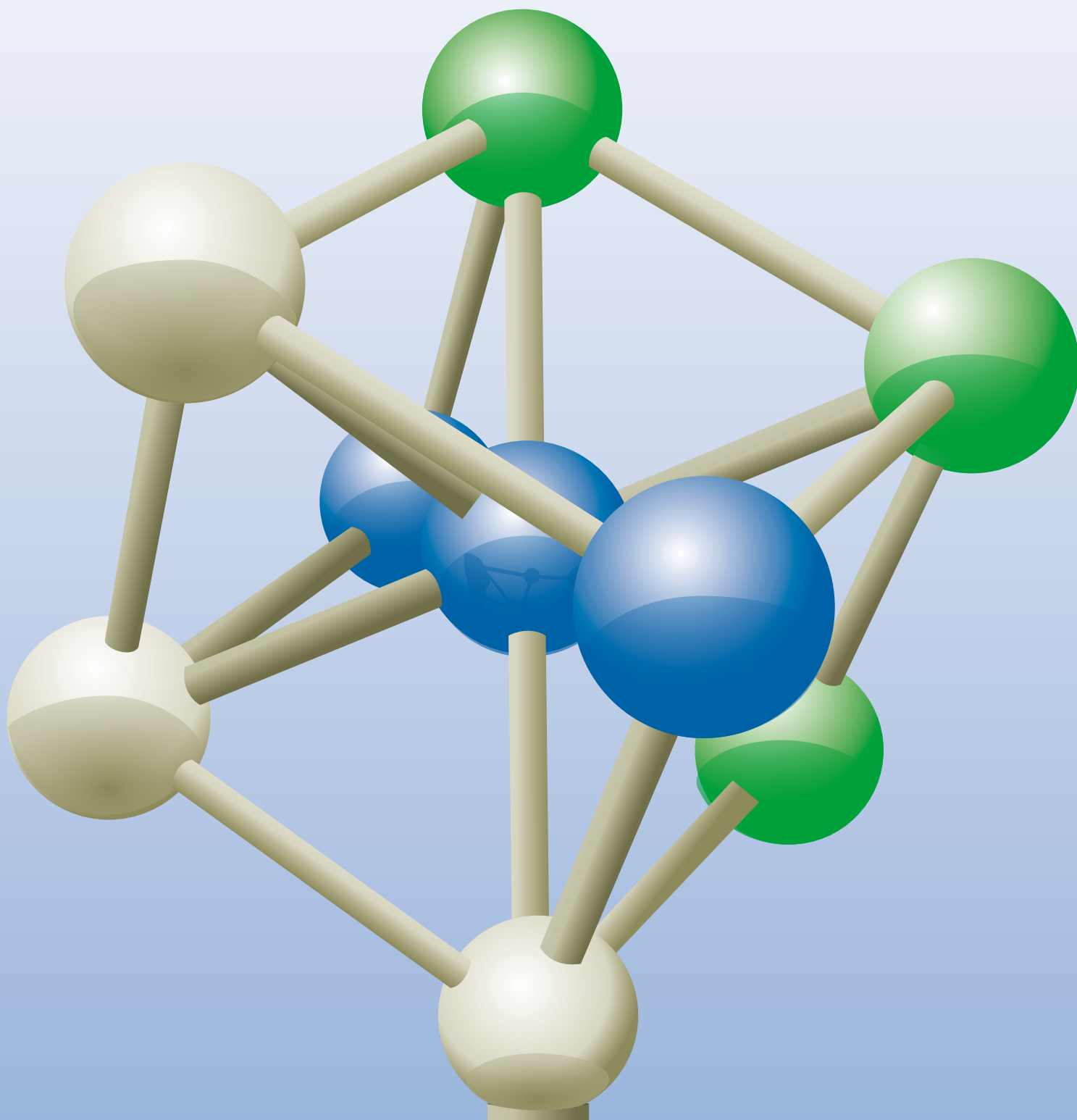


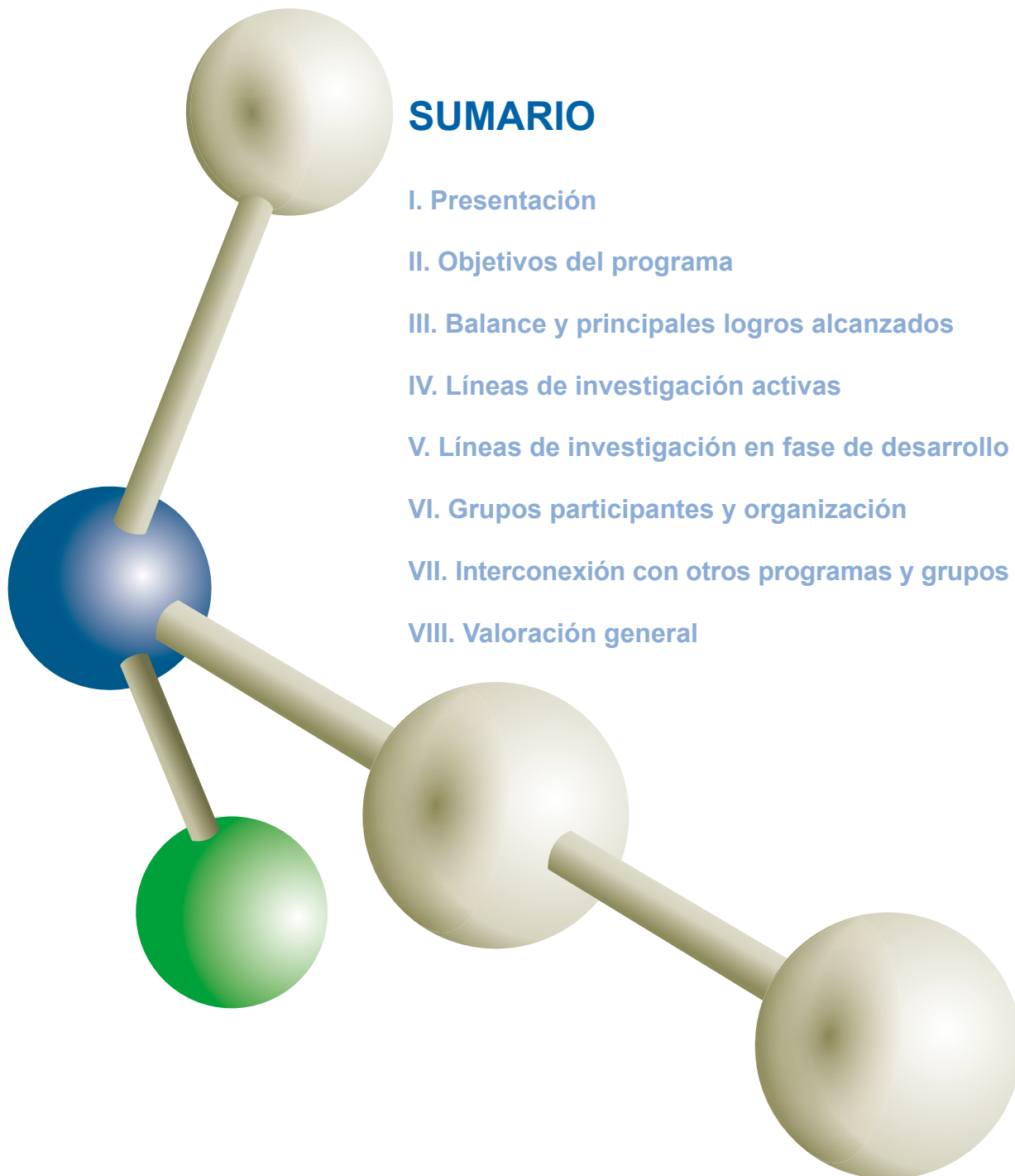
Programa Obesidad e Infancia - Adolescencia



Programa Obesidad e Infancia - Adolescencia

SUMARIO

I. Presentación	3
II. Objetivos del programa	4
III. Balance y principales logros alcanzados	6
IV. Líneas de investigación activas	8
V. Líneas de investigación en fase de desarrollo	9
VI. Grupos participantes y organización	10
VII. Interconexión con otros programas y grupos	12
VIII. Valoración general	12



I. Presentación del programa Obesidad e Infancia - Adolescencia

El incremento de la prevalencia de la obesidad se asocia a un aumento del coste económico derivado del tratamiento de las enfermedades asociadas, representando en España alrededor del 7% del gasto sanitario en 2007. La obesidad desarrollada en la infancia y adolescencia suele persistir en el adulto, reduciendo las expectativas de vida, por lo que es necesaria la prevención desde la infancia.

Las obesidades infantiles constituyen un asunto prioritario de salud en la sociedad actual debido a su heterogeneidad etiológica, sus comorbilidades per se y al hecho de que se convertirán en los adultos obesos del mañana.

Hemos tenido que padecer una auténtica epidemia de obesidad infantil en los países occidentales y, particularmente en España, para iniciar la comprensión de las bases fisiopatológicas modernas de los diferentes tipos de obesidades: poligénica, monogénica, sindrómica y endocrinológica.

