

UNIVERSIDAD: Universidad de Navarra (UNAV)

NOMBRE DE LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN WIT: Mecanismos celulares y moleculares implicados en la relación entre el exceso de tejido adiposo y el cáncer de colon.

DESCRIPCIÓN DE LA LÍNEA

En las últimas décadas el cáncer de colon (CC) se ha convertido en un problema muy importante de salud pública, constituyendo el tercer cáncer más prevalente a nivel mundial y el segundo en términos de mortalidad. Además, se espera que su incidencia continúe aumentando en los próximos años (1, 2). Más de la mitad de todos los casos y muertes por CC se atribuyen a factores de riesgo modificables que incluyen una dieta poco saludable, el exceso de peso corporal así como la inactividad física (3). Recientemente, múltiples estudios epidemiológicos y científicos sustentan la hipótesis que la obesidad no solo influye en el riesgo de incidencia de CC sino también en su morbilidad y mortalidad (4-7). Diferentes meta-análisis han demostrado que un aumento del índice de masa corporal (IMC) se asocia con una incidencia elevada de CC (8-10) y con cada unidad de aumento del IMC, el riesgo de CC aumenta en un 2-3% (11-13). Además, los pacientes con diabetes tipo 2 (DT2) también presentan un mayor riesgo de desarrollar CC (14-16). Estos datos son alarmantes ya que, a nivel mundial, la prevalencia de sobrepeso y obesidad está aumentando alcanzando proporciones epidémicas (17-19). En este sentido, distinguir entre la diferente distribución anatómica de los depósitos de grasa, en lugar de centrarse exclusivamente en el IMC es crucial, dado que la obesidad central con acumulación "preferencial" de grasa visceral se asocia con un mayor riesgo metabólico mientras que el depósito de grasa subcutáneo periférico confiere efectos protectores (20, 21). En esta línea, se ha demostrado que el riesgo de cáncer disminuye entre los adultos con sobrepeso/obesidad metabólicamente sanos en comparación con los adultos con sobrepeso/obesidad con disfunción metabólica (22).

Aunque no se ha establecido completamente y no se conocen con exactitud los mecanismos implicados en la relación entre obesidad y desarrollo de CC, se considera

que existen tres factores principales que vinculan el exceso de grasa corporal y el CC: (i) alteraciones en el metabolismo de los esteroides sexuales endógenos, (ii) cambios en el eje del factor de crecimiento de insulina (IGF)-1 y la insulina así como (iii) la expresión alterada de citoquinas derivadas de adipocitos (denominadas adipoquinas) (6, 23-25). Es importante destacar que la obesidad se caracteriza no solo por una acumulación excesiva de tejido adiposo sino también por una alteración de la adipobiología y los estos factores anteriores están estrechamente relacionados con la disfunción típica del tejido adiposo estados de obesidad (26). Por otro lado, el tejido adiposo de individuos con obesidad exhibe una inflamación crónica de bajo grado (27, 28) que se asocia con un desequilibrio de los mecanismos homeostáticos adaptativos y conduce al desarrollo de las comorbilidades asociadas a la obesidad (29). Distintas evidencias indican que la inflamación crónica asociada a la obesidad es uno de los mecanismos por el cual la obesidad promueve el riesgo y la progresión del CC (30, 31). **En este sentido, nuestro grupo se centra en el estudio de la inflamación crónica y del remodelado de la matriz extracelular como posibles mecanismos que vinculan el exceso de tejido adiposo con un mayor riesgo de desarrollo de CC.**

