



Universidad
de Navarra

CENTRO DE
INVESTIGACIÓN
EN NUTRICIÓN

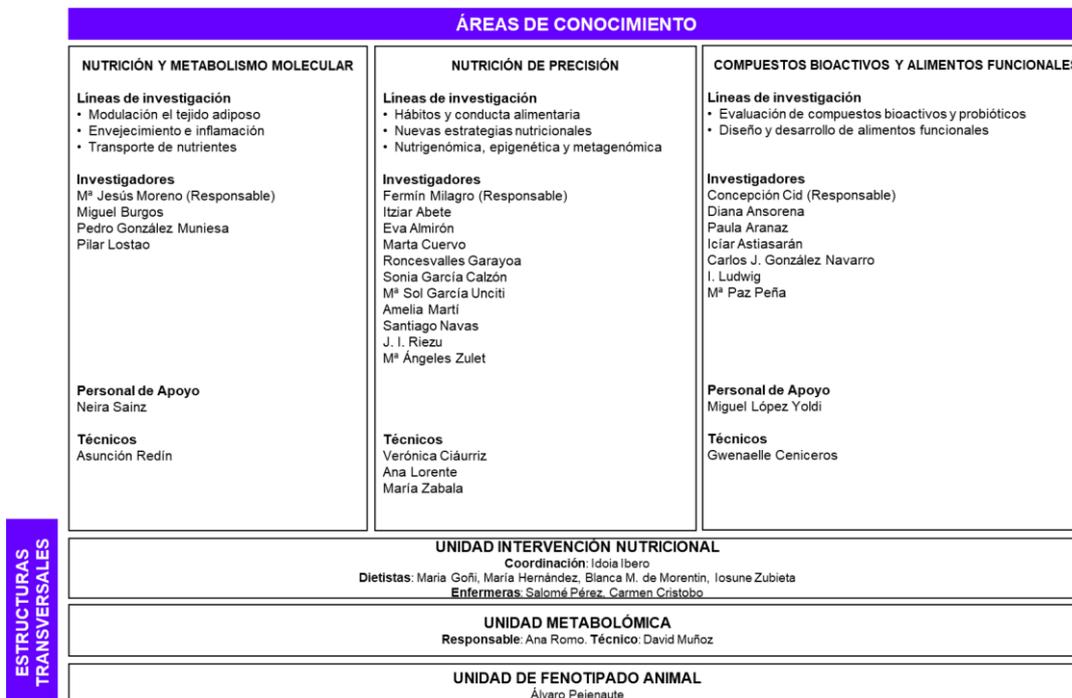
Memoria 2023



ÍNDICE

1. EJECUCIÓN PRESUPUESTARIA CURSO 2022-23 Y PRESUPUESTO 2023-24.....	3
2. ACTIVIDADES DE INVESTIGACIÓN MÁS RELEVANTES	3
2.1 TESTS/ALGORITMOS.....	3
<i>Interacción entre la microbiota intestinal y los marcadores epigenéticos en el desarrollo de la obesidad: relación entre Ruminococcus, IMC y metilación del gen MACROD2/SEL1L2</i>	3
<i>Proyecto sobre la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) en población con sobrepeso u obesidad</i>	4
<i>Una herramienta predictiva basada en datos de metilación del ADN para pérdida de peso personalizada mediante diferentes estrategias dietéticas</i>	4
2.2 PRE/PRO/POSTBIÓTICOS	5
<i>Desarrollo, evaluación funcional y aplicabilidad industrial de nuevos derivados de proteína vegetal (HIDROPEP)</i>	5
<i>Identificación y caracterización funcional in vivo de POSTBIÓTICOS de cepa bacterianas con actividad frente a síndrome metabólico (PARABIOTICS)</i>	5
<i>Medicina de precisión contra la diabetes tipo 2: Predicción Genética e Intervención Nutricional con Postbióticos moduladores de la Microbiota</i>	6
<i>Residuos de Pleurotus como fuente Alternativa de NutrACEuticos Avanzados (PANACEA)</i>	6
2.3 BIOACTIVOS	7
<i>Estudio de compuestos (poli)fenólicos en el pimiento del Piquillo (Capsicum annuum cv. Piquillo)</i>	7
<i>Estudio de los efectos de un nutraceutico basado en proteína vegetal y rico en fibras sobre la microbiota intestinal en individuos con sobrepeso</i>	7
<i>Envejecimiento, inflamación y obesidad: efectos del ejercicio físico y la suplementación con DHA (estudios preclínicos)</i>	7
<i>Obesidad, inflamación y menopausia: efectos del ejercicio físico de fuerza y la suplementación con DHA (ensayo clínico)</i>	8
<i>Valoración de los efectos de un compuesto con nanopartículas de zeina sobre la glucemia. GLUCOCAPS</i>	9
2.4 DESARROLLO DE ALIMENTOS	9
<i>Desarrollo de alimentos para personas con disfagia</i>	9
<i>Desarrollo de productos de pastelería/bollería con perfiles nutricionales más saludables.</i>	10
<i>Diseño de smoothies vegetales ricos en compuestos (poli)fenólicos</i>	10
<i>Efectos de cocinado y digestión in vitro sobre aceites vegetales.</i>	10
2.5 HÁBITOS ALIMENTARIOS	11
<i>Evaluación de factores nutricionales y de estilo de vida en población pediátrica</i>	11
<i>Implementación de estrategias para el cambio de hábitos alimentarios basadas en el control de la ración: desarrollo metodológico y estudio piloto</i>	12
<i>Optimización y aplicación de instrumentos de porción fija para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos</i>	12
2.6 OTRAS INVESTIGACIONES	13
<i>Caracterización del eje p27-cdk2 como diana terapéutica para la obesidad y la resistencia a la insulina</i>	13
<i>Caracterización de maresina 1 (MaR1) como inductor de la actividad del tejido adiposo pardo y modulador de la inflamación en adipocitos blancos</i>	13
<i>El transportador de glucosa GLUT12 como diana terapéutica en cáncer de mama en pacientes con obesidad, y analizar el papel de ácidos grasos w-3 como inhibidores de la proliferación de células tumorales de mama por su efecto sobre GLUT12.</i>	14
<i>Los microARNs de plantas miR482f y miR482c-5p de inhiben la expresión de genes proinflamatorios en macrófagos humanos</i>	14
<i>Los microRNAs de plantas miR8126-3p y miR8126-5p disminuyen la acumulación de lípidos mediante la modulación de genes metabólicos en un modelo de hepatocitos humanos que imitan esteatosis</i>	15
4. OTRAS ACTIVIDADES	16
4.1 SEMINARIOS EN NUTRICIÓN	16
4.2 PUESTA EN MARCHA DE LA UNIDAD DE FENOTIPADO ANIMAL	16
4.3 JORNADAS DE ACTUALIZACIÓN EN NUTRICIÓN	16
5. PERSONAL.....	17
6. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA	18

Este informe resume las actividades desarrolladas por el Centro de Investigación en Nutrición durante el año 2023.



ESTRUCTURAS TRANSVERSALES

Figura 1. Estructura y organización del Centro de Investigación en Nutrición.

1. EJECUCIÓN PRESUPUESTARIA CURSO 2022-23 Y PRESUPUESTO 2023-24

En el plano económico el Centro cerró el ejercicio 2022-23 con un presupuesto ejecutado de aproximadamente 2,5 M€, cuya mayor partida (1,2 M€) corresponde a gastos de personal. Los ingresos provienen de Contratos Programa, retornos por proyectos competitivos o contratos de I+D (1,7 M€) y aportación de la Universidad (0,7 M€).

Para el curso 2023-24 se ha aprobado un presupuesto de 2,7 M€ en base a la continuidad de los Contratos Programa y al desarrollo de diversos proyectos financiados por las AA.PP. o en el marco de contratos de I+D con empresas.

2. ACTIVIDADES DE INVESTIGACIÓN MÁS RELEVANTES¹

2.1 TESTS/ALGORITMOS

Interacción entre la microbiota intestinal y los marcadores epigenéticos en el desarrollo de la obesidad: relación entre *Ruminococcus*, IMC y metilación del gen MACROD2/SEL1L2

OBJETIVO

El objetivo de este estudio fue establecer el vínculo entre la microbiota intestinal y los patrones de metilación del ADN en sujetos con obesidad mediante la identificación de regiones de ADN metiladas diferencialmente (DMR) que podrían estar reguladas por la microbiota intestinal

PRINCIPALES RESULTADOS

Se realizaron análisis de metilación del ADN humano y secuenciación del ADN bacteriano en 342 sujetos con un IMC entre 18 y 40 kg/m². Los análisis de metilación del ADN identificaron un total de 2648 DMR

asociados con el IMC, mientras que diez géneros bacterianos se asociaron con el IMC. Sólo la abundancia de *Ruminococcus* se asoció con un DMR relacionado con el IMC, que se encuentra entre los genes MACROD2/SEL1L2.

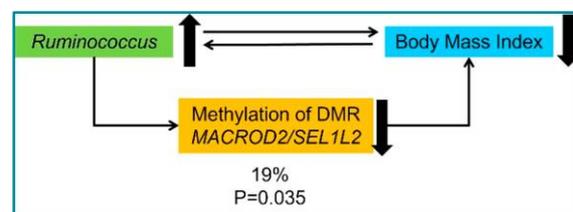


Figura 2. Análisis de mediación. Mediación por metilación del ADN MACROD2/SEL1L2 DMR en la relación entre la abundancia de *Ruminococcus* y el IMC.

La abundancia de *Ruminococcus* se correlacionó negativamente con el IMC, mientras que el DMR

¹ No se incluyen aquellas actividades desarrolladas en el marco de proyectos con terceros sujetos a acuerdos de confidencialidad.

hipermetilado se asoció con niveles reducidos de proteína MACROD2 en suero. El 19% del efecto de la abundancia de *Ruminococcus* sobre el IMC está mediado por la metilación del DMR de MACROD2/SEL1L2

POSIBLES APLICACIONES

Estos resultados respaldan la hipótesis de que una interacción entre la microbiota intestinal y los marcadores epigenéticos puede estar contribuyendo al desarrollo de la obesidad. Se podrían aplicar mediante la combinación de tests de microbiota y epigenéticos y aportarían datos para la nutrición de precisión.