El programa Obesidad e Infancia - Adolescencia está dirigido por el Dr. Jesús Argente Oliver, jefe del Servicio de Pediatría y Endocrinología y director del Laboratorio de Investigación del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid, y catedrático y director del Departamento de Pediatría de la Universidad Autónoma de Madrid.



Los integrantes del grupo del Dr. Argente del CIBERobn en el sentido de las agujas del reloj: Dra. Julie A. Chowen, Dña. Eva Baquedano, Dña. Pilar Argente, D. David Castro y el Dr. Vicente Barrios con la Dra. Laura Frago y la Dra. Julie A. Chowen.



II. Objetivos del programa

Objetivo general

Desarrollar una investigación clínica y básica sobre obesidad infantil, incluyendo aspectos auxológicos y de composición corporal, bioquímicos, hormonales, metabólicos, puberales y de función reproductora y genéticos. Los estudios metabólicos y proteómicos en suero y tejido adiposo, así como los básicos, analizando el control neuroendocrino del metabolismo, al inicio y durante la pubertad son fundamentales para el correcto desarrollo.

Objetivos específicos

Primero.- Definir los fundamentos clínicos del sobrepeso, obesidad y obesidad mórbida en el lactante, prepúber y púber clínicos, así como sus elementos auxológicos, y los aspectos más relevantes de composición corporal tanto en tejido graso, como óseo y muscular, además de analizar en detalle las características de niveles de adipoquinas.



