panniculus carnosus muscle: A novel model of striated muscle regeneration that exhibits sex differences in the mdx mouse" e "Isolation and characterization of myogenic precursor cells from human cremaster muscle".

La línea de investigación sobre agotamiento de células madre musculares se ha reforzado con la **incorporación** de la joven investigadora **Dra. Alonso** al Área de Neurociencias, obteniendo la financiación competitiva para el proyecto "Estudio de la capacidad regenerativa de las células madre del músculo en la Esclerosis Lateral Amiotrófica: Implicaciones para una etiopatogenia periférica" en la Convocatoria AES del ISCIII así como una beca del Departamento de Educación del Gobierno Vasco para la incorporación de un investigador predoctoral.

Asimismo, se han dado avances significativos en la identificación de cómo la mitocondria y el metabolismo afecta al envejecimiento celular y del organismo con la publicación de los trabajos "Nesprin-1-alpha2 associates with kinesin at myotube outer nuclear membranes, but is restricted to neuromuscular junction nuclei in adult muscle", "The Jekyll and Hyde character of RNase H1 and its multiple roles in mitochondrial DNA metabolism" "The mitochondrial R-loop", "MRPS25 mutations impair mitochondrial translation and cause encephalomyopathy" y "Gut microbiome and serum metabolome analyses identify molecular biomarkers and altered glutamate metabolism in fibromyalgia" por el Investigador Ikerbasque Professor Dr. Holt y el Responsable del Área de Neurociencias, el Dr. López de Munain. Otro hito que merece ser destacado tiene su base en la **epigenética**, donde los Grupos de los Dres. Lawrie y Otaegui han revelado el impacto de los RNA circulares en enfermedades asociadas al envejecimiento en estudios publicados en Seminars in Cancer Biology y Frontiers in Genetics. En este contexto, el Grupo del Dr. Otaegui está preparando una solicitud de patente de cara al próximo año. Por último, destacar la concesión de la financiación para un proyecto de investigación a la joven investigadora Moles, perteneciente al Grupo del Dr. Otaegui, para estudiar el impacto de la microbiota en enfermedades neurodegenerativas.

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 completando estudios en el grupo poblacional de centenarios y en **pacientes con Distrofia Miotónica tipo 1**, donde el Grupo del Dr. López de Munain ha observado que presentan múltiples evidencias de envejecimiento prematuro.

Entre los avances en estudios con centenarios, hay que destacar los resultados obtenidos por el Grupo del Dr. Otaegui que se incluyen en el artículo "T cells and immune functions of plasma extracellular vesicles are differentially modulated from adults to centenarians" en la revista Aging, y que ha contado con la colaboración de los Dres. López de Munain y Matheu y la Dra. Vergara. Estos investigadores también participan, junto a los Grupos de los Dres. Mar y Araúzo-Bravo en el proyecto "Abordaje integral de los centenarios: ¿modelo de envejecimiento saludable?" financiado por la Diputación Foral Gipuzkoa dentro del marco del "Programa Adinberri" para investigación en envejecimiento saludable. 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 procedentes de individuos jóvenes, septuagenarios y centenarios desarrollados por los Grupos de los Dres. Araúzo-Bravo, Matheu y Otaegui, respectivamente. Esta es una línea singular y novedosa ya que los estudios para entender a nivel biológico el envejecimiento saludable de los centenarios publicados hasta el momento se han centrado en muestras sanguíneas, dada su mayor facilidad de obtención. Dentro de esta área temática también se han producido avances en los estudios con pacientes con Distrofia Miotónica tipo I, que presentan múltiples

signos y características clínicas asociadas al envejecimiento, como ha revelado el Grupo del Dr. López de Munain y la Dra. Sistiaga en los trabajos "Age-related cognitive decline in myotonic dystrophy type 1: An 11-year longitudinal follow-up study", "Regional brain atrophy in gray and white matter is associated with cognitive impairment in Myotonic Dystrophy type 1" (ambos con todos sus autores pertenecientes al Hospital Universitario Donostia-OSI Donostialdea y el IIS Biodonostia, y con la Dra. Sistiaga de autor de correspondencia), "Increased Muscleblind levels by chloroquine treatment improve myotonic dystrophy type 1 phenotypes in in vitro and in vivo models" y "Leukocyte telomere length in patients with myotonic dystrophy type 1: a pilot study" en las revistas Journal of Neuropsychology, Neuroimage Clinical, Annals of Clinical and Translational Neurology y Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS). En el último estudio se ha determinado la longitud telomérica en una extensa cohorte de pacientes con Distrofia, en colaboración de los investigadores de la "Division of Cancer Epidemiology and Genetics", del National Cancer Institute (NIH americano), la Dra. Gadalla y el Dr. Greene.

También se han hecho avances significativos en el **testado de compuestos con potencial anti-envejecimiento** y la validación de compuestos desarrollados y patentados por el propio Dr. López de Munain conjuntamente con la Dra. Vallejo y el químico de la Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV-EHU), Dr. Aizpúrua frente a la distrofia miotónica, en otro ejemplo de la transversalidad e interacción clínico-básica de la Estrategia.