PUBLICACIONES

- Salas-Perez F, Assmann TS, Ramos-Lopez O, Martínez JA, Riezu-Boj JI, Milagro FI. Crosstalk between Gut Microbiota and Epigenetic Markers in Obesity Development: **Relationship between *Ruminococcus*, BMI, and MACROD2/SEL1L2 Methylation**. *Nutrients*. 2023 Mar 23;15(7):1550. <https://doi.org/10.3390/nu15071550>.

Proyecto sobre la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) en población con sobrepeso u obesidad

OBJETIVO

Búsqueda de marcadores de diagnóstico y pronóstico para la EHGNA

PRINCIPALES RESULTADOS

Se diseñó un score inflamatorio cuya puntuación predictiva fue capaz de asignar significativamente una dieta específica al 55% de los participantes del estudio, lo que significa que el 45% restante podría lograr la misma cantidad de pérdida de peso siguiendo cualquiera de las dietas por igual.

Los análisis de regresión logística revelaron que el miR151a-3p en combinación con la glucosa mostraron una precisión diagnóstica significativa para el contenido de grasa hepática con un AUC de 0,81. El mejor valor predictivo de esteatosis se obtuvo combinando miR126-5p con leptina, presentando un AUC de 0,95. Una intervención dietética basada en la dieta mediterránea pudo modular la expresión de los mRNAs circulantes después de 6, 12 y 24 meses de seguimiento. Los análisis de regresión logística revelaron que los paneles más efectivos para diagnosticar si EHGNA ha revertido después de una intervención nutricional fueron los que consistían en miR15b-3p, miR126-5p e IMC (AUC 0,65) a los 6 meses, miR29b-3p, miR122-5p, miR151a-3p e IMC (AUC 0,86) a los 12 meses y miR21-5p, miR151a-3p e IMC a los 24 meses (AUC 0,85).

POSIBLES APLICACIONES

Los marcadores inflamatorios constituyen una potencial herramienta no invasiva para ser utilizada en el cribado de MASLD y también podrían constituir una herramienta interesante para la personalización del tratamiento de MASLD, pudiendo predecir la eficacia de una estrategia dietética basada en el estado inflamatorio inicial de cada sujeto.

Los mRNAs circulantes podrían usarse como biomarcadores no invasivos para evaluar la esteatosis, la rigidez del hígado y el contenido de grasa hepática, cruciales para determinar la EHGNA. Además, los mRNAs circulantes fueron útiles para predecir EHGNA en sujetos obesos y con sobrepeso después de seguir una estrategia nutricional orientada a la pérdida de peso.

Una herramienta predictiva basada en datos de metilación del ADN para pérdida de peso personalizada mediante diferentes estrategias dietéticas

OBJETIVO

El objetivo de esta investigación fue determinar la asociación entre la metilación del ADN y el porcentaje de pérdida de IMC como consecuencia de dos intervenciones dietéticas, para diseñar un modelo de predicción personalizada para evaluar la pérdida de IMC basado en datos epigenéticos

PRINCIPALES RESULTADOS

306 españoles con sobrepeso u obesidad fueron asignados aleatoriamente a dos intervenciones de estilo de vida con dietas hipocalóricas: una moderadamente alta en proteínas (MHP) y otra baja en grasas (LF) durante 4 meses (estudio Obekit; ID de ClinicalTrials.gov: NCT02737267). La metilación basal del ADN se analizó en células sanguíneas mediante *microarrays*.

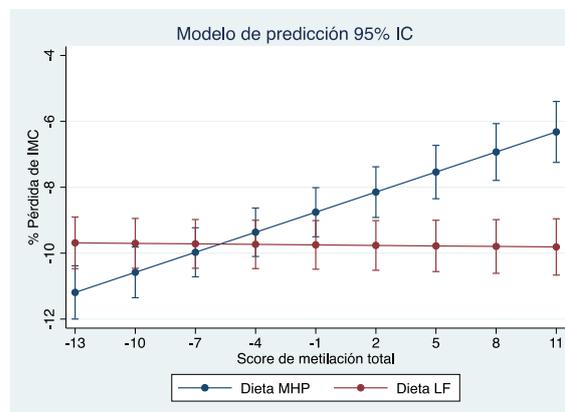


Figura 3. Modelo de predicción para la pérdida de IMC con cada una de las dos dietas. En el eje horizontal, la puntuación de metilación del ADN de cada individuo. En el eje vertical, la pérdida de IMC tras 4 meses.

Después de identificar los sitios de metilación asociados con pérdida de IMC se construyeron dos *subscores* de metilación ponderadas para cada dieta: se utilizaron 15 CpG para la dieta MHP y 11 CpG para la dieta LF. Posteriormente, el score de metilación total se obtuvo restando los subscores anteriores. Estos datos se utilizaron para diseñar un modelo de predicción para la pérdida de IMC a través de un modelo lineal de efectos mixtos con la interacción entre dieta y puntuación total.

POSIBLES APLICACIONES

La metilación del ADN predice la pérdida de IMC de dos dietas hipocalóricas y se pudo determinar qué tipo de dieta es la más adecuada para cada individuo. Los resultados de este estudio confirman que los

biomarcadores epigenéticos se pueden utilizar para la nutrición de precisión y diseñar estrategias dietéticas personalizadas contra la obesidad.

PUBLICACIONES

- García-Álvarez NC, Riezu-Boj JI, Martínez JA, García-Calzón S, Milagro FI. **A Predictive Tool**

2.2 PRE/PRO/POSTBIÓTICOS

Desarrollo, evaluación funcional y aplicabilidad industrial de nuevos derivados de proteína vegetal (HIDROPEP)

OBJETIVO

El proyecto HIDROPEP tiene como objetivo general desarrollar nuevos derivados de proteína vegetal de alto valor nutricional en base a nuevos enfoques y soluciones tecnológicas con aplicación en la industria agroalimentaria de Navarra, como son:

- La obtención de concentrados de proteína vegetal
- La hidrólisis química y enzimática de dichos concentrados de proteínas
- La fermentación de proteínas
- La generación de nuevas proteínas susceptibles de emplearse como agente microencapsulante.

Además, se estudiará la aplicabilidad de los derivados proteicos en la industria agroalimentaria, y su aceptabilidad desde el punto de vista organoléptico y de mejora de la salud.

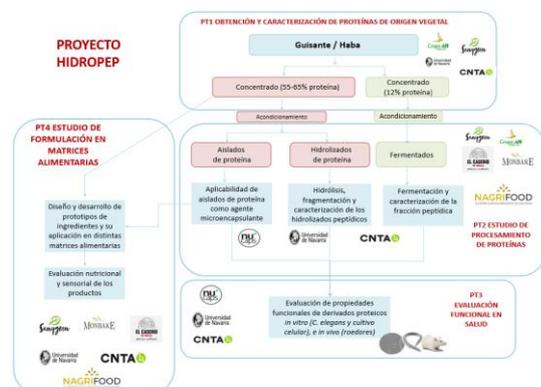


Figura 4. Esquema del proyecto HIDROPEP

PRINCIPALES RESULTADOS

Se ha comenzado por el paquete de trabajo 4, destinado al desarrollo de prototipos alimentarios basados en los concentrados de proteína vegetal (haba y guisante):

- Los análisis realizados a partir de los concentrados de guisante y haba confirmaron el contenido en proteína del 50 ± 5 y 65 ± 5 %, respectivamente.
- El concentrado de guisante C1-150 presentó una capacidad de retención de agua de 1.68 ± 0.11 g agua / g de proteína, una capacidad de retención de aceite de 1.78 ± 0.06 g aceite / g de proteína, una hidrofobicidad superficial de 48.13

Based on DNA Methylation Data for Personalized Weight Loss through Different Dietary Strategies: A Pilot Study. Nutrients. 2023 Dec 6;15(24):5023. <https://doi.org/10.3390/nu15245023>.

± 2.15 μ g BPB, y un 67.54 ± 2.01 de solubilidad proteica.

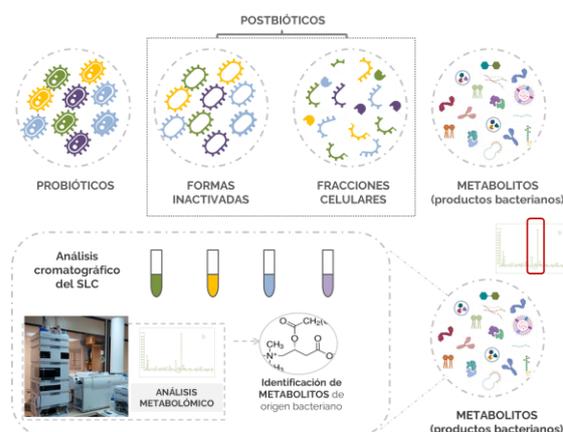
- El concentrado de haba C2-165 presentó una capacidad de retención de agua de 1.59 ± 0.08 g agua / g de proteína, una capacidad de retención de aceite de 1.58 ± 0.03 g aceite / g de proteína, una hidrofobicidad superficial de 47.83 ± 4.37 μ g BPB, y un 66.92 ± 2.92 de solubilidad proteica.
- Se ha llevado a cabo pruebas piloto para el desarrollo de formulaciones de tipo emulsión, que superasen **15% de proteína** tanto para haba (C2-165) como para guisante (C1-150). Por motivos tecnológicos finalmente se seleccionaron 8 combinaciones posibles.

Las pruebas de **tratamiento térmico mediante esterilización** (115°C durante 10 minutos) permitieron obtener 6 tipos de emulsiones gelificadas.

POSIBLES APLICACIONES

Las innovaciones este proyecto tienen amplio alcance, ya que el uso de péptidos vegetales en la alimentación humana es una novedad prometedora en el campo de la nutrición y la salud, capaz de proporcionar beneficios significativos para la salud y mejorar la calidad de vida del consumidor.