Además, este primer objetivo incluye la investigación del patrón de crecimiento prepúberal y puberal en niños y adolescentes a afectos de sobrepeso u obesidad, intentando esclarecer las

posibles alteraciones en el inicio y desarrollo de la pubertad y sus eventuales complicaciones en la adquisición de los caracteres sexuales secundarios y la función sexual y reproductora. Se han recogido datos de más de 1100 niños y adolescentes de ambos sexos, prepúberales y puberales, caucásicos y de raza hispana, resistentes a insulina o no, con pérdida ponderal o no. De su seguimiento longitudinal se perseguirá conocer su patrón de crecimiento, su composición corporal, el desarrollo de su pubertad y la adquisición de su talla adulta.

Segundo.- Analizar las bases genéticas de las obesidades infantiles. Dicho objetivo persigue el diagnóstico molecular de enfermedades monogénicas, el diagnóstico de entidades sindrómicas que cursan con obesidad, el diagnóstico de enfermedades endocrinológicas que cursan con obesidad, la investigación de regiones de homocigosidad que permitan identificar nuevos genes involucrados, así como deleciones o duplicaciones.

Tercero.- Determinar los fundamentos metabólicos y proteómicos de las obesidades infantiles. Se apoya en estudios destinados a la identificación de nuevos marcadores séricos alterados en el comienzo de la obesidad, siendo necesario investigar el perfil de expresión metabólico y proteómico sérico y en el tejido subcutáneo de pacientes afectos de obesidad mórbida.

Cuarto.- Conformar las medidas terapéuticas de la obesidad mórbida. Se incluirán medidas higiénico-dietéticas y el empleo, preferentemente, de la terapia conductual.

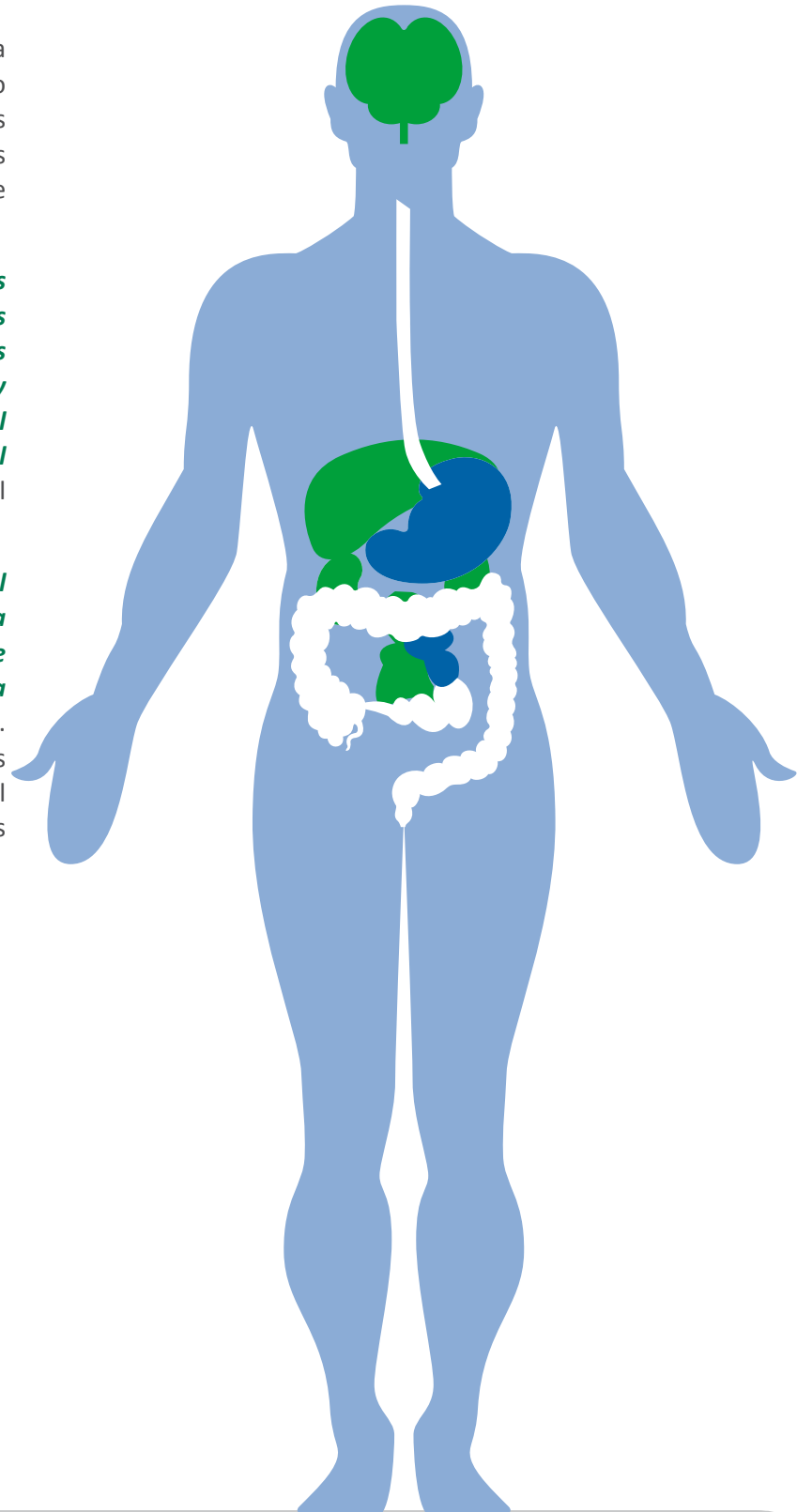
Quinto.- Estructurar un banco de datos clínicos y auxológicos con sus correspondiente plasmateca, seroteca y ADNteca. Dicho banco de muestras de

II. Objetivos del programa

pacientes con obesidad y obesidad mórbida está disponible para investigaciones del grupo del director del programa, colaboraciones interCIBERobn, colaboraciones con otros CIBER y colaboraciones científicas nacionales e internacionales.