Son destacables también los 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 concesión del **proyecto ONKO-FRAIL**, basado en la estratificación de pacientes en Oncogeriatría mediante medición de escalas de fragilidad y personalización de intervenciones, liderada por la oncóloga Dra. Basterrechea y de la que forman parte los equipos de investigación de los Dres. Caffarel, Otaegui y Vergara. Por otra parte, el consorcio establecido con **Tecnalia Research & Innovation** y la **Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU)** ha mantenido su dinámica de colaboración y financiación conjunta y ha recibido fondos para el proyecto "EXAMINA: Desarrollo de Tecnologías para la valoración del dolor crónico y la capacidad funcional en personas mayores" en las Convocatorias ELKARTEK del Departamento de Desarrollo Económico e Infraestructuras del Gobierno Vasco Departamento de Industria del Gobierno Vasco y del Departamento de Salud en su versión de potenciación de la investigación en salud de carácter estratégico.

También se ha avanzado en la segunda anualidad 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" donde las empresas **Ibermática, S.A.** e **Indicate Solutions, S.L.**, han subcontratado a los investigadores del IIS Biodonostia, dentro de la convocatoria HAZITEK del Departamento de Desarrollo Económico e Infraestructuras del Gobierno Vasco y se ha conseguido la renovación del proyecto en la Convocatoria **Adinberri** de la Diputación Foral de Gipuzkoa.

En lo que a publicaciones se refiere, son varias, entre las que destacan "Description of frail older people profiles according to four screening tools applied in primary care settings: a cross sectional analysis", "Prevalence of frailty among community-dwelling elderly persons in Spain and factors associated with it" y "Effect of a multicomponent exercise programme (VIVIFRAIL) on functional capacity in frail community elders with cognitive decline: study protocol for a randomized multicentre control trial" en las revistas BMC Geriatrics, European Journal of General Practice y Trials, respectivamente.

Asimismo se ha reforzado la línea de colaboración dentro del consorcio para la investigación en fragilidad y envejecimiento saludable, **CIBERfes**, con la participación en los proyectos multicéntricos "Analysis of phenotypic clusters, progression paths and outcomes of frailty and dependence: The Spanish CohorFES Study and the SIDAP database" y "Multicenter Randomized Clinical Trial to analyze the efficacy of a Spanish Healthcare Ministry-based intervention to reduce frailty status in prefrail or frail older adults" liderados por los Dres. Nogués y Abizanda, respectivamente, y concedidos en la Convocatoria AES del ISCIII. Todo ello ha permitido que el Grupo de Investigación en Atención Primaria de la Dra. Vergara esté bien posicionado para la traslación del conocimiento generado en la línea de investigación de fragilidad al desarrollo del Plan de Atención al Mayor de Osakidetza-SVS y a otros ámbitos clínicos.

Asimismo, a lo largo de 2019 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 del Gobierno Vasco en su convocatoria de proyectos anual así como a través de la Convocatoria de proyectos **Bottom Up de las Organizaciones Sanitarias Integradas (OSIs)** de Gipuzkoa. Como se ha mencionado anteriormente, cabe empezar destacando el impulso de la línea de Oncogeriatría liderada por la Dra. Basterrechea, que obtuvo el proyecto integrado del Departamento de Salud del Gobierno Vasco. En esta línea además, se han elaborado dos trabajos de fin del Máster Universitario en Envejecimiento Saludable y Calidad de Vida de la Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU), titulados "Estudio de fragilidad en el paciente anciano con cáncer" y "Estudio de las herramientas de cribado de fragilidad en el paciente mayor con cáncer y su asociación con la valoración geriátrica", realizados por las Dras. Gómez y Telleria, presentando resultados en varios Congresos nacionales e internacionales. También la línea liderada por el Dr. Mar ha tenido avances y sus resultados han dado lugar a las publicaciones "Equalities in health-related quality of life according to age, gender, educational level, social class, body mass index and chronic diseases using the Spanish value set for Euroqol 5D-5L questionnaire", "Gender and socioeconomic inequalities in the implementation of the Basque programme for multimorbid patients" e "Impact of stratification on the effectiveness of a comprehensive patient-centered strategy for multimorbid patients" en las revistas Quality Life Outcomes, European Journal of Public Health, Health Services Research, entre otras, donde se describen programas, herramientas y metodologías que se están usando para estudiar el impacto económico que tiene el envejecimiento y la fragilidad en la salud pública. Son destacables los 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 Lancet Neurology, PNAS, Neurobiology of Aging, EBioMedicine Molecular Therapeutics, Brain y Human Molecular Genetics.

Por último, sigue siendo destacable el interés de la Estrategia en dos puntos que se consideran claves, 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 son determinantes. En el primer apartado, se han organizado eventos relacionados con el envejecimiento, destacando la organización de la Primera Jornada de presentación de resultados de IKAGURE-BD en el Instituto, la puesta en marcha del Congreso Internacional "International Meeting on Centenarians: Models of Healthy aging" a realizarse el 14 y 15 de mayo de 2020 en San Sebastián, 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. Estas acciones de difusión se complementan con la asistencia a **más de 60 Congresos** relacionados con el envejecimiento.

En relación a la formación, merecen ser destacados la defensa de **dos Tesis Doctorales** dentro del laboratorio del Dr. Otaegui; la realización de **tres trabajos de Fin de Master y Grado** en el ámbito del envejecimiento (dos asistenciales y otro centrado en la investigación básica); la realización de **dos estancias en centros internacionales** de excelencia como son el laboratorio del Dr. Hansen en la Universidad de Aarhus (Dinamarca) por parte de la investigadora predoctoral Leire Iparraguirre (Grupo del Dr. Otaegui) y el laboratorio del Dr. Gershon en la Universidad de Carolina del Norte por parte de Juncal Aldareguía (Grupo del Dr. Matheu); la invitación para impartir diferentes seminarios en instituciones nacionales e internacionales y eventos de divulgación científica de varios investigadores del Instituto.