Identificación y caracterización funcional in vivo de POSTBIÓTICOS de cepa bacterianas con actividad frente a síndrome metabólico (PARABIOTICS)



OBJETIVO

El objetivo general del proyecto es la identificación y caracterización funcional de cepas probióticas que, bien de forma inactivada (postbióticos) como a través de sus metabolitos, sean capaces de mejorar los parámetros relacionados con la obesidad, como son

el exceso de peso, adiposidad, resistencia a la insulina o inflamación

PRINCIPALES RESULTADOS

- Tras un cribado en *C. elegans*, se seleccionó el Sobrenadante libre de Células (SLC) procedente del cultivo de tres cepas bacterianas del género *Lactobacillus* para su evaluación en un modelo de ratón C57BL6 con obesidad inducida por la dieta. Los resultados se recogen en la **Tabla 1**:

Tabla 1. Efecto de la administración de las cepas 1, 2 y 3 en un modelo de ratón C57BL6 con obesidad inducida por la dieta.

	Control	Cepa 1	Cepa 2	Cepa 3
Peso animal	↓ ↓ ↓	Sin efecto	Sin efecto	↓ ↓
Peso órganos				
Hígado	Sin efecto	Sin efecto	Sin efecto	Sin efecto
Riño	Sin efecto	Sin efecto	Sin efecto	Sin efecto
Bazo	Sin efecto	Sin efecto	Sin efecto	Sin efecto
Peso tejidos				
Grasa WAT Total	↓ ↓ ↓	Sin efecto	Sin efecto	↓ ↓ ↓
G. Epididimal	↓ ↓ ↓	Sin efecto	Sin efecto	↓ ↓ ↓
G. Retroperitoneal	↓ ↓ ↓	Sin efecto	Sin efecto	↓ ↓ ↓
G. Mesentérica	↓ ↓ ↓	Sin efecto	Sin efecto	↓ ↓ ↓
G. Subcutánea	↓ ↓ ↓	Sin efecto	Sin efecto	↓ ↓ ↓
Músculo esquelético (gastró)	↑ ↑ ↑	Sin efecto	Sin efecto	↑ ↑ ↑
Bioquímica				
Glucemia	↓ ↓	Tendencia	Sin efecto	↓ ↓ ↓
Colesterol Total	↓ ↓ ↓	Sin efecto	Sin efecto	↓
HDL colesterol	↓ ↓	Sin efecto	Sin efecto	Sin efecto
Triglicéridos	↓ ↓	↓	↓	Sin efecto
Transaminasas hepáticas	Sin efecto	Sin efecto	Sin efecto	Sin efecto
Inflamación				
MCP-1	↓ ↓	↓ ↓	Sin efecto	Sin efecto
CRP	En curso	En curso	En curso	En curso

Así, se observó que el SLC procedente de la Cepa 3 mostró una fuerte actividad frente a la acumulación de grasa corporal y mantenimiento de los niveles de glucemia, así como una reducción del colesterol total.

- Además del SLC, los pellets inactivados (**postbióticos**) de la cepa 1 y obtenidos mediante calor y altas presiones (HPP) fueron capaces de reducir de forma significativa la grasa corporal de *C. elegans* (**Tabla 2**)

Tabla 2. Efecto de la cepa 1 sobre la acumulación de grasa en *C. elegans* inactivada mediante tratamiento térmico o HPP.

	Cepa 1 inactivada			
	Tratamiento	Codificación	Dosis 1/100	
			NGM	NMG_Gluc 10 mM
Pellet PBS	Calor	47	↓16.55% ***	↓12.4% ***
	HPP	50	↓16.45% ***	↓19.7% ***
SLC	Calor	48	↓8.71% ***	Sin efecto
	HPP	51	↓8.26% ***	Sin efecto

- Los *pellets* inactivados por HPP de las cepas 2 y 3 fueron capaces de reducir la grasa corporal de *C. elegans*.

POSIBLES APLICACIONES

Diseño de estrategias nutricionales que incluyan estos postbióticos como futuros complementos alimenticios en el tratamiento de la obesidad y sus comorbilidades (diabetes tipo 2, hígado graso no alcohólico, enfermedad cardiovascular).

Medicina de precisión contra la diabetes tipo 2: Predicción Genética e Intervención Nutricional con Postbióticos moduladores de la Microbiota

OBJETIVO

Evaluar el efecto de la administración de un postbiótico sobre el control de la glucemia, la resistencia a la insulina y la composición de la microbiota en sujetos con diabetes tipo 2 (DM2).

Se trata de un proyecto multidisciplinar y multicéntrico: incluyendo dos empresas privadas (Patia y Genbioma) y dos centros sanitarios

(Biocruces y Universidad de Navarra-CUN). Además, el equipo de la Universidad de Navarra lo conforman: CIMA Lab, CRO CUN, el departamento de Endocrinología y Nutrición de CUN Madrid y Pamplona, y el CIN.



PRINCIPALES RESULTADOS

Los resultados en ratones son prometedores.

En personas, el ensayo de intervención nutricional empezará en 2024.

POSIBLES APLICACIONES

Generar una serie de recomendaciones nutricionales adicionales a la medicación y vida saludable que contribuyan a mejorar el control de la DT2 gracias a la suplementación con postbióticos y los perfiles genéticos individuales en el marco de lo que representa la medicina personalizada de precisión para personas con DT2.

Residuos de *Pleurotus* como fuente Alternativa de NutrACEuticos Avanzados (PANACEA)

OBJETIVO

El objetivo del proyecto es la obtención y caracterización funcional de extractos procedentes de subproductos de setas (*Pleurotus ostreatus*) que permitan obtener β-glucanos con propiedades beneficiosas frente a distintas variables del síndrome metabólico, como la reducción de tejido adiposo, mantenimiento de la glucemia o reducción de la inflamación.

PRINCIPALES RESULTADOS

Selección de los extractos a evaluar (15 extractos) procedentes de distintas variedades de *Pleurotus ostreatus*, así como de las distintas partes de la seta, en un modelo de *C. elegans*. Identificación inicial de dos extractos con capacidad de reducir el tejido adiposo de este nematodo.

POSIBLES APLICACIONES

PANACEA pretende diversificar el sector de producción de setas hacia la provisión de materias primas revalorizadas hacia la obtención de compuestos bioactivos (β-glucanos) con propiedades saludables y, por ello, de interés para el sector nutracéutico, complementando el actual mercado tradicional de alimentación y proporcionando al sector el acceso a un pipeline industrial de muy alto valor añadido.

El mercado global de nutracéuticos en 2021 tuvo un valor de más de 400 billones de dólares y se espera que crezca a un ritmo anual del 9% del 2021 al 2030. La demanda creciente de suplementos dietéticos es



uno de los principales factores que impulsan esta tendencia, pero también existe una necesidad

creciente de encontrar nuevas moléculas que permitan hacer frente a nuevos agentes infecciosos.

2.3 BIOACTIVOS

Estudio de compuestos (poli)fenólicos en el pimiento del Piquillo (*Capsicum annuum* cv. Piquillo)

OBJETIVO

Estudiar el impacto de los tratamientos culinarios sobre los compuestos polifenólicos del Pimiento del Piquillo (*Capsicum annuum* cv. Piquillo), su bioaccesibilidad y metabolización a lo largo del tracto gastrointestinal y la acción de la microbiota, y su biodisponibilidad.

PRINCIPALES RESULTADOS

Las elevadas temperaturas aplicadas durante el tratamiento industrial del asado (incluyendo el pelado), originan un descenso de 59,8% en el total de los polifenoles (87,2% de reducción de flavonoides vs 14% en no flavonoides). Además, durante el asado se generan 9 no flavonoides nuevos, siendo estos compuestos los más abundantes en los pimientos después de los procesados industrial y culinario (74,4-80,1% de contenido de polifenoles totales).

Tanto el tratamiento industrial como el culinario impacta positivamente en la liberación de los no flavonoides desde la matriz alimentaria durante el proceso de digestión gastrointestinal lo que supone una mejora de la bioaccesibilidad (116-175% BA) del total de compuestos polifenólicos comparado con la bioaccesibilidad de estos compuestos en la matriz cruda (102%). El tratamiento con microondas fue el que mejor preservó los polifenoles.

La microbiota intestinal favorece la liberación de los polifenoles del pimiento del Piquillo desde la matriz alimentaria y su degradación hasta compuestos de bajo peso molecular, especialmente después de las 24h de un proceso in vitro de fermentación colónica.

PUBLICACIONES

- Cristina Del Burgo-Gutiérrez, Concepción Cid, Iziar A. Ludwig, and María-Paz De Peña (2023). **LC-MS/MS Analysis Elucidates the Different Effects of Industrial and Culinary Processing on Total and Individual (Poly)phenolic Compounds of Piquillo Pepper (*Capsicum annuum* cv. Piquillo)**. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 71, 6050-6060. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.2c07829>.
- Cristina Del Burgo-Gutiérrez, Iziar A. Ludwig, María-Paz De Peña and Concepción Cid (2024). **Industrial and culinary treatments applied to Piquillo pepper (*Capsicum annuum* cv. Piquillo) impact positively on (poly)phenols' bioaccessibility and gut microbiota catabolism.** *Food & Function*. <https://doi.org/10.1039/d3fo04762h>.

Estudio de los efectos de un nutracéutico basado en proteína vegetal y rico en fibras sobre la microbiota intestinal en individuos con sobrepeso

OBJETIVO

El objetivo del presente estudio es valorar el impacto de un nutracéutico en forma de batido, rico en proteína vegetal completa y fibras variadas, sobre la microbiota intestinal de personas con sobrepeso

PRINCIPALES RESULTADOS

40 hombres y mujeres se asignaron de forma aleatoria y paralela a 2 grupos en una intervención durante 3 semanas. Ambos grupos siguieron recomendaciones de alimentación saludable y sustituyeron su desayuno habitual por un batido con base de proteína vegetal (20 gramos/día: 66% guisante, 33% arroz). El batido del grupo intervención tenía además incluidas fibras: beta-glucanos (3 g/d), almidón resistente (20 g/d) e inulina (5 g/d).

Se encontraron diferencias en las abundancias de taxones bacterianos tras el batido del grupo intervención. Las diferencias observadas se asocian en su totalidad a la toma del nutracéutico (al analizar los dos grupos combinados en uno solo), e incluyen una ligera mejoría en la alfa diversidad. Pero el añadido de los beta-glucanos, inulina y almidón resistente no resultó en un beneficio adicional sobre la microbiota.