Sexto.- Caracterizar los cambios puberales en la morfología y función de las células gliales hipotalámicas y los sistemas neuropeptidérgicos Kiss1/GPR54 y NKB/NK3 y la respuesta a la leptina tras alteraciones del estado nutricional en etapas tempranas del desarrollo. Este objetivo se desarrollará en el animal de experimentación.

Séptimo.- Investigar la asociación temporal entre la aparición de inflamación central con la aparición de la resistencia central a la leptina e insulina, los cambios metabólicos sistémicos y la diabetes tipo 2 y los mecanismos involucrados. Este objetivo persigue mejorar nuestros conocimientos clínicos en lo que respecta al desarrollo cronológico de las modificaciones metabólicas en el niño y adolescente obeso.



III. Balance y principales logros alcanzados

El balance es excelente, al haberse desarrollado puntualmente todos y cada uno de los objetivos específicos. Un resumen de los logros conseguidos, es el que sigue:

Primero.- Se ha obtenido una muestra de algo más de 1100 pacientes con obesidad y obesidad mórbida. Ello ha supuesto superar las expectativas iniciales de la población a estudio. Aproximadamente el 50% son niños y el 50% son niñas, con una distribución similar entre prepúberes y púberes.

Segundo.- Se están estableciendo las bases clínicas y auxológicas del patrón de crecimiento prepupal y puberal del niño obeso, comenzando a obtenerse datos sobre la talla adulta de alguno de ellos.

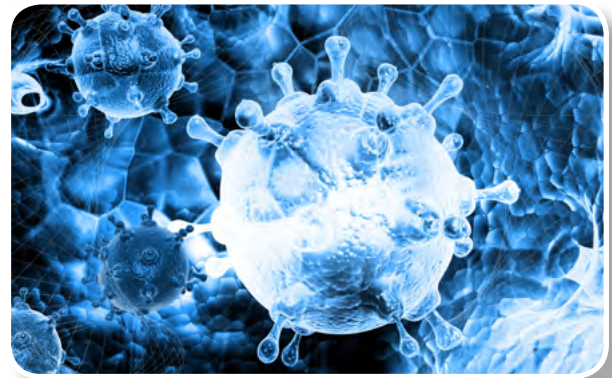
Tercero.- Se han identificado las comorbilidades más comunes en los niños obesos, incluyendo: alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado, metabolismo lipídico, hipertransaminemias, hiperuricemia e hipertensión arterial.

Cuarto.- Se ha desplegado un amplio estudio, del que se han derivado diferentes publicaciones, sobre diferentes adipoquinas (leptina, adiponectina, resistina, IL-6, visfatina y vaspina, entre otras) tanto en el niño control como en el obeso a lo largo del desarrollo.



Quinto.- Se han descrito diferentes obesidades monogénicas por mutaciones, unas nuevas y otras conocidas, preferentemente en el gen MC4R, habiendo efectuado una publicación de investigación clínica y básica, sentando posibles bases de dianas terapéuticas para el tratamiento de la obesidad como medicina traslacional, personalizada.

Sexto.- Hemos identificado mutaciones en un gen involucrado en la adipogénesis humana, MEST, del que no se habían descrito anomalías hasta la fecha, segregando con fenotipo de obesidad, cuyos datos están en fase de publicación.



Séptimo.- Hemos identificado por primera vez una mutación en heterocigosis compuesta en el gen RNPC3 que afecta el spliceosome menor y genera deficiencia aislada severa de hormona de crecimiento asociada con obesidad. Estos resultados se publicarán en breve en EMBO Mol Med y han supuesto el premio al mejor abstract del Congreso Mundial de Endocrinología Pediátrica celebrado en septiembre de 2013 en Milán.

Octavo.- Hemos descrito pacientes obesos con diferentes entidades sindrómicas, siendo de interés destacar el diagnóstico de dos pacientes con síndrome de Beckwith-Wiedemann sin rasgos fenotípicos aparentes, debidos a hipometilación del

III. Balance y principales logros alcanzados

gen KCNQ1. Estos resultados en fase de publicación implican una llamada de atención a la necesidad de diagnosticar entidades sindrómicas que, de otro modo, quedarían introducidas en el diagnóstico de obesidad poligénica.

Noveno.- Hemos descrito un número amplio y novedoso de duplicaciones y deleciones de diferentes genes/cromosomas, que se encuentran en fase de publicación. Estos datos han aportado luz a las anomalías de homocigosidad presentes en genes específicos relacionados con el control del apetito.