La consolidación en el aspecto formativo se refuerza este año 2019 con la incorporación de la prometedora investigadora Dra. Alonso al Área de Neurociencias, con gran experiencia en envejecimiento de células madre musculares, y la concesión de contratos de Recursos Humanos para personal investigador en posiciones intermedias como puede ser el contrato Sara Borrell para la Dra. Alvarez-Sotta, la renovación de la Beca Postdoctoral del Gobierno Vasco para la Dra. Revuelta y la concesión de los contratos Gipuzkoa Talent y Miguel Servet para las Dras. Alonso y Carrasco-García, respectivamente. Estas se unen al Dr. Guereñu y las Dras Naldaiz y Vallejo (Grupo del Dr. López de Munain), las Dras. Moles y Muñoz (Grupo del Dr. Otaegui), la Dra. Fuertes (Grupo del Dr. Izeta), la Dra. Gerovska (Grupo del Dr. Arauzo-Bravo), la Dra. García-García (Grupo de la Dra. Vergara) y los Dres. Berna y Moreno (Grupo del Dr. Matheu) para **un total de 14 investigadores postdoctorales e investigadores con líneas de investigación propias** desarrollando proyectos enfocados en envejecimiento durante el 2019.

Todos estos logros han permitido posicionar 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. Neuronal p38a mediates age-associated neural stem cell exhaustion and cognitive decline.** Moreno-Cugnon L, Revuelta M, Arrizabalaga O, Colie S, Moreno-Valladares M, Jimenez-Blasco D, Gil-Bea F, Llarena I, Bolaños JP, Nebreda AR, Matheu A. *Aging Cell*. 2019 Dec;18(6):e13044. doi: 10.1111/accel.13044. Epub 2019 Sep 27.
- 2. T cells and immune functions of plasma extracellular vesicles are differentially modulated from adults to centenarians.** Alberro A, Osorio-Querejeta I, Sepúlveda L, Fernández-Eulate G, Mateo-Abad M, Muñoz-Culla M, Carregal-Romero S, Matheu A, Vergara I, López de Munain A, Sáenz-Cuesta M, Otaegui D. *Aging (Albany NY)*. 2019 Nov 27;11(22):10723-10741. doi: 10.18632/aging.102517. Epub 2019 Nov 27. PMID: 31785146 Free PMC article.
- 3. Description of frail older people profiles according to four screening tools applied in primary care settings: a cross sectional analysis.** Vergara I, Mateo-Abad M, Saucedo-Figuero MC, Machón M, Montiel-Luque A, Vrotsou K, Nava Del Val MA, Díez-Ruiz A, Güell C, Matheu A, Bueno A, Núñez J, Rivas-Ruiz F. *BMC Geriatr*. 2019 Dec 3;19(1):342. doi: 10.1186/s12877-019-1354-1. PMID: 31795949 Free PMC article.
- 4. Prevalence of frailty among community-dwelling elderly persons in Spain and factors associated with it.** Rivas-Ruiz F, Machón M, Contreras-Fernández E, Vrotsou K, Padilla-Ruiz M, Díez Ruiz AI, de Mesa Berenguer Y, Vergara I; Group GIFEA. *Eur J Gen Pract*. 2019 Oct;25(4):190-196. doi: 10.1080/13814788.2019.1635113. Epub 2019 Oct 22. PMID: 31637940 Free PMC article.
- 5. Effect of a multicomponent exercise programme (VIVIFRIL) on functional capacity in frail community elders with cognitive decline: study protocol for a randomized multicentre control trial.** Casas-Herrero A, Anton-Rodrigo I, Zambom-Ferraresi F, Sáez de Asteasu ML, Martínez-Velilla N, Elexpuru-Estomba J, Marin-Epelde I, Ramon-Espinoza F, Petidier-Torregrosa R, Sanchez-Sanchez JL, Ibañez B, Izquierdo M. *Trials*. 2019 Jun 17;20(1):362. doi: 10.1186/s13063-019-3426-0.
- 6. 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. PMID: 29574045
- 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. PMID: 30290161 Free PMC article. Review.
- 8. Aging Reduces the Functional Brain Networks Strength—a Resting State fMRI Study of Healthy Mouse Brain.** Egimendia A, Minassian A, Diedenhofen M, Wiedermann D, Ramos-Cabrer P, Hoehn M. *Front Aging Neurosci*. 2019 Oct 11;11:277. doi: 10.3389/fnagi.2019.00277. eCollection 2019.
- 9. Primary cilium and brain aging: role in neural stem cells, neurodegenerative diseases and glioblastoma.** Álvarez-Satta M, Moreno-Cugnon L, Matheu A. *Ageing Res Rev*. 2019 Jul;52:53-63. doi: 10.1016/j.arr.2019.04.004. Epub 2019 Apr 18. PMID: 31004829 Review.
- 10. 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*. 2019 Aug 16;74(9):1391-1395. doi: 10.1093/gerona/gly168. PMID: 30052797
- 11. Leukocyte telomere length in patients with myotonic dystrophy type I: a pilot study.** Wang Y, Best A, Fernández-Torrón R, Alsaggaf R, Garcia-Puga M, Dagnall CL, Hicks B, Thompson M, Matheu Fernandez A, Zulaica Ijurco M, Greene MH, Lopez de Munain A, Gadalla SM. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020 Jan;7(1):126-131. doi: 10.1002/acn3.50954. Epub 2019 Dec 5.