Los cambios observados en la microbiota al combinar los dos grupos en uno solo se muestran en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Cambios en microbiota observados tras la sustitución del desayuno habitual por un batido con base de proteína vegetal (ambos grupos de intervención combinados)

	Log2FC	St.Error	P-value	FDR
Desulfobacteraceae	-1.56	0.488	0.00277	0.0121
Rhodospirillaceae	-3.09	0.992	0.00359	0.0152
Azospirillum	-3.63	1.15	0.00327	0.0177
Polaribacter	-2.06	0.683	0.00463	0.0231
Parasutterella	2.01	0.701	0.00673	0.031
Ehrlichia	1.09	0.379	0.00712	0.0324
Blautia stercoris	-1,826	-2,471	3,76E-05	0,000607
Prevotella buccalis	-3,838	-3,693	0,0067	0,0396

Por último, no se observaron cambios de interés en la bioquímica ni en las medidas antropométricas en ninguno de los dos grupos de intervención ni tampoco cuando ambos se analizan conjuntamente

POSIBLES APLICACIONES

La sustitución del desayuno por un batido con proteínas y fibras modula favorablemente la microbiota intestinal y tiende a incrementar su diversidad en individuos con sobrepeso/obesidad

Envejecimiento, inflamación y obesidad: efectos del ejercicio físico y la suplementación con DHA (estudios preclínicos)

OBJETIVO

Caracterizar en ratones hembra los cambios inducidos por el envejecimiento y la obesidad, así como los efectos del ejercicio físico a largo plazo y/o

la suplementación con ácido graso omega-3 ácido docosahexaenoico (DHA) sobre:

1. Marcadores de fisiología y metabolismo muscular
2. Marcadores de metabolismo y función del tejido adiposo
3. Marcadores de inflamación intestinal y composición de la microbiota

PRINCIPALES RESULTADOS

El ejercicio físico remodela el tejido adiposo subcutáneo (iWAT) de ratones obesos envejecidos. Esta remodelación está caracterizada por: un aumento en la expresión de genes de oxidación de ácidos grasos (*Cpt1a*, *Acox1*), y una mejora del estado inflamatorio, y una menor infiltración de macrófagos. Además, el iWAT de ratones entrenados mostró un incremento en la expresión de los genes de biogénesis mitocondrial (*Pgc1a*, *Tfam*, *Nrf1*), termogénesis (*Ucp1*) y adipocitos beige (*Cd137*, *Tbx1*). El tejido adiposo pardo (iBAT) de ratones obesos envejecidos presentó una peor respuesta al ejercicio que el iWAT. De hecho, aunque se observó un aumento en los genes y proteínas funcionales de los adipocitos marrones (*Pgc1a*, *Prdm16* y *UCP1*), se encontraron pocos cambios en los genes relacionados con la inflamación y el metabolismo de los ácidos grasos.

El envejecimiento en ratones indujo un aumento de bacterias de tipo patógeno y una disminución de las mutualistas, estos cambios se pudieron correlacionar con aumentos en la inmunosenescencia, la inflamación y una peor permeabilidad intestinal.

POSIBLES APLICACIONES

Estos datos sugieren la eficacia del entrenamiento a largo plazo para prevenir los efectos nocivos del envejecimiento y la obesidad sobre la disfunción del tejido adiposo blanco y pardo, lo que podría contribuir también a los efectos beneficiosos sistémicos sobre la homeostasis de la glucosa.

Los resultados apuntan a la importancia de la microbiota en el envejecimiento y a la posibilidad de que una microbiota saludable reduzca y/o ralentice los efectos perniciosos del envejecimiento.

PUBLICACIONES

- Félix-Soriano E, Sáinz N, Gil-Iturbe E, Castilla-Madrugal R, Celay J, Fernández-Galilea M, Pejenaute Á, Lostao MP, Martínez-Climent JA, Moreno-Aliaga MJ. **Differential remodeling of subcutaneous white and interscapular brown adipose tissue by long-term exercise training in aged obese female mice.** *J Physiol Biochem.* 2023 May;79(2):451-465. <https://doi.org/10.1007/s13105-023-00964-2>.
- Gámez-Macías PE, Félix-Soriano E, Samblas M, Sáinz N, Moreno-Aliaga MJ, González-Muniesa P. **Intestinal permeability, gut inflammation, and gut immune system response are linked to aging-related changes in gut microbiota composition: a study in female mice.** *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2024 Feb

14:glae045.

<https://doi.org/10.1093/gerona/glae045>.

Obesidad, inflamación y menopausia: efectos del ejercicio físico de fuerza y la suplementación con DHA (ensayo clínico)

OBJETIVO

Examinar los efectos de la suplementación dietética con DHA (y de un programa de entrenamiento de resistencia, solos o en combinación, durante 16 semanas sobre marcadores de calidad muscular, riesgo cardiovascular y mioquinas/citoquinas circulantes en mujeres posmenopáusicas con sobrepeso/obesidad.

PRINCIPALES RESULTADOS

En mujeres postmenopáusicas con sobrepeso u obesidad, 16 semanas de entrenamiento de fuerza y de suplementación con omega-3, con alto contenido en DHA, solos o en combinación, produjeron mejoras significativas en la función muscular (calidad muscular), y también en el colesterol VLDL. El incremento de la función muscular fue más notable en los grupos que siguieron el programa de entrenamiento de fuerza, mientras que la suplementación con omega-3 causó un mayor efecto en la reducción del colesterol VLDL y el índice aterogénico.

En relación con los niveles circulantes de mioquinas/citoquinas antes de la intervención, IL-6 se correlacionó positivamente con el porcentaje de grasa, la grasa corporal total, y con los niveles de TNF- α , e inversamente o con los niveles de Miostatina y Metrnl. A su vez, los niveles de Metrnl mostraron una correlación inversa con el índice HOMA-IR y con los niveles de insulina.

Tras la intervención, los niveles de TNF- α se vieron reducidos en todos los grupos, posiblemente mediado por la pérdida de grasa. Asimismo, los niveles de Miostatina disminuyeron con ambos tratamientos por separado. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la comparación de los cambios entre grupos.

POSIBLES APLICACIONES

Esta investigación proporciona evidencia de que la suplementación con DHA y el entrenamiento físico de resistencia inducen mejoran la calidad muscular y las alteraciones metabólicas que acompañan a la obesidad y el envejecimiento durante la menopausia.

La regulación en los niveles de mioquinas podrían estar mediando algunos de los efectos causados por los tratamientos, sin embargo, es necesario llevar a cabo investigaciones adicionales a fin de comprender la regulación y las funciones de cada una de estas mioquinas.

Se ha defendido 1 Tesis Doctoral.

Valoración de los efectos de un compuesto con nanopartículas de zeína sobre la glucemia. GLUCOCAPS

OBJETIVO

El objetivo principal de este proyecto fue validar el efecto de las nanopartículas de zeína desarrolladas, en un estudio de intervención nutricional con individuos prediabéticos.

Además, se evaluó la evolución de variables bioquímicas relacionadas con el metabolismo de la glucosa y el colesterol, incluida la monitorización de glucosa continua.

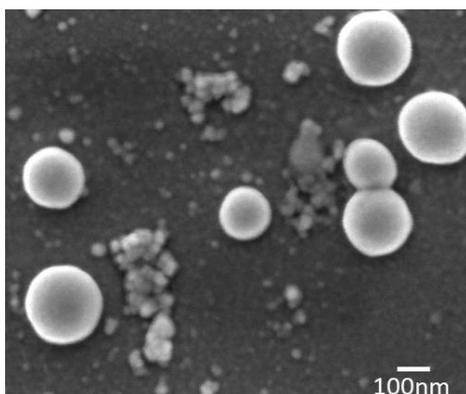


Figura 5. Microfotografía SEM de nanopartículas de zeína

PRINCIPALES RESULTADOS

Se diseñó un estudio doble ciego cruzado con un total de 60 voluntarios. Al final del estudio se evaluaron los parámetros en cada periodo, y se observaron cambios discretos en parámetros relacionados con el metabolismo de la glucosa (fructosamina e insulina) y sobre todo con el metabolismo del colesterol, donde se redujeron tanto el colesterol total como el LDL-colesterol. Además, el HDL-colesterol aumentó significativamente sus niveles.

Teniendo en cuenta los resultados observados, el producto a base de nanopartículas de Zeína produce una mejora del perfil glucídico y sobre todo lipídico, hecho que ya se había observado previamente en modelos animales.

POSIBLES APLICACIONES

Este estudio puede considerarse un paso previo a su posible empleo en el manejo dietético de personas con diagnóstico de diabetes tipo 2.

2.4 DESARROLLO DE ALIMENTOS

Desarrollo de alimentos para personas con disfagia

OBJETIVO

Diseñar productos alimenticios de alto valor nutricional, especialmente por su aporte proteico, utilizando diferentes fuentes proteicas (de origen animal y vegetal) y asegurando unas características texturales y reológicas adecuadas para personas con dificultad para tragar, a través de diferentes estrategias tecnológicas.



PRINCIPALES RESULTADOS

Se desarrollaron varios purés vegetales y un postre de cacao enriquecidos con proteínas, utilizando diferentes fuentes de proteínas, y con microalgas. Para la optimización de la textura, se usaron diferentes hidrocoloides (goma guar, goma tara, goma xantana y carboximetilcelulosa) y altas presiones hidrostáticas (HPP). Todos los productos presentaron una estructura de gel débil que resulta adecuada en los alimentos para la disfagia.

Los purés vegetales enriquecidos con caseína mostraron una mejor estabilidad reológica en comparación con los enriquecidos con proteína de guisante en condiciones de almacenamiento en congelación. La goma xantana proporcionó una mayor estabilidad en dichas condiciones, en comparación con otros hidrocoloides.

El HPP fue también un tratamiento eficaz, además de prolongar la vida útil de los productos.

La incorporación de algas (*Chlorella vulgaris*) en un puré vegetal enriquecido con proteína de lenteja proporciona un producto nutricionalmente rico, texturalmente adecuado y apto para la impresión en 3D.

POSIBLES APLICACIONES

Interesante aplicación práctica al proporcionar fórmulas de alimentos destinados a personas con disfagia y desnutrición proteica que aseguran una ingesta adecuada de proteínas además de proporcionar otro tipo de compuestos bioactivos (antioxidantes).