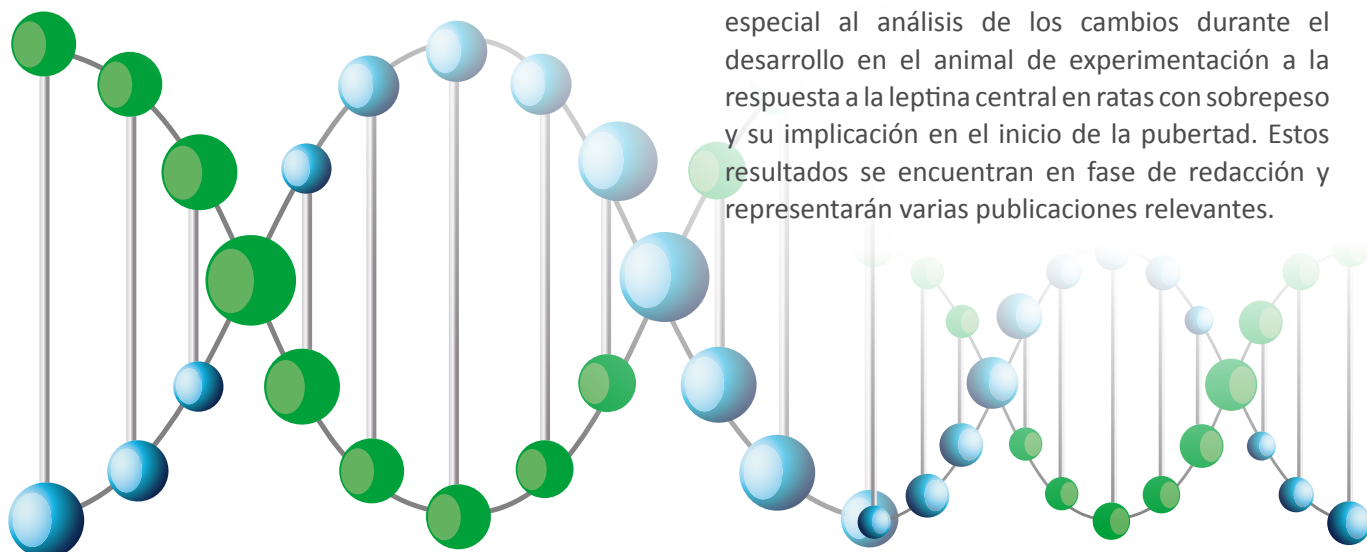
Décimo.- Se han aportado datos novedosos en el patrón proteómico en suero de niños con diferentes tipos de obesidad.

Undécimo.- Se están analizando datos de enorme interés clínico sobre el patrón metabólico presente en niños con obesidad mórbida con o sin resistencia a la insulina, mediante estudios en fase sólida, líquida y gaseosa.

Duodécimo.- Hemos descrito la primera mutación en el gen CIDEC en la revista EMBO Mol Med en un caso clínico de lipodistrofia.

Decimotercero.- Hemos contribuido de forma pionera a la demostración de nuevas funciones de la glía hipotalámica en el control metabólico, destacando las publicaciones efectuadas en PNAS 2012, J Clin Invest 2012, varios manuscritos en Endocrinology 2012 y 2013, encontrándose en prensa un trabajo en Nature Neuroscience, en el que se demuestra que la falta de receptor de leptina en astrocitos altera su función metabólica. Asimismo, hemos puesto de manifiesto cómo la deleción de diferentes genes en el animal de experimentación (ObR o PPAR γ), específicamente en astrocitos, altera la función metabólica y la morfología y número de astrocitos en el ratón adulto. Estos ratones KO muestran resistencia a la leptina y a la exposición a una dieta rica en contenido grasoso. Asimismo, hemos analizado (en publicación) la regulación de la expresión de STAT3, GLAST o GLUT2 en estos ratones KO específicamente en astrocitos. Se están analizando datos sobre los estudios en astrocitos con pérdida de ObR para entender su relevancia en el desarrollo postnatal del cerebro, así como un potencial dimorfismo sexual. Estos últimos proyectos se están desarrollando en el Hospital Niño Jesús de Madrid en colaboración con la Universidad de Yale (Dr. Horvath).

Decimocuarto.- Hemos contribuido de forma especial al análisis de los cambios durante el desarrollo en el animal de experimentación a la respuesta a la leptina central en ratas con sobrepeso y su implicación en el inicio de la pubertad. Estos resultados se encuentran en fase de redacción y representarán varias publicaciones relevantes.



IV. Líneas de investigación activas

Primera.- Línea clínica. De desarrollo exclusivo en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid, vinculado a la Universidad Autónoma de Madrid. Todos los pacientes proceden de dicha institución, siendo diagnosticados por los médicos que componen el Servicio de Endocrinología Pediátrica (Dres. G.Á. Martos Moreno, M^a Teresa Muñoz Calvo, Jesús Pozo Román y Jesús Argente Oliver). La responsabilidad de la coordinación clínica recae en el Dr. Martos Moreno y el Dr. Argente Oliver.

La selección de los pacientes, los criterios diagnósticos, los estudios asistenciales, la valoración de su crecimiento y desarrollo se centran en las policlínicas del Servicio. Las muestras de plasma, suero y ADN se obtienen en la Sala de Pruebas Funcionales del mismo Servicio. La plasmateca, seroteca y ADNteca, así como todos los elementos informáticos están centralizados en el Laboratorio del mismo Servicio de Endocrinología, bajo la responsabilidad de los dos técnicos del CIBERobn y del Dr. Argente.

La investigación clínica, el estudio de comorbilidades, el análisis de pérdida ponderal, la investigación auxológica y puberal son responsabilidad del Dr. Martos Moreno y el Dr. Argente.