12. **Regional brain atrophy in gray and white matter is associated with cognitive impairment in Myotonic Dystrophy type 1.** Labayru G, Diez I, Sepulcre J, Fernández E, Zulaica M, Cortés JM, López de Munain A, Sistiaga A. *Neuroimage Clin.* 2019;24:102078. doi: 10.1016/j.nicl.2019.102078. Epub 2019 Nov 6.
13. **Increased Muscleblind levels by chloroquine treatment improve myotonic dystrophy type 1 phenotypes in in vitro and in vivo models.** Bargiela A, Sabater-Arcis M, Espinosa-Espinosa J, Zulaica M, Lopez de Munain A, Artero R. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019 Dec 10;116(50):25203-25213. doi: 10.1073/pnas.1820297116. Epub 2019 Nov 21.
14. **Age-related cognitive decline in myotonic dystrophy type 1: An 11-year longitudinal follow-up study.** Labayru G, Aliri J, Zulaica M, López de Munain A, Sistiaga A. *J Neuropsychol.* 2020 Mar;14(1):121-134. doi: 10.1111/jnp.12192. Epub 2019 Aug 13.
15. **Nesprin-1-alpha2 associates with kinesin at myotube outer nuclear membranes, but is restricted to neuromuscular junction nuclei in adult muscle.** Holt I, Fuller HR, Lam LT, Sewry CA, Shirran SL, Zhang Q, Shanahan CM, Morris GE. *Sci Rep.* 2019 Oct 2;9(1):14202. doi: 10.1038/s41598-019-50728-6.
16. **The Jekyll and Hyde character of RNase H1 and its multiple roles in mitochondrial DNA metabolism.** Holt IJ. *DNA Repair (Amst).* 2019 Dec;84:102630. Doi 10.1016/j.dnarep.2019.06.001. Epub 2019 Jun 4. Review.
17. **The mitochondrial R-loop.** Holt IJ. *Nucleic Acids Res.* 2019 Jun 20;47(11):5480-5489. doi: 10.1093/nar/gkz277.
18. **MRPS25 mutations impair mitochondrial translation and cause encephalomyopathy.** Bugiardini E, Mitchell AL, Rosa ID, Horning-Do HT, Pitmann AM, Poole OV, Holton JL, Shah S, Woodward C, Hargreaves I, Quinlivan R, Amunts A, Wiesner RJ, Houlden H, Holt IJ, Hanna MG, Pitceathly RDS, Spinazzola A. *Hum Mol Genet.* 2019 Aug 15;28(16):2711-2719. doi: 10.1093/hmg/ddz093.
19. **Ischemic stroke in neonatal and adult astrocytes.** Revuelta M, Elicegui A, Moreno-Cugnon L, Bühner C, Matheu A, Schmitz T. *Mech Ageing Dev.* 2019 Oct;183:111147. doi: 10.1016/j.mad.2019.111147. Epub 2019 Sep 4. PMID: 31493435 Review.
20. **[Social inequalities in health among the elderly population: review of indicators used in Spain].** Mosquera I, Machón M, Vergara I, Larrañaga I, Martín U; por el Grupo de Determinantes Sociales de la Salud de la Sociedad Española de Epidemiología. *Gac Sanit.* 2019 Jan 18;S0213-9111(18)30248-6. doi: 10.1016/j.gaceta.2018.11.002. Online ahead of print. PMID: 30665691 Free article. Review. Spanish.
21. **Evaluation and refinement of the PRESTART tool for identifying 12-14 year olds at high lifetime risk of developing type 2 diabetes compared to a clinicians assessment of risk: a cross-sectional study.** Gray LJ, Brady EM, Albaina O, Edwardson CL, Harrington D, Khunti K, Miksza J, Raposo JF, Smith E, Vazeou A, Vergara I, Weihrauch-Blüher S, Davies MJ; PRE-START Collaborative. *BMC Endocr Disord.* 2019 Jul 25;19(1):79. doi: 10.1186/s12902-019-0410-3. PMID: 31345191 Free PMC article.
22. **Signal Integration and Transcriptional Regulation of the Inflammatory Response Mediated by the GM- β -M-CSF Signaling Axis in Human Monocytes.** Rodríguez RM, Suarez-Alvarez B, Lavín JL, Ascensión AM, Gonzalez M, Lozano JJ, Raneros AB, Bulnes PD, Vidal-Castiñeira JR, Huidobro C, Martin-Martin C, Sanz AB, Ruiz-Ortega M, Puig-Kröger A, Corbí AL, Araúzo-Bravo MJ, Aransay AM, Lopez-Larrea C. *Cell Rep.* 2019 Oct 22;29(4):860-872.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2019.09.035.
23. **The K2P -channel TASK1 affects Oligodendroglial differentiation but not myelin restoration.** Albrecht S, Korr S, Nowack L, Narayanan V, Starost L, Stortz F, Araúzo-Bravo MJ, Meuth SG, Kuhlmann T, Hundehede P. *Glia.* 2019 May;67(5):870-883. doi: 10.1002/glia.23577. Epub 2019 Jan 9. PMID: 30623969