La inclusión en el estudio de diferentes hidrocoloides y tratamiento de altas presiones permite también vislumbrar cual es la estrategia más eficaz según la matriz alimentaria. Subrayar también el interés de los resultados obtenidos en cuanto a la mayor estabilidad de las matrices en condiciones de almacenamiento en congelación, de utilidad para cuando los alimentos deban mantenerse en estas condiciones.

PUBLICACIONES

- Giura, L., Urtasun, L., Astiasaran, I., & Ansorena, D. (2023). **Application of HPP for the**

development of a dessert elaborated with casein and cocoa for dysphagia diet. *Foods*, 12(4), 882.
<https://doi.org/10.3390/foods12040882>.

- Giura, L., Urtasun, L., Ansorena, D., & Astiasaran, I. (2023). **Comparison between the use of hydrocolloids (xanthan gum) and high-pressure processing to obtain a texture-modified puree for dysphagia.** *Food Research International*, 170(May), 112975.
<https://doi.org/10.1016/j.foodres.2023.112975>.

Desarrollo de productos de pastelería/bollería con perfiles nutricionales más saludables.

OBJETIVO

Diseñar formulaciones de productos de pastelería a base de ingredientes de origen vegetal, con especial énfasis en la eliminación de mantequillas.

PRINCIPALES RESULTADOS

Se obtuvieron cookies elaboradas con un ingrediente funcional a base de aceite de oliva y alginato. Se consiguió una reducción del 40% de la grasa total y una disminución del 70% de la grasa saturada. La calidad sensorial fue adecuada aunque ligeramente inferior a la del producto control elaborado con la clásica mantequilla. Aunque los valores de medida de oxidación fueron ligeramente superiores a los controles, no supusieron un problema tecnológico ni sensorial. Se observó además una cierta mayor biodisponibilidad de los compuestos lipídicos tras la digestión *in vitro* de los productos.

Por otro lado se elaboró un bizcocho con aceite de girasol y proteína aislada de soja en el que no se incorporó ningún ingrediente de origen animal (mantequilla, huevos). Además se sustituyó parcialmente el azúcar por maltitol. Aunque se consiguieron algunas ventajas nutricionales (con posibilidad de usar *health claims* de reducción de valor calórico y de grasa) la calidad sensorial fue calificada por los panelistas como algo inferior a la de los productos control.



POSIBLES APLICACIONES

Línea de investigación de gran interés con las tendencias actuales de sostenibilidad y salud. Si bien los productos obtenidos son calificados en general con puntuaciones algo inferiores a los controles se

consideran en todos los casos como productos aceptables.

PUBLICACIONES

- Ansorena, D.; Cartagena, L.; Astiasaran, I. (2023). **A Cake Made with No Animal Origin Ingredients: Physical Properties and Nutritional and Sensory Quality.** *Foods*, 12, 54.
<https://doi.org/10.3390/foods12010054>.
- Gutiérrez-Luna, K, Ansorena, D, Cruz, R, Astiasaran, I (2023). **Fat reduced cookies using an olive oil-alginate gelled emulsion: Sensory properties, storage stability and in vitro digestion.** *Food Research International*, 167, 112714.
<https://doi.org/10.1016/j.foodres.2023.112714>.

Diseño de smoothies vegetales ricos en compuestos (poli)fenólicos

OBJETIVO

Desarrollar formulaciones con ingredientes del área mediterránea ricos en compuestos fenólicos y posterior optimización de su tratamiento de conservación, de tal forma que sean seguros microbiológicamente y a su vez, preserven su calidad nutricional y sensorial.

PRINCIPALES RESULTADOS

Se ha diseñado un *smoothie*, sensorialmente aceptable, con un elevado contenido en compuestos polifenólicos ($2947.68 \pm 5.17 \mu\text{g/g}$ *smoothie* DM) entre los que destacan flavan-3-ols, ácidos hidroxicinnámicos, flavanonas, flavonoles y flavonas, procedentes de los distintos ingredientes vegetales utilizados en su elaboración.

Un tratamiento de altas presiones adecuado, permite obtener un producto estable que mantiene bien su color y contenido en compuestos polifenólicos.

Efectos de cocinado y digestión *in vitro* sobre aceites vegetales.

OBJETIVO

Conocer mejor las características de diferentes aceites vegetales, vehiculizados en diferentes matrices, y de algunos de sus subproductos, su estabilidad térmica y, especialmente, su comportamiento tras la digestión *in vitro*.

PRINCIPALES RESULTADOS

Diferentes aceites o extractos de subproductos fueron sometidos a procesos de digestión *in vitro*. Extractos de los subproductos del proceso de obtención del aceite de oliva (agua de almazara) especialmente ricos en compuestos antioxidantes y obtenidos con diferentes tecnologías de procesados fueron sometidos a procesos de digestión *in vitro*. Se observó que cuando esos extractos eran estabilizados con maltodextrinas su poder antioxidante tras la digestión era superior.

La digestión *in vitro* de aceites de oliva y equium vehiculizados a través de sistemas emulsión con un 40% de aceite, diversos agentes gelificantes (carragenatos y alginatos) y diferentes temperaturas

de procesado. Se pudo observar el impacto de la digestión sobre el incremento de la oxidación y la reducción de compuestos lipídicos insaponificables. Se observaron algunas diferencias en el efecto de los agentes gelificantes dependiendo del tipo de aceite, siendo en general los vehículos con alginatos los que presentaron mayor estabilidad de sus componentes tras la digestión.

En el caso de los aceites de coco, colza y uva, se pudo comprobar que la aplicación de diversos tratamientos térmicos producía una degradación significativa en muchos de los casos, pero no presentaron problemas de seguridad (test de mutagenicidad).

POSIBLES APLICACIONES

Las tendencias actuales de sostenibilidad y salud ponen en valor el uso de aceites vegetales. Estos trabajos permiten conocer mejor las características de algunos de estos productos y las mejores condiciones y/o formulaciones para conservar mejor sus beneficios nutricionales tras la digestión *in vitro*.

PUBLICACIONES

- Ansorena, D.; Ramírez, R.; Lopez de Cerain, A.; Azqueta, A.; Astiasaran, I. (2023). **Oxidative Stability and Genotoxic Activity of Vegetable Oils Subjected to Accelerated Oxidation and Cooking Conditions.** *Foods*, 12, 2186. <https://doi.org/10.3390/foods12112186>.
- Mercatante, D.; Ansorena, D.; Taticchi, A.; Astiasaran, I.; Servili, M.; Rodriguez-Estrada, M.T. (2023). **Effects of In Vitro Digestion on the Antioxidant Activity of Three Phenolic Extracts from Olive Mill Wastewaters.** *Antioxidants*, 12, 22. <https://doi.org/10.3390/antiox12010022>.
- Gutiérrez-Luna, K, Ansorena, D, Cruz, R, Astiasaran, I, Casal, S (2023). **Olive and echium oil gelled emulsions: Simulated effect of processing temperature, gelling agent and *in vitro* gastrointestinal digestion on oxidation and bioactive compounds.** *Food Chemistry*, 402, ISSN 0308-8146, <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.134416>.

2.5 HÁBITOS ALIMENTARIOS

Evaluación de factores nutricionales y de estilo de vida en población pediátrica

OBJETIVO

A partir de diversos estudios llevados a cabo en 2022 y 2023, se ha intentado identificar alimentos, menús o hábitos que favorezcan una mayor adherencia a la dieta mediterránea y fomentar la adquisición de hábitos saludables en escolares de 3 a 12 años.

Los estudios más relacionados con este objetivo han sido: ALINFA, MEDKIDS y CORALS

PRINCIPALES RESULTADOS

Se ha conseguido mejorar el perfil nutricional y estado nutricional de niñas y niños a través de una intervención en el menú diario (estudio ALINFA) o la provisión de productos saludables (MEDKIDS). Además, se pudo constatar que unos mejores hábitos nutricionales antes del inicio de la intervención, se asociaban con mayor cambio positivo en la dieta, al contrario de lo que se podía pensar (si comen mejor, menor margen de mejora).

Dentro del proyecto CORALS, la identificación de factores asociados con una mayor y menor propensión a síntomas cardiometabólicos está comenzando a desarrollarse ahora. Así, se ha identificado la velocidad de ingesta y la calidad de dieta con mayor riesgo de adiposidad y riesgo cardiometabólico.

POSIBLES APLICACIONES

Tanto para el proyecto ALINFA como para el Proyecto MEDKIDS se han desarrollado guías y/o menús semanales.

Además, el proyecto CORALS, con una cohorte multicéntrica de más de 1000 niños, nos proporcionará en el futuro información muy valiosa sobre determinantes y predictores de obesidad en población pediátrica.

PUBLICACIONES

- Andueza N, Martin-Calvo N, Navas-Carretero S, Cuervo M. **The ALINFA Intervention Improves Diet Quality and Nutritional Status in Children 6 to 12 Years Old.** *Nutrients*. 2023;15(10):2375. <https://doi.org/10.3390/nu15102375>.
- Babio N, de Las Heras-Delgado S, De Miguel-Etayo P, Pastor-Villaescusa B, Leis R, Garcidueñas-Fimbres TE, Larruy-García A, Navas-Carretero S, Portoles O, Flores-Rojas K,



Figura 6. Ejemplo de guía desarrollada en el marco de MEDKIDS

Vázquez-Cobela R, Shyam S, Miguel-Berges ML, Martínez JA, Codoñer-Franch P, Gil-Campos M, Moreno LA, Salas-Salvadó J. **Reproducibility and relative validity of a semi-quantitative food and beverage frequency questionnaire for Spanish children aged 3 to 11 years: the COME-Kids F&B-FQ.** Eur J Pediatr. 2023;182(12):5577-5589. <https://doi.org/10.1007/s00431-023-05220-9>.