Los estudios de adipoquinas están centralizados en el Laboratorio de Investigación del Servicio de Endocrinología del Hospital Niño Jesús y son desarrollados por el Dr. Vicente Barrios Sabador con la ayuda de una de los técnicos del CIBERobn de este grupo.

Segunda.- Línea genética. De desarrollo en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid y la Unidad de Genética de la Universidad Pompeu Fabra de Barcelona (dirigida por el Dr. Luis A. Pérez Jurado, miembro del CIBER de enfermedades

raras -CIBERER-). Los estudios de enfermedades monogénicas, entidades sindrómicas, análisis de regiones de homocigosidad en búsqueda de deleciones y duplicaciones continúan en fase de pleno rendimiento con publicaciones enviadas y manuscritos en fase de redacción.

Tercera.- Línea proteómica y metabolómica. Se encuentran en pleno desarrollo en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, en el Edison Biotechnology Institute, Konneker Research Laboratories, Ohio University (Dr. JJ Kopchick) y Universidad San Pablo CEU (Dra. Barbas), con resultados publicados y resultados en fase de análisis.

Cuarta.- Línea neuroendocrinológica. Se encuentran en fase muy activa en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús (Dra. Chowen y Dr. Argente), en el Instituto Maimónides de Investigación Biomédica (IMIBIC) de la Universidad de Córdoba (Dr. Tena Sempere), Yale University (Dr. Horvath) e Instituto Helmholtz München, Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH) (Dr. Tschöp) cuatro líneas y diferentes sublíneas de investigación.



V. Líneas de investigación en fase de desarrollo

Primera.- Colaboración con el Dr. Fernández Real (Gerona). Integración de la información clínica, metabólica, epidemiológica, genómica y epigenómica para establecer correlaciones entre los subtipos clínicos y endofenotipos y las regiones genómicas y genes para el asesoramiento genético.

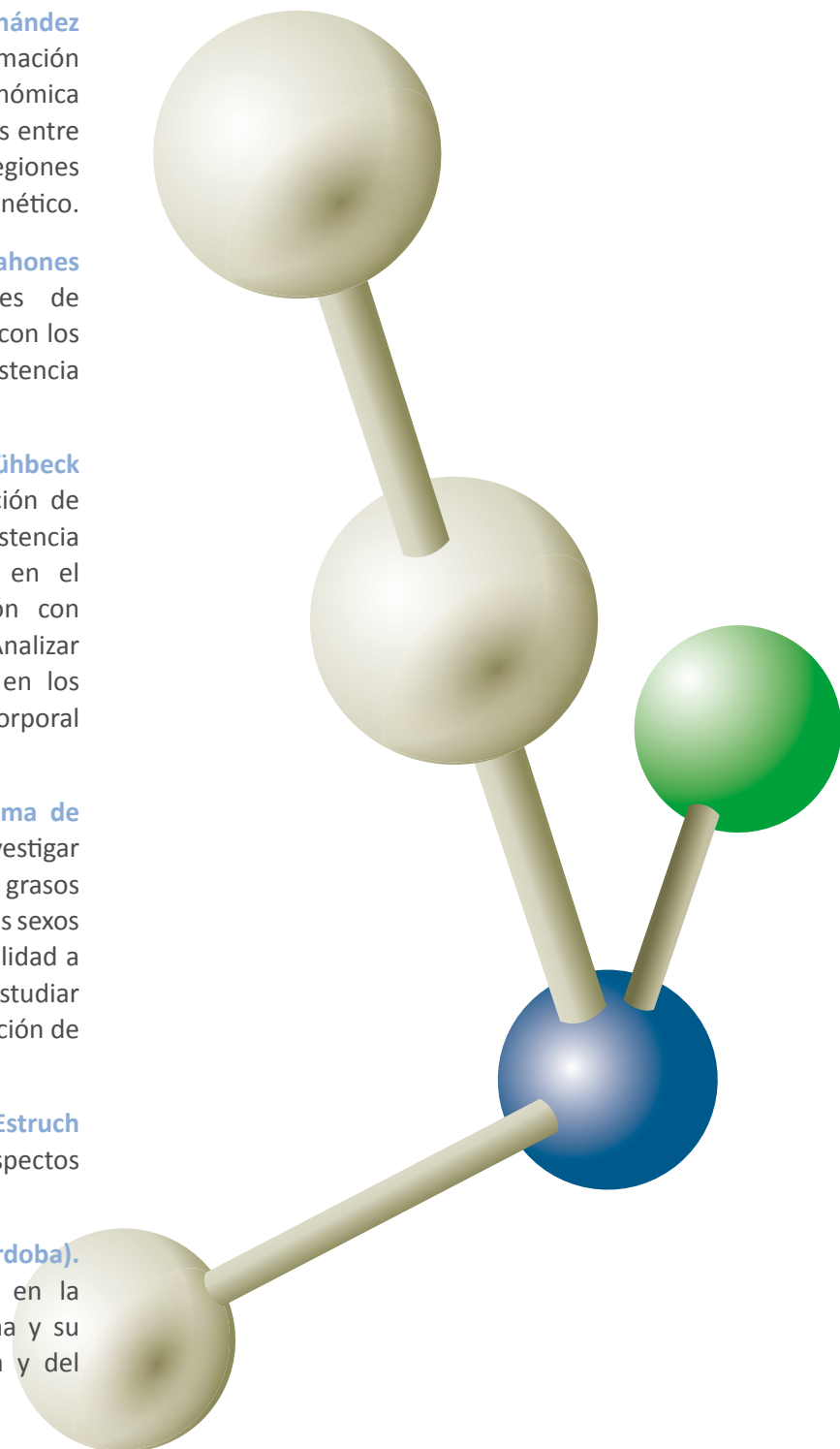
Segunda.- Colaboración con el Dr. Tinahones (Málaga). Determinación de los niveles de endotoxemia en niños obesos comparados con los niños con normopeso y su relación con la resistencia a la insulina.