Por otro lado, la obesidad está asociada al desarrollo de alteraciones en la barrera intestinal (32) que como resultado da lugar a disbiosis intestinal y a la salida de distintas bacterias a la circulación, aumentando el estado de inflamación. En este sentido, se ha detectado DNA bacteriano en sangre periférica y en el tejido adiposo de ratones alimentados con una dieta alta en grasa (33). Además, en este modelo animal, se ha demostrado un aumento de lipopolisacáridos (LPS) derivados de bacterias en la circulación sistémica (endotoxemia metabólica) (34). En el contexto del daño intestinal, el LPS promueve la inflamación del tejido adiposo a través del receptor CD14 presente en los macrófagos que infiltran el tejido adiposo, lo que contribuye a aumentar el estado inflamatorio y, por lo tanto, las complicaciones metabólicas de la obesidad (34, 35). Esta situación conduce a un círculo vicioso en el se agudiza el daño de la barrera intestinal aumentando la permeabilidad intestinal y, por tanto, la inflamación (36). Se ha descrito un aumento de la permeabilidad intestinal en pacientes con obesidad y DT2 con una ingesta elevada de grasas en la dieta (37, 38). Sin embargo, otros estudios no han demostrado alteraciones en la barrera intestinal en individuos con síndrome metabólico (32). Por otro lado, también se ha identificado que las células epiteliales intestinales no solo constituyen una barrera física, sino que también presentan importantes propiedades inmunológicas (39). En resumen, como resultado de la disbiosis y la ruptura de la barrera intestinal, la microbiota o componentes bacterianos

(como las endotoxinas) se trasladan a la circulación y aumentan la inflamación de bajo grado. **Por tanto, nuestra línea de investigación tiene como objetivo estudiar el papel de la disfunción de la barrera intestinal y la permeabilidad intestinal en pacientes con obesidad en la modulación de la respuesta inmune y el perfil inflamatorio que favorece el desarrollo de CC.**

Múltiples estudios han demostrado la existencia de un el vínculo entre el desarrollo tumoral y la obesidad, o específicamente, con el exceso de adiposidad. **Así, nuestro grupo tiene el objetivo de trasladar estos hallazgos a la práctica clínica y centrar nuestros estudios en el impacto de la adipobiología, dada su relación directa con la inflamación, la diabetes tipo 2-resistencia a la insulina y la permeabilidad intestinal así como la influencia de adipocinas ya conocidas o factores adicionales aún no identificados, en el desarrollo de cáncer de colon.**

1. Kuipers, E.J., Grady, W.M., Lieberman, D., Seufferlein, T., Sung, J.J., Boelens, P.G., van de Velde, C.J., and Watanabe, T. 2015. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers* 1:15065.
2. Siegel, R.L., Miller, K.D., and Jemal, A. 2018. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 68:7-30.
3. O'Keefe, S.J. 2016. Diet, microorganisms and their metabolites, and colon cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 13:691-706.
4. Parekh, N., Chandran, U., and Bandera, E.V. 2012. Obesity in cancer survival. *Annu Rev Nutr* 32:311-342.
5. Park, J., Euhus, D.M., and Scherer, P.E. 2011. Paracrine and endocrine effects of adipose tissue on cancer development and progression. *Endocr Rev* 32:550-570.
6. Park, J., Morley, T.S., Kim, M., Clegg, D.J., and Scherer, P.E. 2014. Obesity and cancer-mechanisms underlying tumour progression and recurrence. *Nat Rev Endocrinol* 10:455-465.
7. Schwartz, B., and Yehuda-Shnaidman, E. 2014. Putative role of adipose tissue in growth and metabolism of colon cancer cells. *Front Oncol* 4:164.
8. Larsson, S.C., and Wolk, A. 2007. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 86:556-565.
9. Moghaddam, A.A., Woodward, M., and Huxley, R. 2007. Obesity and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 31 studies with 70,000 events. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16:2533-2547.
10. Renehan, A.G., Tyson, M., Egger, M., Heller, R.F., and Zwahlen, M. 2008. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 371:569-578.
11. Giovannucci, E., and Michaud, D. 2007. The role of obesity and related metabolic disturbances in cancers of the colon, prostate, and pancreas. *Gastroenterology* 132:2208-2225.
12. Sung, M.K., Yeon, J.Y., Park, S.Y., Park, J.H., and Choi, M.S. 2011. Obesity-induced metabolic stresses in breast and colon cancer. *Ann N Y Acad Sci* 1229:61-68.