- Garcidueñas-Fimbres TE, Paz-Graniel I, Gómez-Martínez C, Jurado-Castro JM, Leis R, Escribano J, Moreno LA, Navas-Carretero S, Portoles O, Pérez-Vega KA, Gil-Campos M, López-Rubio A, Rey-Reñones C, De Miguel-Etayo P, Martínez JA, Flores-Rojas K, Vázquez-Cobela R, Luque V, Miguel-Berges ML, Pastor-Villaescusa B, Llorente-Cantarero FJ, Salas-Salvadó J, Babio N; **Childhood Obesity Risk Assessment Longitudinal Study (CORALS) study investigators. Associations Between Eating Speed, Diet Quality, Adiposity, and Cardiometabolic Risk Factors.** J Pediatr. 2023;252:31-39.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2022.08.024>.

Implementación de estrategias para el cambio de hábitos alimentarios basadas en el control de la ración: desarrollo metodológico y estudio piloto

OBJETIVO

Ahondar en el conocimiento sobre los factores asociados con el fracaso de las intervenciones enfocadas al cambio de hábitos, en particular los relacionados con la alimentación, y buscar soluciones atractivas, de fácil implementación, sostenibles y asequibles. Un segundo objetivo es desarrollar métodos precisos para el análisis de la conducta alimentaria en el entorno natural del consumidor o paciente.

PRINCIPALES RESULTADOS

Desarrollo de componentes para una intervención de 6 meses para el cambio de hábitos basada en el control de las raciones. Se han generado las versiones preliminares de 4 componentes: (1) set de instrumentos de porción fija (cuchara de servir y aceitera calibradas); (2) guía conductual teórica con instrucciones de uso de los instrumentos, recomendaciones nutricionales, de bienestar emocional y de actividad física; (3) recetario con 15 recetas saludables y sostenibles basadas en el modelo del plato saludable de Harvard; (4) aplicación para móvil/tablet para motivar la adherencia a la intervención.

Análisis de aceptación y saciedad de 4 recetas prototipo basadas en el modelo del plato de porciones (previamente desarrolladas dentro del proyecto PORTIONS-3), mediante panel de catas.

Inicio del reclutamiento para la intervención piloto (durante diciembre del 2023 - la intervención está en marcha durante el 2024).

Prototipo de *eye-tracking* remoto y bases para el diseño de un algoritmo de IA para la predicción el riesgo de obesidad en adultos (tareas lideradas por UPNA).

POSIBLES APLICACIONES

Los resultados del estudio piloto se usarán para el diseño de un ensayo aleatorizado controlado que incluirá los componentes de mejor aceptación y eficacia en la intervención piloto. El trabajo de UPNA es exploratorio y servirá como base de futuras solicitudes a proyecto al GN.

Optimización y aplicación de instrumentos de porción fija para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos

OBJETIVO

Optimizar el diseño y potenciar el impacto de instrumentos de porción fija incluyendo vajilla, *tupperware*, etc., para mejorar su efectividad en las personas con sobrepeso. El segundo objetivo es explorar la adecuación de estrategias tecnológicas para futuras aplicaciones industriales del concepto de porciones equilibradas en otros contextos

PRINCIPALES RESULTADOS

Primera fase (2020-21)

- Revisión sistemática y meta-análisis sobre instrumentos existentes en el mercado para el control de raciones, y su efectividad sobre el control de peso.
- Estudio cualitativo para explorar la experiencia de potenciales usuarios de instrumentos para porciones y ganar conocimiento para optimizar su diseño y potenciar su impacto.

Segunda fase (2021-2022)

- Fabricación de prototipos de instrumentos de porción fija optimizados (set de cucharas para servir, cazo medidor para raciones en crudo y tupper compartimentado).
- Junto con una aceitera calibrada comercial, este set de instrumentos fue evaluado en un ensayo de laboratorio agudo controlado con 40 voluntarios sanos con sobrepeso/obesidad.
- Desarrollo de dos platos preparados en el CNTA simulando condiciones industriales y teniendo en cuenta los requisitos nutricionales y de raciones definidas en las fases anteriores.
- Aplicación por parte del CNTA de la técnica de imagen hiperespectral (IHE) para la estimación de parámetros nutricionales en muestras de alimentos complejos (con más de un ingrediente).



Figura 7. Estudio piloto desarrollado en el marco del proyecto PORTIONS-4

Tercera fase (2022-2023)

- Análisis transversal de datos del ensayo agudo: relación entre personalidad, inteligencia emocional y alimentación (trabajo de fin de máster de Leonel Bolaños).

POSIBLES APLICACIONES

Este proyecto ha permitido desarrollar y validar dos recetas para platos preparados y un set de utensilios dietéticos capaces de ayudar a las personas con

sobrepeso/obesidad a comer de forma más saludable y equilibrada, con relativamente poco esfuerzo y de forma asequible. Estos resultados forman la base del proyecto subsiguiente, PORTIONS-4 que investiga estrategias para ayudar a las personas a cambiar sus hábitos alimentarios de forma sostenida, y explora nuevas tecnologías para el tratamiento de la obesidad. Este proyecto también ha abierto oportunidades para la aplicación de técnicas avanzadas de análisis nutricional no destructivas en recetas complejas.

2.6 OTRAS INVESTIGACIONES**Caracterización del eje p27-cdk2 como diana terapéutica para la obesidad y la resistencia a la insulina****OBJETIVO**

Completar el estudio sobre la caracterización de la implicación de CDK2 en la regulación del metabolismo y función del tejido adiposo blanco, y en la susceptibilidad a desarrollar obesidad y alteraciones metabólicas asociadas mediante la generación de un ratón *knockout* para *cdk2* específico del tejido adiposo (*cdk2^{ATKO}*).

PRINCIPALES RESULTADOS

La deficiencia específica de *cdk2* en el tejido adiposo confiere cierta resistencia a la obesidad inducida por la dieta alta en grasa, junto con una mejora en biomarcadores séricos de metabolismo glucídico y lipídico. A nivel de tejido adiposo, los ratones *cdk2ATKO* presentan una menor hipertrofia de los adipocitos en respuesta a la alimentación con dieta alta en grasa que los ratones *wild type*. Además, los análisis de RNAseq nos han permitido detectar una expresión diferencial de genes relacionados con procesos de almacenamiento, biosíntesis y localización de lípidos, así como con la respuesta inflamatoria y la matriz extracelular en ratones deficientes en *cdk2* y alimentados con dieta alta en grasa, lo que podría contribuir a su menor susceptibilidad a desarrollar obesidad.

POSIBLES APLICACIONES

CDK2 y p27 podrían ser nuevas dianas para el desarrollo de estrategias terapéuticas para el tratamiento de la obesidad y complicaciones metabólicas asociadas como la diabetes tipo 2.

PUBLICACIONES

- Colón-Mesa I, Sainz N, Corrales P, Collantes M, Kaldis P, Martínez JA, Medina-Gómez G, Moreno-Aliaga MJ, Escoté X. **p27^{Kip1} deficiency impairs brown adipose tissue function favouring fat accumulation in mice.** *Int J. Mol. Sci.* 2023 Jan 31;24(3):2664. <https://doi.org/10.3390/ijms24032664>.

Caracterización de maresina 1 (MaR1) como inductor de la actividad del tejido adiposo pardo y modulador de la inflamación en adipocitos blancos**OBJETIVO**

Profundizar en los mecanismos por los que Maresina 1 (MaR1) es capaz de inducir la activación del tejido adiposo pardo y el pardeamiento del tejido adiposo blanco.

PRINCIPALES RESULTADOS

Las acciones termogénicas de MaR1 en adipocitos pardos parecen estar mediadas por activación del receptor LGR6 y relacionadas con la activación de macrófagos M2.

MaR1 reduce la alteración de la secreción de adipocinas inducida por citoquinas proinflamatorias en adipocitos de sujetos con sobrepeso/obesidad.

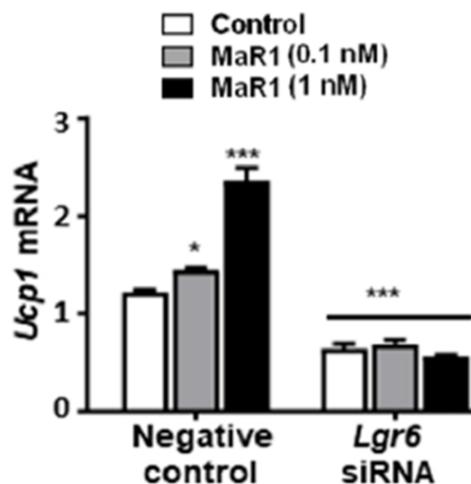


Figura 8. Regulación positiva de *Ucp1* por MaR1 a través de LGR6 en adipocitos marrones murinos completamente diferenciados.

POSIBLES APLICACIONES

La activación del tejido adiposo pardo y del pardeamiento del tejido adiposo blanco ha sido propuesta como una estrategia para la prevención/tratamiento de la obesidad y sus complicaciones metabólicas asociadas. Por tanto, la identificación de moléculas bioactivas como la MaR1 capaces de inducir la activación termogénica de la grasa parda y reducir la inflamación en la grasa blanca apoya su potencial terapéutico en estas patologías.

PUBLICACIONES

- Martínez-Fernández L, Burgos M, Sáinz N, Laiglesia LM, Arbones-Mainar JM, González-Muniesa P, Moreno-Aliaga MJ. **Maresin 1 exerts a tissue-specific regulation of adipo-hepatomyokines in diet-induced obese mice and modulates adipokine production in cultured human adipocytes in basal and inflammatory conditions.** *Biomolecules* 2023;13(6):919. <https://doi.org/10.3390/bim13060919>.
- Escoté X, Laiglesia LM, Sáinz N, Felix-Soriano E, Santamaría E, Collantes M, Fernández-Galilea M, Colón-Mesa M, Martínez-Fernández L, Quesada-López T, Quesada-Vázquez S, Rodríguez-Ortigosa C, Arbones-Mainar JM, Valverde AM, Martínez JA, Dalli J, Herrero L, Lorente-Cebrián S, Villarroya F, Moreno-Aliaga MJ. **Maresin 1 activates brown adipose tissue and promotes browning of white adipose tissue in mice.** *Mol Metab.* 2023;74:101749. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2023.101749>.

El transportador de glucosa GLUT12 como diana terapéutica en cáncer de mama en pacientes con obesidad, y analizar el papel de ácidos grasos w-3 como inhibidores de la proliferación de células tumorales de mama por su efecto sobre GLUT12.