24. **To Be or Not to Be: Circular RNAs or mRNAs From Circular DNAs?** Iparraguirre L, Prada-Luengo I, Regenberg B, Otaegui D. *Front Genet.* 2019 Oct 11;10:940. doi: 10.3389/fgene.2019.00940. eCollection 2019.
25. **Liquid Biopsy in Glioblastoma: Opportunities, Applications and Challenges.** Saenz-Antoñanzas A, Auzmendi-Iriarte J, Carrasco-Garcia E, Moreno-Cugnon L, Ruiz I, Villanua J, Egaña L, Otaegui D, Samprón N, Matheu A. *Cancers (Basel).* 2019 Jul 5;11(7):950. doi: 10.3390/cancers11070950. PMID: 31284524 Free PMC article. Review.
26. **CircRNAs and cancer: Biomarkers and master regulators.** Arnaiz E, Sole C, Manterola L, Iparraguirre L, Otaegui D, Lawrie CH. *Semin Cancer Biol.* 2019 Oct;58:90-99. doi: 10.1016/j.semcancer.2018.12.002. Epub 2018 Dec 11. PMID: 30550956 Review.
27. **The circulating transcriptome as a source of cancer liquid biopsy biomarkers.** Sole C, Arnaiz E, Manterola L, Otaegui D, Lawrie CH. *Semin Cancer Biol.* 2019 Oct;58:100-108. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.01.003. Epub 2019 Jan 23. PMID: 30684535 Review.
28. **Pericytes in Cutaneous Wound Healing.** Morikawa S, Iribar H, Gutiérrez-Rivera A, Ezaki T, Izeta A. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1147:1-63. doi: 10.1007/978-3-030-16908-4_1.
29. **Role of bulge epidermal stem cells and TSLP signaling in psoriasis.** Gago-Lopez N, Mellor LF, Megías D, Martín-Serrano G, Izeta A, Jimenez F, Wagner EF. *EMBO Mol Med.* 2019 Nov 7;11(11):e10697. doi: 10.15252/emmm.201910697. Epub 2019 Sep 26.
30. **The panniculus carnosus muscle: A novel model of striated muscle regeneration that exhibits sex differences in the mdx mouse.** Bahri OA, Naldaiz-Gastesi N, Kennedy DC, Wheatley AM, Izeta A, McCullagh KJA. *Sci Rep.* 2019 Nov 4;9(1):15964. doi: 10.1038/s41598-019-52071-2.
31. **Isolation and characterization of myogenic precursor cells from human cremaster muscle.** Naldaiz-Gastesi N, Goicoechea M, Aragón IM, Pérez-López V, Fuertes-Alvarez S, Herrera-Imbroda B, López de Munain A, de Luna-Díaz R, Baptista PM, Fernández MA, Lara MF, Izeta A. *Sci Rep.* 2019 Mar 5;9(1):3454. doi: 10.1038/s41598-019-40042-6.
32. **Aging-Related Expression of Twinfilin-1 Regulates Cholangiocyte Biological Response to Injury.** Maroni L, Pinto C, Giordano DM, Saccomanno S, Banales 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, Svegliati Baroni G, Marzioni M. *Hepatology.* 2019 Sep;70(3):883-898. doi: 10.1002/hep.30466. Epub 2019 Mar 11.
33. **Computational analysis of single-cell transcriptomics data elucidates the stabilization of Oct4 expression in the E3.25 mouse preimplantation embryo.** Gerovska D, Araúzo-Bravo MJ. *Sci Rep.* 2019 Jun 20;9(1):8930. doi: 10.1038/s41598-019-45438-y.
34. **Enhanced Ex Vivo Generation of Erythroid Cells from Human Induced Pluripotent Stem Cells in a Simplified Cell Culture System with Low Cytokine Support.** Bernecker C, Ackermann M, Lachmann N, Rohrhofer L, Zaehres H, Araúzo-Bravo MJ, van den Akker E, Schlenke P, Dorn I. *Stem Cells Dev.* 2019 Dec 1;28(23):1540-1551. doi: 10.1089/scd.2019.0132. Epub 2019 Nov 19.
35. **Oct4 and Hnf4a-induced hepatic stem cells ameliorate chronic liver injury in liver fibrosis model.** Park MR, Wong MS, Araúzo-Bravo MJ, Lee H, Nam D, Park SY, Seo HD, Lee SM, Zeilhofer HF, Zaehres H, Schöler HR, Kim JB. *PLoS One.* 2019 Aug 12;14(8):e0221085. doi: 10.1371/journal.pone.0221085. eCollection 2019.
36. **SIX1 represses senescence and promotes SOX2-mediated cellular plasticity during tumorigenesis.** De Lope C, Martín-Alonso S, Auzmendi-Iriarte J, Escudero C, Mulet I, Larrasa-Alonso J, López-Antona I, Matheu A, Palmero I. *Sci Rep.* 2019 Feb 5;9(1):1412. doi: 10.1038/s41598-018-38176-0. PMID: 30723235 Free PMC article.
37. **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, Samprón 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.PMID: 30209685