Tercera.- Colaboración con la Dra. Frühbeck (Pamplona). 1) Interacción de la señalización de insulina y leptina en el desarrollo de resistencia central y sistémica a dichas hormonas en el animal de experimentación y su relación con el metabolismo glucídico y lipídico; 2) Analizar el efecto de la etnia sobre alteraciones en los parámetros del metabolismo, composición corporal y niveles de adipoquinas en niños obesos.

Cuarta.- Colaboración con el Dr. Fiol (Palma de Mallorca) y Dr. Remesar (Barcelona). 1) Investigar la función y oxidación mitocondrial de ácidos grasos en el tejido adiposo de ratas obesas de ambos sexos y su relación con la regulación de la sensibilidad a la insulina mediada por adiponectina; 2) Estudiar el efecto de la leptina y estradiol en la oxidación de ácidos grasos en astrocitos hipotalámicos.

Quinta.- Colaboración con el Dr. Estruch (Barcelona). Investigación sobre aspectos nutricionales en el niño y adolescente.

Sexta.- Colaboración con el Dr. Tena (Córdoba). Investigación del efecto de los cambios en la señalización central de la leptina e insulina y su relación con la regulación de la glucemia y del metabolismo periférico.



VI. Grupos participantes y organización

Dr. Luis A. Pérez Jurado (Unidad de Genética, Universidad Pompeu Fabra. Instituto de Investigación Hospital del Mar y CIBERER. Barcelona).

Estudios genéticos, genómicos y epigenéticos. La Dra. Clara Serra Juhé, en Barcelona, (colaboradora en un proyecto del FIS del Dr. Argente) y la técnico del CIBERObn, Dña. Francisca Díaz, trabajan e intercambian las muestras de ADN de los pacientes obesos del Hospital Niño Jesús en coordinación con el Dr. Martos Moreno. El Dr. Argente y el Dr. Pérez Jurado diseñan los estudios, tanto de microarrays para diferentes genes en el estudio de enfermedades monogénicas, como el diseño y desarrollo de los estudios epigenéticos y genómicos.

Dr. John J Kopchick (Ohio University. Athens, OH, USA).

Desarrollo de estudios proteómicos y estudios de investigación de la hormona de crecimiento en la inflamación central en respuesta a la obesidad, empleando el modelo de ratón KO al receptor de GH. La licenciada Eva Baquedano, conjuntamente con la Dra. Laura M^a Frago, ambas miembros del CIBERObn, han realizado una estancia de seis meses en el laboratorio del Dr. Kopchick y han efectuado los estudios en cerebro del KO para receptor de GH (modelo del síndrome de Laron) en el laboratorio del Niño Jesús. El Dr. Martos Moreno efectuó una estancia de nueve meses en el mismo laboratorio para el aprendizaje y desarrollo de los estudios proteómicos. También la Dra. Emma Burgos efectuó una estancia de seis meses en este laboratorio.

Dra. Coral Barbas Arribas (Universidad San Pablo CEU. Madrid).

Desarrollo de estudios metabólicos en fase sólida, líquida y gaseosa en suero de niños obesos

con y sin resistencia a la insulina, mediante técnica de espectrofotometría de masas. En un proyecto colaborativo entre su grupo y el del Dr. Argente se está finalizando el análisis de resultados, que se presentarán el próximo mes de septiembre en el Congreso Europeo de Endocrinología Pediátrica en Dublín, Irlanda.

Dr. Manuel Tena Sempere (Instituto Maimónides de Investigación Biomédica (IMIBIC) Universidad de Córdoba).

Amplia colaboración de intercambio de miembros de ambos grupos entre Córdoba y Madrid. Específicamente se está colaborando en:

- Establecer la participación de los sistemas hipotalámicos kisspeptina y NKB y sus reguladores neuroendocrinos en el control metabólico de la pubertad e implicaciones terapéuticas (sistemas kisspeptina y análogo Kp-10) en el hipogonadismo hipogonadotrópico en obesidad
- Investigar el sistema Kiss en astrocitos.
- Analizar los cambios durante el desarrollo en el animal de experimentación a la respuesta a la leptina central en ratas con sobrepeso y su implicación en el inicio de la pubertad.
- Estudiar el efecto de la interacción de la señalización central de la leptina e insulina sobre el metabolismo periférico.

Dr. Tamas Horvath (Yale University. New Haven, CT, USA).

Tres de los becarios del grupo: Cristina García-Cáceres, Esther de la Fuente y Pilar Argente han efectuado estancias en el laboratorio de la Universidad de Yale, habiéndose llevado varios proyectos a buen fin. En la actualidad el proyecto colaborativo se concentra en los estudios sobre el ratón KO de ObR o PPAR γ en los astrocitos,

VI. Grupos participantes y organización

estudiando las alteraciones de la función metabólica y la morfología y número de astrocitos en el ratón adulto. Varios subproyectos se están llevando a cabo en ambos laboratorios en el momento actual.