13. World Cancer Research Fund. American Institute for Cancer Research. 2011. Continuous update project report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of colorectal cancer. *Diet and Cancer Report*.
14. Eddi, R., Karki, A., Shah, A., DeBari, V.A., and DePasquale, J.R. 2012. Association of type 2 diabetes and colon adenomas. *J Gastrointest Cancer* 43:87-92.
15. González, N., Prieto, I., Del Puerto-Nevado, L., Portal-Nuñez, S., Ardura, J.A., Corton, M., Fernández-Fernández, B., Aguilera, O., Gómez-Guerrero, C., Mas, S., et al. 2017. 2017 update on the relationship between diabetes and colorectal cancer: epidemiology, potential molecular mechanisms and therapeutic implications. *Oncotarget* 8:18456-18485.
16. Guraya, S.Y. 2015. Association of type 2 diabetes mellitus and the risk of colorectal cancer: A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol* 21:6026-6031.
17. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 390:2627-2642.
18. Collaborators TGO. 2017. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med* 377:13-27.
19. Villarejo, C., Fernández-Aranda, F., Jiménez-Murcia, S., Penas-Lledo, E., Granero, R., Penelo, E., Tinahones, F.J., Sancho, C., Vilarrasa, N., Montserrat-Gil de Bernabe, M., et al. 2012. Lifetime obesity in patients with eating disorders: increasing prevalence, clinical and personality correlates. *Eur Eat Disord Rev* 20:250-254.
20. Jensen, M.D. 2008. Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 93:S57-63.
21. Rodríguez, A., Ezquerro, S., Méndez-Giménez, L., Becerril, S., and Frühbeck, G. 2015. Revisiting the adipocyte: a model for integration of cytokine signaling in the regulation of energy metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 309:E691-714.
22. Moore, L.L., Chadid, S., Singer, M.R., Kreger, B.E., and Denis, G.V. 2014. Metabolic health reduces risk of obesity-related cancer in framingham study adults. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 23:2057-2065.
23. Calle, E.E., and Kaaks, R. 2004. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 4:579-591.
24. Catalán, V., Gómez-Ambrosi, J., Rodríguez, A., and Frühbeck, G. 2013. Adipose tissue immunity and cancer. *Front Physiol* 4:275.
25. Pérez-Hernández, A.I., Catalán, V., Gómez-Ambrosi, J., Rodríguez, A., and Frühbeck, G. 2014. Mechanisms linking excess adiposity and carcinogenesis promotion. *Front Endocrinol* 5:65.
26. van Kruijsdijk, R.C., van der Wall, E., and Visseren, F.L. 2009. Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18:2569-2578.
27. Howe, L.R., Subbaramaiah, K., Hudis, C.A., and Dannenberg, A.J. 2013. Molecular pathways: adipose inflammation as a mediator of obesity-associated cancer. *Clin Cancer Res* 19:6074-6083.
28. Osborn, O., and Olefsky, J.M. 2012. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat Med* 18:363-374.



29. Unamuno, X., Gómez-Ambrosi, J., Rodríguez, A., Becerril, S., Frühbeck, G., and Catalán, V. 2018. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. *Eur J Clin Invest* (in press) doi: 10.1111/eci.12997.
30. Iyengar, N.M., Gucalp, A., Dannenberg, A.J., and Hudis, C.A. 2016. Obesity and cancer mechanisms: tumor microenvironment and inflammation. *J Clin Oncol* 34:4270-4276.
31. Zitvogel, L., Pietrocola, F., and Kroemer, G. 2017. Nutrition, inflammation and cancer. *Nat Immunol* 18:843-850.
32. Tilg H, Zmora N, Adolph TE, and Elinav E. The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:40-54.
33. Amar J, Chabo C, Waget A, Klopp P, Vachoux C, Bermudez-Humaran LG, Smirnova N, Berge M, Sulpice T, Lahtinen S, et al. Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment. *EMBO Mol Med*. 2011;3:559-72.
34. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, Neyrinck AM, Fava F, Tuohy KM, Chabo C, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56:1761-72.
35. Chang CC, Sia KC, Chang JF, Lin CM, Yang CM, Huang KY, and Lin WN. Lipopolysaccharide promoted proliferation and adipogenesis of preadipocytes through JAK/STAT and AMPK-regulated cPLA2 expression. *Int J Med Sci*. 2019;16:167-79.
36. Al-Sadi R, Guo S, Ye D, Rawat M, and Ma TY. TNF-alpha Modulation of Intestinal Tight Junction Permeability Is Mediated by NIK/IKK-alpha Axis Activation of the Canonical NF-kappaB Pathway. *Am J Pathol*. 2016;186:1151-65.
37. Genser L, Aguanno D, Soula HA, Dong L, Trystram L, Assmann K, Salem JE, Vaillant JC, Oppert JM, Laugerette F, et al. Increased jejunal permeability in human obesity is revealed by a lipid challenge and is linked to inflammation and type 2 diabetes. *J Pathol*. 2018;246:217-30.
38. Pendyala S, Walker JM, and Holt PR. A high-fat diet is associated with endotoxemia that originates from the gut. *Gastroenterology*. 2012;142:1100-1 e2.
39. Peterson LW, and Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol*. 2014;14:141-53.