OBJETIVO

Estudio del efecto antiproliferativo del ácido graso w-3 DHA sobre líneas de cáncer de mama evaluando diferencias entre medios de cultivo basal y medios de cultivo en condiciones sometidas a hiperinsulinemia/hiperglucemia, simulando condiciones de obesidad/diabetes. Evaluación de diferentes dosis usadas sobre la expresión de GLUT12

Evaluación de la acción del DHA sobre el secretoma del microambiente tumoral adiposo en condiciones de obesidad, afectando a la proliferación de las células tumorales.

PRINCIPALES RESULTADOS

Los resultados obtenidos indican que el DHA ejerce un efecto antiproliferativo dosis dependiente en las líneas de diferentes subtipos de cáncer de mama. Este efecto se incrementó en células del subtipo HER2+ cuando estuvieron sometidas a un ambiente hiperinsulinémico e hiperglucémico. En la dosis IC50, el transportador GLUT12 vio disminuida su expresión en las líneas celulares, lo que puede suponer una causa de la menor supervivencia tumoral por la disminución del efecto Warburg.

Además, en experimentos realizados en sistemas de cocultivo in vitro de preadipocitos del microambiente tumoral con células murinas, el medio condicionado de preadipocitos tratados con DHA disminuyó la capacidad proliferativa de las células tumorales murinas. Por tanto, el DHA puede ser un nutracéutico de interés no sólo como coadyuvante en el tratamiento farmacológico de uso clínico sobre la célula tumoral, sino también sobre el microambiente tumoral adiposo.

POSIBLES APLICACIONES

En el caso de que GLUT12 aumente su expresión en células tumorales de mama en modelos in vivo, nos encontraríamos ante una potencial diana terapéutica ya que GLUT12 se encuentra en la membrana celular con lo cual se podrían diseñar de manera eficiente anticuerpos y otros tratamientos para bloquear su actividad. Además, si se demuestra que el DHA puede ejercer efectos antitumorales en sistemas in vivo, entre otros efectos mediante la disminución la expresión del transportador o sus acciones sobre el microambiente tumoral, se podrían estudiar modelos de sinergia con los tratamientos de uso clínico (quimioterapia, trastuzumab, etc.), especialmente en pacientes con obesidad.

Los microARNs de plantas miR482f y miR482c-5p de inhiben la expresión de genes proinflamatorios en macrófagos humanos

OBJETIVO

Este estudio tuvo como objetivo identificar microARNs vegetales que eventualmente podrían modular la expresión de genes inflamatorios humanos y proteger contra la inflamación asociada a enfermedades metabólicas como obesidad

PRINCIPALES RESULTADOS

Los microARNs de alimentos de origen vegetal fueron identificados por secuenciación de alimentos y seleccionados después de realizar análisis *in silico* de genes diana. Los microARNs miR482f y miR482c-5p están presentes en alimentos como frutas, verduras, legumbres y cereales cocidos, y grasas y aceites. Las transfecciones con *mimics* de miR482f y miR482c-5p disminuyeron la expresión de sus genes diana, CLEC7A y NFAM1, y TRL6, respectivamente, en monocitos THP-1 humanos diferenciados a macrófago, lo que tuvo un impacto en el perfil de expresión de biomarcadores inflamatorios. Ambos microARNs (miR482f y miR482c-5p) resistieron la degradación durante la digestión y se detectaron en heces humanas, aunque no en suero

POSIBLES APLICACIONES

Los microRNAs de plantas miR482f y miR482c-5p pueden promover un perfil de expresión génica antiinflamatoria en macrófagos humanos in vitro y su biodisponibilidad en humanos se puede lograr a través de la dieta, pero eventualmente restringido a nivel intestinal

PUBLICACIONES

- Díez-Sainz E, Lorente-Cebrián S, Aranaz P, Amri EZ, Riezu-Boj JI, Milagro FI. **miR482f and miR482c-5p from edible plant-derived foods inhibit the expression of pro-inflammatory genes in human THP-1 macrophages.** *Front Nutr.* 2023 Nov 30;10:1287312. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1287312>.



Los microRNAs de plantas miR8126-3p y miR8126-5p disminuyen la acumulación de lípidos mediante la modulación de genes metabólicos en un modelo de hepatocitos humanos que imitan esteatosis

OBJETIVO

Este estudio tuvo como objetivo identificar microRNAs vegetales que eventualmente podrían modular la expresión de genes metabólicos humanos y proteger contra la progresión de la esteatosis hepática

PRINCIPALES RESULTADOS

Se utilizaron microRNAs vegetales de miRBase para predecir genes diana humanos, y miR8126-3p y miR8126-5p fueron seleccionados como candidatos para su papel potencial en la inhibición de genes relacionados con el metabolismo de la glucosa y los lípidos. Células humanas HepG2 se transfectaron con mimics de ambos microRNAs de plantas y luego se expusieron a una mezcla de ácidos oleico y palmítico para imitar la esteatosis. Las transfecciones con miR8126-3p y miR8126-5p inhibieron la expresión de los genes diana QKI y MAPKAPK2, respectivamente, y modularon el perfil de expresión de genes metabólicos clave como PPARA y SREBF1. La cuantificación de triglicéridos intrahepáticos reveló que miR8126-3p y miR8126-5p atenuaron la acumulación de lípidos.

POSIBLES APLICACIONES

Los microRNAs de plantas miR8126-3p y miR8126-5p indujeron cambios metabólicos en los hepatocitos humanos y podrían proteger contra la acumulación de lípidos y, por lo tanto, podrían ser potenciales herramientas terapéuticas para prevenir y aliviar la acumulación de lípidos en hígado.

PUBLICACIONES

- Díez-Sainz E, Aranaz P, Amri EZ, Riezu-Boj JI, Lorente-Cebrián S, Milagro FI. **Plant miR8126-3p and miR8126-5p Decrease Lipid Accumulation through Modulation of Metabolic Genes in a Human Hepatocyte Model That Mimics Steatosis.** Int J Mol Sci. 2024 Jan 31;25(3):1721. <https://doi.org/10.3390/ijms25031721>.

4. OTRAS ACTIVIDADES

4.1 SEMINARIOS EN NUTRICIÓN

Durante este año 2023 el Centro ha puesto en marcha el ciclo de Seminarios en Nutrición, en colaboración con el Departamento de Ciencias de la Alimentación y Fisiología de la Facultad de Farmacia y Nutrición, la Clínica Universidad de Navarra y el Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Facultad de Medicina.

Durante 2023 han tenido lugar los siguientes seminarios:

- 21 de Junio de 2023. Dr. Fermín Milagro. CIN. *La microbiota intestinal y el eje intestino-cerebro: una nueva frontera en nutrición*
- 21 de Septiembre de 2023. Dra. Ángela Martín-Palmero, CUN. *Desnutrición Hospitalaria.*
- 19 de Octubre de 2023. Dra. Eva Almirón. CIN. *Conducta alimentaria.*
- 16 de Noviembre de 2023. Dra. Estefanía Toledo. Medicina Preventiva y Salud Pública. *Patrones dietéticos y cáncer.*

4.2 PUESTA EN MARCHA DE LA UNIDAD DE FENOTIPADO ANIMAL

La Unidad de Fenotipado Animal es una plataforma del Centro de Investigación en Nutrición (CIN) que presta servicio tanto a los grupos de investigación de la Universidad de Navarra como a grupos externos.

Para llevar a cabo su función se ha instalado un Sistema PhenoMaster de TSE Systems, que permite la determinación en ratón de parámetros metabólicos mediante calorimetría indirecta, la monitorización de la ingesta de comida y bebida, así como el peso de animal y la actividad física.



Este equipamiento se une al EchoMRI™, que permite determinación la composición corporal en ratón y rata y de los sistemas *treadmill* LE8710M de Panlab para programas de ejercicio obligado para ratón.

4.3 JORNADAS DE ACTUALIZACIÓN EN NUTRICIÓN

El día 24 de marzo se celebró la XVII edición de las Jornadas de Actualización en Nutrición de la

Universidad de Navarra, patrocinadas por Laboratorios CINFA. Estas jornadas, que se celebran desde 2007, son un encuentro para profesionales con las últimas investigaciones y aspectos prácticos relacionados con la nutrición y la alimentación.

24 MAR / XVII Jornadas de actualización en Nutrición

Salud metabólica y bienestar nutricional

PROGRAMA

14:30-15:00h Acreditación y entrega de documentación.

15:00h Acto de apertura.

15:15h Diálogos con el experto: salud metabólica

- Estrés oxidativo e inflamación: su modulación clave para la salud/Paula Aranz.
- Nutrición de precisión: las ómicas como herramienta de salud/Fermín Milagro.
- Crononutrición: mejorar los horarios de alimentación para mejorar la salud/Ana Velasco.

17:15h Café saludable y networking.

18:00h Diálogos con el experto: bienestar nutricional

- La psicoalimentación en la consulta: recursos prácticos para la alimentación emocional/Griselda Herrero.
- Alimentación y sueño: binomio de salud y bienestar/María Izquierdo.
- Disponibilidad energética, salud y rendimiento deportivo/Saioa Segura.

20:00h Clausura.

Organiza: Universidad de Navarra, INSTITUTO DE FARMACIA Y NUTRICIÓN

Patrocina: cinfa. Nos mueve la vida.

La edición de este año estuvo dedicada a *Salud metabólica y bienestar nutricional*, y contó con diversos ponentes:

Salud Metabólica

- Estrés oxidativo e inflamación: su modulación clave para la salud. D^a. Paula Aranz.
- Nutrición de precisión: las ómicas como herramienta de salud/ D. Fermín Milagro.
- Crononutrición: mejorar los horarios de alimentación para mejorar la salud. D^a Ana Velasco.

Bienestar nutricional

- La psicoalimentación en la consulta: recursos prácticos para la alimentación emocional. D^a Griselda Herrero.
- Alimentación y sueño: binomio de salud y bienestar. D^a María Izquierdo.
- Disponibilidad energética, salud y rendimiento deportivo. D^a Saioa Segura.