Dr. Matthias Tschöp (Instituto Helmholtz München, Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Munich, Alemania).

Dos de los becarios del grupo: Cristina García-Cáceres y Esther de la Fuente iniciaron su colaboración como becarios predoctorales en el laboratorio de Madrid y, actualmente, trabajan como postdoctorales en el laboratorio del Dr. Tschöp. Ello ha permitido reforzar las colaboraciones previas entre ambos laboratorios. El proyecto fundamental activo radica en el estudio de la neurogénesis y su modulación estrogénica en el animal de experimentación con y sin dieta rica en grasas.

Dr. José Manuel Fernández Real (Instituto de Investigación Biomédica de Girona Dr. Josep Trueta, Gerona).

Colaboración dirigida a la integración de la información clínica, metabólica, epidemiológica, genómica y epigenómica para establecer correlaciones entre los subtipos clínicos y endofenotipos y las regiones genómicas y genes para el asesoramiento genético. En particular, se están llevando a cabo estudios específicos sobre el gen MEST en tejido adiposo.

Dr. Mikko Frilander (Institute of Biotechnology, University of Helsinki, Finlandia).

Colaboración dirigida al estudio de alteraciones en el procesamiento de ARN mensajeros que codifican tanto para proteínas involucradas en el desarrollo como para péptidos implicados en la modificación postraduccional de moléculas reguladoras del apetito.

Dr. Francisco José Tinahones (Fundación Instituto Mediterráneo para el Avance de la Biomedicina y la Investigación Biosanitaria (IMABIS), Málaga).

Determinación de los niveles de endotoxemia en niños obesos comparados con niños normopeso y su relación con la resistencia a la insulina. Colaboración organizada y en fase de desarrollo.

Dra. Gema Frühbeck (Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona).

Colaboración en marcha sobre dos aspectos relevantes: 1) Interacción de la señalización de insulina y leptina en el desarrollo de resistencia central y sistémica a dichas hormonas en la obesidad del animal de experimentación; 2) Analizar el efecto de la etnia sobre alteraciones en los parámetros del metabolismo, composición corporal y niveles de adipocinas en niños obesos. La Dra. Emma Burgos efectuó una estancia en el laboratorio de la Dra. Frühbeck.

Dr. Miquel Fiol (Universidad de las Islas Baleares, Palma de Mallorca) y Dr. Xavier Remesar (Universidad de Barcelona, Barcelona).

Colaboración en marcha sobre 1) Investigar la función y oxidación mitocondrial de ácidos grasos en el tejido adiposo de ratas obesas de ambos sexos y su relación con la regulación de la sensibilidad a la insulina mediada por la adiponectina; 2) Estudiar el efecto de la leptina y estradiol en la oxidación de ácidos grasos en astrocitos hipotalámicos.

Dr. Ramón Estruch (Hospital Clínico de Barcelona, Barcelona)

Investigación sobre aspectos nutricionales en el niño y adolescente. Pendiente de diseño y desarrollo.

VII. Interconexión con otros programas y grupos CIBERObn

Dr. Ramón Estruch

Programa de Nutrición

Dra. Gema Frühbeck

Programa de Adipobiología

Dr. Francisco J. Tinahones

Programa de complicaciones de la obesidad

Dr. Andreu Palou

Programa de nuevas estrategias y biomarcadores en la prevención y tratamiento de la obesidad y trastornos de la alimentación

Dr. Francesc Villarroya

Programa de fisiopatología de la homeostasis del peso corporal

VIII. Valoración general sobre esta novedosa estrategia de gestión de la investigación en red con programas transversales

La estrategia de gestión de la investigación en red con programas transversales es ciertamente atractiva por diferentes razones, pero, fundamentalmente, porque permite efectuar colaboraciones científicas ágiles que deben permitir desarrollar acciones traslaciones enfocadas al mejor conocimiento de las bases fisiopatológicas, los fundamentos genéticos, el diagnóstico preciso y los mejores recursos terapéuticos para las obesidades y sus comorbilidades.

Uno de los aciertos de la investigación en red radica en la unión de básicos y clínicos desarrollando líneas de investigación con la coparticipación activa de expertos en diferentes áreas.

Este grupo pediátrico ha ido creciendo sustancialmente con sus investigaciones clínicas y básicas merced a la cooperación interna y colaboraciones intra e interCIBER, efectuando aportaciones neuroendocrinológicas, genéticas, genómicas, epigenéticas, proteómicas y metabolómicas, que han contribuido a mejorar la aproximación clínica al niño y adolescente obesos.

IX. Contacto

Prof. Dr. Jesús Argente Oliver

Jefe de Servicio de Pediatría y Endocrinología del Hospital
Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid

Teléfonos: **91 503 59 36 / 91 503 59 15**

Fax: **91 503 59 39**

Mail: **argentefen@terra.com / jesus.argente@uam.es**

CIBERobn

Edificio D 1ª planta - Hospital Clínico Universitario de
Santiago de Compostela (CHUS) - Choupana s/n

15706 Santiago de Compostela

Teléfonos: **981 951 628 / 981 955 076**

www.ciberobn.es

SEEDO

Pº General Martínez Campos 44-1º A-C

28010 Madrid

Teléfonos: **91 425 02 41 / 91 383 60 00 (ext. 137)**

Mail: **seedo@pacifico-meetings.com**

www.seedo.es