38. **Mefformin induces a fasting- and antifolate-mimicking modification of systemic host metabolism in breast cancer patients.** Cuyàs E, Fernández-Arroyo S, Buxó M, Pernas S, Dorca J, Álvarez I, Martínez S, Pérez-García JM, Batista-López N, Rodríguez-Sánchez CA, Amillano K, Domínguez S, Luque M, Morilla I, Stradella A, Viñas G, Cortés J, Verdura S, Brunet J, López-Bonet E, García M, Saidani S, Joven J, Martín-Castillo B, Menendez JA. *Aging (Albany NY)*. 2019 May 9;11(9):2874-2888. doi: 10.18632/aging.101960.
39. **Equalities in health-related quality of life according to age, gender, educational level, social class, body mass index and chronic diseases using the Spanish value set for Euroqol 5D-5L questionnaire.** Arospide A, Machón M, Ramos-Goñi JM, Ibarrondo O, Mar J. *Health Qual Life Outcomes*. 2019 Apr 18;17(1):69. doi: 10.1186/s12955-019-1134-
40. **Gender and socioeconomic inequalities in the implementation of the Basque programme for multimorbid patients.** Soto-Gordoa M, Arospide A, Millán E, Calvo M, Igartua JI, Esnaola S, Ganzarain J, Mar J. *Eur J Public Health*. 2019 Aug 1;29(4):681-686. doi: 10.1093/eurpub/ckz071.PMID: 31056677
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, Arospide 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.PMID: 30467846 Free PMC article. *Clinical Trial*.
42. **Age at symptom onset and death and disease duration in genetic frontotemporal dementia: an international retrospective cohort study.** Moore KM, Nicholas J, Grossman M, McMillan CT, Irwin DJ, Massimo L, Van Deerlin VM, Warren JD, Fox NC, Rossor MN, Mead S, Bocchetta M, Boeve BF, Knopman DS, Graff-Radford NR, Forsberg LK, Rademakers R, Wszolek ZK, van Swieten JC, Jiskoot LC, Meeter LH, Dopper EG, Papma JM, Snowden JS, Saxon J, Jones M, Pickering-Brown S, Le Ber I, Camuzat A, Brice A, Caroppo P, Ghidoni R, Pievani M, Benussi L, Binetti G, Dickerson BC, Lucente D, Krivensky S, Graff C, Öijerstedt L, Fallström M, Thonberg H, Ghoshal N, Morris JC, Borroni B, Benussi A, Padovani A, Galimberti D, Scarpini E, Fumagalli GG, Mackenzie IR, Hsiung GR, Sengdy P, Boxer AL, Rosen H, Taylor JB, Synofzik M, Wilke C, Sulzer P, Hodges JR, Halliday G, Kwok J, Sanchez-Valle R, Lladó A, Borrego-Ecija S, Santana I, Almeida MR, Tábuas-Pereira M, Moreno F, Barandiaran M, Indakoetxea B, Levin J, Danek A, Rowe JB, Cope TE, Otto M, Anderl-Straub S, de Mendonça A, Maruta C, Masellis M, Black SE, Couratier P, Lautrette G, Huey ED, Sorbi S, Nacmias B, Laforce R Jr, Tremblay ML, Vandenbergh R, Damme PV, Rogalski EJ, Weintraub S, Gerhard A, Onyike CU, Ducharme S, Papageorgiou SG, Ng ASL, Brodtmann A, Finger E, Guerreiro R, Bras J, Rohrer JD; FTD Prevention Initiative. *Lancet Neurol*. 2020 Feb;19(2):145-156. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30394-1. Epub 2019 Dec 3. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2020 Feb;19(2):e2.
43. **Pramipexole-induced impulsivity in mildparkinsonian rats: a model of impulse control disorders in Parkinson's disease.** Jiménez-Urbieta H, Gago B, Quiroga-Varela A, Rodríguez-Chinchilla T, Merino-Galán L, Oregi A, Beloso-Iguerategui A, Delgado-Alvarado M, Navalpotro-Gómez I, Marin C, Fernagut PO, Rodríguez-Oroz MC. *Neurobiol Aging*. 2019 Mar;75:126-135. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.11.021. Epub 2018 Nov 24.
44. **ABO blood group distributions in multiple sclerosis patients from Basque Country; O- as a protective factor.** Lopetegui I, Muñoz-Lopetegui A, Arruti M, Prada A, Urcelay S, Olascoaga J, Otaegui D, Castillo-Triviño T. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2019 Nov 15;5(4):2055217319888957. doi: 10.1177/2055217319888957. eCollection 2019 Oct-Dec.
45. **The Genetic Architecture of Parkinson Disease in Spain: Characterizing Population-Specific Risk, Differential Haplotype Structures, and Providing Etiologic Insight.** Bandres-Ciga S, Ahmed S, Sabir MS, Blauwendraat C, Adarmes-Gómez AD, Bernal-Bernal I, Bonilla-Toribio M, Buiza-Rueda D, Carrillo F, Carrión-Claro M, Gómez-Garre P, Jesús S, Labrador-Espinosa MA, Macias D, Méndez-Del-Barrio C, Periñán-Tocino T, Tejera-Parrado C, Vargas-González L, Diez-Fairen M, Alvarez I, Tartari JP, Buongiorno M, Aguilar M, Gorostidi A, Bergareche JA, Mondragon E, Vinagre-Aragon A, Croitoru I, Ruiz-Martínez J, Dols-Icardo O, Kulisevsky J, Marín-Lahoz J,

Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B, Ezquerro M, Cámara A, Compta Y, Fernández M, Fernández-Santiago R, Muñoz E, Tolosa E, Valldeoriola F, Gonzalez-Aramburu I, Sanchez Rodríguez A, Sierra M, Menéndez-González M, Blazquez M, Garcia C, Suarez-San Martin E, García-Ruiz P, Martínez-Castrillo JC, Vela-Desojo L, Ruz C, Barrero FJ, Escamilla-Sevilla F, Mínguez-Castellanos A, Cerdan D, Tabernero C, Gomez Heredia MJ, Perez Errazquin F, Romero-Acebal M, Feliz C, Lopez-Sendon JL, Mata M, Martínez Torres I, Kim JJ, Dalgard CL; American Genome Center, Brooks J, Saez-Atienzar S, Gibbs JR, Jorda R, Botia JA, Bonet-Ponce L, Morrison KE, Clarke C, Tan M, Morris H, Edsall C, Hernandez D, Simon-Sanchez J, Nalls MA, Scholz SW, Jimenez-Escrig A, Duarte J, Vives F, Duran R, Hoenicka J, Alvarez V, Infante J, Martí MJ, Clarimón J, López de Munain A, Pastor P, Mir P, Singleton A; International Parkinson Disease Genomics Consortium. *Mov Disord.* 2019 Dec;34(12):1851-1863. doi: 10.1002/mds.27864. Epub 2019 Oct 29.

46. **Gut microbiome and serum metabolome analyses identify molecular biomarkers and altered glutamate metabolism in fibromyalgia.** Clos-García M, Andrés-Marín N, Fernández-Eulate G, Abecia L, Lavín JL, van Liempd S, Cabrera D, Royo F, Valero A, Errazquin N, Vega MCG, Govillard L, Tackett MR, Tejada G, González E, Anguita J, Bujanda L, Orcasitas AMC, Aransay AM, Maíz O, López de Munain A, Falcón-Pérez JM. *EBioMedicine.* 2019 Aug;46:499-511. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.07.031. Epub 2019 Jul 18.
47. **Calcium Mechanisms in Limb-Girdle Muscular Dystrophy with CAPN3 Mutations.** Lasa-Elgarresta J, Mosqueira-Martín L, Naldaiz-Gastesi N, Sáenz A, López de Munain A, Vallejo-Illarramendi A. *Int J Mol Sci.* 2019 Sep 13;20(18). pii: E4548. doi: 10.3390/ijms20184548. Review.
48. **Gene Correction of LGMD2A Patient-Specific iPSCs for the Development of Targeted Autologous Cell Therapy.** Selvaraj S, Dhoke NR, Kiley J, Mateos-Aierdi AJ, Tungtur S, Mondragon-Gonzalez R, Killeen G, Oliveira VKP, López de Munain A, Perlingeiro RCR. *Mol Ther.* 2019 Dec 4;27(12):2147-2157. doi: 10.1016/j.jymthe.2019.08.011. Epub 2019 Aug 28.
49. **Genome-wide association analysis of dementia and its clinical endophenotypes reveal novel loci associated with Alzheimer's disease and three causality networks: The GR@ACE project.** Moreno-Grau S, de Rojas I, Hernández I, Quintela I, Montreal L, Alegret M, Hernández-Olasagarre B, Madrid L, González-Perez A, Maroñas O, Rosende-Roca M, Mauleón A, Vargas L, Lafuente A, Abdelnour C, Rodríguez-Gómez O, Gil S, Santos-Santos MÁ, Espinosa A, Ortega G, Sanabria Á, Pérez-Cordón A, Cañabate P, Moreno M, Preckler S, Ruiz S, Aguilera N, Pineda JA, Macías J, Alarcón-Martín E, Sotolongo-Grau O; GR@ACE consortium; DEGESCO consortium; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Marquié M, Monté-Rubio G, Valero S, Benaque A, Clarimón J, Bullido MJ, García-Ribas G, Pastor P, Sánchez-Juan P, Álvarez V, Piñol-Ripoll G, García-Alberca JM, Royo JL, Franco E, Mir P, Calero M, Medina M, Rábano A, Ávila J, Antúnez C, Real LM, Orellana A, Carracedo Á, Sáez ME, Tárraga L, Boada M, Ruiz A. *Alzheimers Dement.* 2019 Oct;15(10):1333-1347. doi: 10.1016/j.jalz.2019.06.4950. Epub 2019 Aug 28.
50. **Parkinsonism and spastic paraplegia type 7: Expanding the spectrum of mitochondrial Parkinsonism.** De la Casa-Fages B, Fernández-Eulate G, Gamez J, Barahona-Hernando R, Morís G, García-Barcina M, Infante J, Zulaica M, Fernández-Pelayo U, Muñoz-Oreja M, Urtasun M, Olaskoaga A, Zelaya V, Jericó I, Saez-Villaverde R, Catalina I, Sola E, Martínez-Sáez E, Pujol A, Ruiz M, Schlüter A, Spinazzola A, Muñoz-Blanco JL, Grandas F, Holt I, Álvarez V, López de Munain A. *Mov Disord.* 2019 Oct;34(10):1547-1561. doi: 10.1002/mds.27812. Epub 2019 Aug 21.
51. **RAB8, RAB10 and RILPL1 contribute to both LRRK2 kinase-mediated centrosomal cohesion and ciliogenesis deficits.** Lara Ordóñez AJ, Fernández B, Fdez E, Romo-Lozano M, Madero-Pérez J, Lobbstaël E, Baekelandt V, Aiastui A, López de Munain A, Melrose HL, Civiero L, Hilfiker S. *Hum Mol Genet.* 2019 Nov 1;28(21):3552-3568. doi: 10.1093/hmg/ddz201.
52. **Study of the effect of anti-rhGAA antibodies at low and intermediate titers in late onset Pompe patients treated with ERT.** Fernández-Simón E, Carrasco-Rozas A, Gallardo E, González-Quereda L, Alonso-Pérez J, Belmonte I, Pedrosa-Hernández I, Montiel E, Segovia S, Suárez-Calvet X, Llauger J, Mayos M, Illa I, Barba-Romero MA, Barcena J, Paradas C, Carzorra MR, Creus C, Coll-Cantí J, Díaz M, Domínguez C, Fernández-Torrón R, García-Antelo MJ, Grau JM, López de Munain A, Martínez-García FA, Morgado Y, Moreno A, Morís G, Muñoz-Blanco