5. PERSONAL

Tabla 4. Relación de personal adscrito total o parcialmente al Centro de Investigación en Nutrición a 31/12/2023

NUTRICIÓN Y METABOLISMO MOLECULAR	PLANTILLA	MARÍA JESÚS	MORENO ALIAGA	CATEDRÁTICO (DIRECTOR DE LÍNEA)
		MIGUEL	BURGOS LOZANO	PROFESOR CONTRATADO DOCTOR
		PEDRO	GONZÁLEZ MUNIESA	TITULAR
		MARÍA PILAR	LOSTAO CRESPO	CATEDRÁTICO
		ASUNCIÓN	REDÍN PÉREZ	APOYO A LA INVESTIGACIÓN
		NEIRA	SAINZ AMILLO	TÉCNICO SUPERIOR DE INVESTIGACIÓN
	CONTRATADO	MÓNICA	ALFONSO NÚÑEZ	INVESTIGADOR POSTDOCTORAL
		ÁLVARO	PEJENAUTE	INVESTIGADOR POSTDOCTORAL
	DOCTORANDO	PAOLA ELIZABETH	GAMEZ MACÍAS	DOCTORANDO
		ADRIÁN	IDOATE BAYÓN	DOCTORANDO FPI
		ALEJANDRO	MARTÍNEZ GAYO	DOCTORANDO FPU
		ANA	VELASCO ANDONEGUI	DOCTORANDO FPU
IRENE		VIDES URRESTARAZU	DOCTORANDO CIN	
FERMIN		MILAGRO YOLDI	INVESTIGADOR 4 (DIRECTOR DE LÍNEA)	
NUTRICIÓN DE PRECISIÓN	PLANTILLA	ITZIAR	ABETE GOÑI	INVESTIGADOR 3
		EVA	ALMIRÓN ROIG	INVESTIGADOR 3
		MARTA	CUERVO ZAPATEL	TITULAR
		SONIA	GARCÍA CALZÓN	PROFESOR CONTRATADO DOCTOR
		RONCESVALLES	GARAYOA POYO	PROFESOR CONTRATADO DOCTOR
		M ^a SOLEDAD	GARCÍA UNCITI	PROFESOR CONTRATADO DOCTOR
		AMELIA	MARTÍ DEL MORAL	CATEDRÁTICO
		SANTIAGO	NAVAS CARRETERO	INVESTIGADOR 2
		JOSÉ IGNACIO	RIEZU BOJ	CATEDRÁTICO
		M ^a DE LOS ÁNGELES	ZULET ALZÓRRIZ	CATEDRÁTICO
		VERÓNICA	CIAURRIZ FERNANDEZ	APOYO A LA INVESTIGACIÓN
		ANA	LORENTE NIEVA	APOYO A LA INVESTIGACIÓN
	MARÍA	ZABALA NAVÓ	APOYO A LA INVESTIGACIÓN	
	CONTRATADO	IRYNA	RACHYLA KHOREVA	INVESTIGADOR POSTDOCTORAL
		JAIME ALONSO	ALLENDE BASELGA	DOCTORANDO CIN
	DOCTORANDO	NAROA	ANDUEZA PACHECO	DOCTORANDO CIN
		ESTHER	DÍEZ SAINZ	DOCTORANDO CIN
		IGNACIO	GOYACHE SARASA	DOCTORANDO CIN
		PAOLA MERCEDES	MOGNA PELAEZ	DOCTORANDO CIN
		ANA LUZ	TOBARUELA RESOLA	DOCTORANDO
		MAIALEN	ÚRIZ MARTÍNEZ	DOCTORANDO PROYECTO ESTRATÉGICO GN
		NATALIA	VÁZQUEZ BOLEA	DOCTORANDO CIN
		DEYAN	YAVOROV DAYLIEV	DOCTORANDO INDUSTRIAL
	COMPUESTOS BIOACTIVOS Y ALIMENTOS FUNCIONALES	PLANTILLA	CONCEPCIÓN	CID CANDA
DIANA			ANSORENA	CATEDRÁTICO
PAULA			ARANAZ OROZ	INVESTIGADOR 1
ICÍAR			ASTIASARÁN ANCHÍA	CATEDRÁTICO
M ^a PAZ			DE PEÑA FARIZA	CATEDRÁTICO
IZIAR AMAIA			LUDWIG SANZ ORRIO	PROFESOR CONTRATADO DOCTOR
MIGUEL			LÓPEZ YOLDI	TÉCNICO DE INVESTIGACIÓN
GWENAELLE			CENICEROS	APOYO A LA INVESTIGACIÓN
CONTRATADO		KATHERINE	GUTIÉRREZ LUNA	TÉCNICO DE INVESTIGACIÓN
		MARINA	ANDRÉS	DOCTORANDO ANDIA
DOCTORANDO		ITZIAR	ARITZ	DOCTORANDO ADA
		MARÍA	CARTAGENA LÓPEZ	DOCTORANDO INDUSTRIAL
		CRISTINA	DEL BURGO	DOCTORANDO ADA
		LARISA-MIHAELA	GIURA	DOCTORANDO ADA
		CRISTINA	MATÍAS	DOCTORANDO INDUSTRIAL
		TERESA	PÁRAMO	DOCTORANDO ANDIA
UNIDAD METABOLÓMICA	PLANTILLA	ANA	ROMO HUALDE	TÉCNICO SUPERIOR DE INVESTIGACIÓN
	CONTRATADO	DAVID	MUÑOZ PRIETO	TÉCNICO DE INVESTIGACIÓN
UNIDAD DE INTERVENCIÓN NUTRICIONAL	PLANTILLA	IDOIA	IBERO BARAIBAR	TÉCNICO DE INVESTIGACIÓN
		CARMEN	CRISTOBO PÉREZ	APOYO A LA INVESTIGACIÓN
		MARÍA	GOÑI ECHEVERRÍA	APOYO A LA INVESTIGACIÓN
		MARÍA	HERNÁNDEZ RUIZ DE EGUILAZ	APOYO A LA INVESTIGACIÓN
		BLANCA	MTNEZ. DE MORENTIN ALDABE	TÉCNICO DE INVESTIGACIÓN
		SALOMÉ	PÉREZ DÍEZ	APOYO A LA INVESTIGACIÓN
		IOSUNE	ZUBIETA SATRÚSTEGUI	APOYO A LA INVESTIGACIÓN
		GABRIELA	ARIAS DE ANDRÉS	APOYO A LA INVESTIGACIÓN
	CONTRATADO	RAQUEL	VILLAR BECARES	APOYO A LA INVESTIGACIÓN
		SILVIA	BELZUNEGUI RONCAL	APOYO A LA INVESTIGACIÓN
VISANALITICS	PLANTILLA	PAULA	EGEA DE ESTEBAN	APOYO A LA INVESTIGACIÓN
		SERGIO	RAMOS RODRÍGUEZ	APOYO A LA INVESTIGACIÓN
		ALFONSO	SÁNCHEZ SANZ	APOYO A LA INVESTIGACIÓN
		ENRIQUE	TORRES PASTOR	APOYO A LA INVESTIGACIÓN
		GENERAL	PLANTILLA	CARLOS JAVIER
CONTRATADO	SUSANA	MURILLO LECUMBERRI	ADMINISTRATIVO	
	ÍNIGO	CLEMENTE LARRAMENDI	TÉCNICO BIOINFORMÁTICO	

6. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Estos resultados han dado lugar, durante 2023, a 59 publicaciones indexadas, de las que aproximadamente 83 % pertenecen al primer cuartil, como se detalla en la Figura 9.

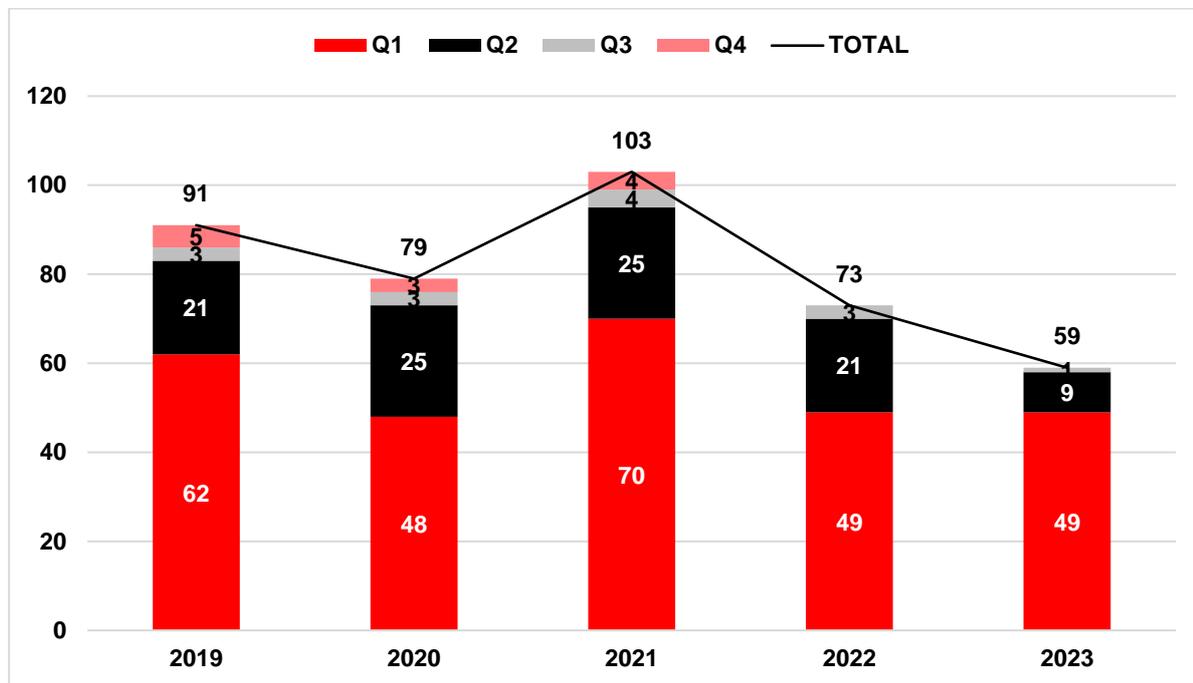


Figura 9. Evolución de la productividad científica del Centro de Investigación en Nutrición. Las barras representan el nº de publicaciones, clasificadas por cuartiles.