- MA, Nascimento A, Parajuá-Pozo JL, Querol L, Rojas R, Robledo-Strauss A, Rojas-Marcos Í, Salazar JA, Usón M, Díaz-Manera J. *Mol Genet Metab.* 2019 Sep - Oct;128(1-2):129-136. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.07.013. Epub 2019 Jul 23.
53. **FAHN/SPG35: a narrow phenotypic spectrum across disease classifications.** Rattay TW, Lindig T, Baets J, Smets K, Deconinck T, Söhn AS, Hörtnagel K, Eckstein KN, Wiethoff S, Reichbauer J, Döbler-Neumann M, Krägeloh-Mann I, Auer-Grumbach M, Plecko B, Münchau A, Wilken B, Janaschek M, Giese AK, De Bleecker JL, Ortibus E, Debyser M, Lopez de Munain A, Pujol A, Bassi MT, D'Angelo MG, De Jonghe P, Züchner S, Bauer P, Schöls L, Schüle R. *Brain.* 2019 Jun 1;142(6):1561-1572. doi: 10.1093/brain/awz102.
54. **Associations between olfactory pathway gene methylation marks, obesity features and dietary intakes.** Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Zulet MA, Santos JL, Martinez JA; MENA project. *Genes Nutr.* 2019 Apr 25;14:11. doi: 10.1186/s12263-019-0635-9. eCollection 2019.
55. **PDGF-BB serum levels are decreased in adult onset Pompe patients.** Fernández-Simón E, Carrasco-Rozas A, Gallardo E, Figueroa-Bonaparte S, Belmonte I, Pedrosa I, Montiel E, Suárez-Calvet X, Alonso-Pérez J, Segovia S, Nuñez-Peralta C, Llauger J, Mayos M, Illa I; Spanish Pompe Study Group, Díaz-Manera J. *Sci Rep.* 2019 Feb 14;9(1):2139. doi: 10.1038/s41598-018-38025-0.
56. **Lamin A/C dysregulation contributes to cardiac pathology in a mouse model of severe spinal muscular atrophy.** Šoltić D, Shorrock HK, Allardyce H, Wilson EL, Holt I, Synowsky SA, Shirran SL, Parson SH, Gillingwater TH, Fuller HR. *Hum Mol Genet.* 2019 Nov 1;28(21):3515-3527. doi: 10.1093/hmg/ddz195.
57. **Dementia-related neuropsychiatric symptoms: inequalities in pharmacological treatment and institutionalization.** Mar J, Arrospide A, Soto-Gordoa M, Iruin Á, Tainta M, Gabilondo A, Mar-Barrutia L, Calvo M, Mateos M, Ibarrodo O. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019 Jul 17;15:2027-2034. doi: 10.2147/NDT.S209008. eCollection 2019.
58. **Biological and prognostic differences between symptomatic colorectal carcinomas and those detected by screening.** Téllez T, Abitei C, Padilla-Ruiz MDC, Rivas-Ruiz F, Fúnez R, Pereda T, Rodrigo I, Alcaide J, Baré ML, Morales Suárez-Varela MM, Zabalza I, Sánchez Del Charco M, Borrero Martín JJ, García Del Moral R, Escobar A, Quintana JM, Aguirre U, Redondo M; REDISSEC-CARESS/CCR group. *Eur J Surg Oncol.* 2019 Oct;45(10):1876-1881. doi: 10.1016/j.ejso.2019.05.027. Epub 2019 Jun 5. PMID: 31189513
59. **Single nucleotide polymorphisms associated with susceptibility for development of colorectal cancer: Case-control study in a Basque population.** Alegria-Lertxundi I, Aguirre C, Bujanda L, Fernández FJ, Polo F, Ordovás JM, Etxezarraga MC, Zabalza I, Larzabal M, Portillo I, de Pancorbo MM, Palencia-Madrid L, Rocandio AM, Arroyo-Izaga M. *PLoS One.* 2019 Dec 10;14(12):e0225779. doi: 10.1371/journal.pone.0225779. eCollection 2019.
60. **The impact of patient identification on an integrated program of palliative care in Basque Country.** Larrañaga I, Millas J, Soto-Gordoa M, Arrospide A, San Vicente R, Irizar M, Lanzeta I, Mar J. *Aten Primaria.* 2019 Feb;51(2):80-90.