NOMBRE DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN: Laboratorio de Investigación Metabólica

RESPONSABLE DEL GRUPO:

- Nombre y apellidos con su enlace al Portal de producción científica:
Gema Frühbeck
- Departamento: Departamento de Endocrinología y Nutrición
- Correo electrónico: gfruhbeck@unav.es

- Teléfono: +34 948 255 400 (x4484)

EQUIPO INVOLUCRADO EN LA LÍNEA:

Prof. Gema Frühbeck

Dr. Javier Gómez-Ambrosi

Dr. Amaia Rodríguez

Dr. Sara Becerril

Dr. Victor Valentí

Dr. Camilo Silva

Dr. Rafael Moncada

Dr. Victoria Catalán

OTRAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN DEL GRUPO

- **Estudio de los cambios en el gasto energético y el metabolismo tras la cirugía bariátrica.** Los mecanismos moleculares, celulares y fisiológicos implicados en la mejora metabólica de pacientes que se someten a cirugía bariátrica siguen sin estar claros. Aunque estos procedimientos originan una reducción del tamaño gástrico y una disminución de la absorción de calorías, estos cambios en el tracto digestivo no explican completamente todas las mejoras metabólicas que ocurren después de la cirugía bariátrica. Por esta razón, nuestro objetivo consiste en identificar los mecanismos que tienen lugar en diferentes vías de señalización después de la cirugía bariátrica, incluidos los cambios hormonales, en los factores derivados de los adipocitos así como en los ácidos biliares y la microbiota intestinal.
- **Papel de las adipoquinas, mioquinas, hepatoquinas y osteoquinas en el desarrollo de la obesidad y sus comorbilidades.** El tejido adiposo, tradicionalmente considerado como un órgano inerte con la única función de almacenar energía en forma de grasa, actualmente constituye uno de los principales órganos endocrinos, siendo un tejido muy activo en la regulación de la homeostasis metabólica. El pleiotropismo funcional del tejido adiposo se basa en su capacidad para sintetizar y liberar una gran cantidad de hormonas, citoquinas, proteínas de la matriz

extracelular y factores de crecimiento y vasoactivos, denominados colectivamente adipocinas que influyen en una gran variedad de procesos fisiológicos y fisiopatológicos. La acumulación excesiva de grasa visceral da lugar a un tejido adiposo disfuncional que contribuye en gran medida a la aparición de comorbilidades relacionadas con la obesidad. Por otro lado, el músculo y el hígado constituyen órganos endocrinos clave con efectos sobre el control del peso corporal y la homeostasis de la glucosa a través de la acción de mioquinas y hepatoquinas. El estudio de la relación entre el tejido adiposo y estos órganos así como el papel de estos factores en el desarrollo de comorbilidades asociadas a la obesidad constituye una importante línea de investigación de nuestro grupo.

- **Importancia de las propiedades biomecánicas y remodelado de la matriz extracelular del tejido adiposo en la obesidad y sus comorbilidades.** La matriz extracelular del tejido adiposo es una estructura compleja que tiene funciones cruciales, constituyendo no solo un soporte mecánico para las células, sino también un lugar de síntesis e interacción de moléculas responsables de vías de señalización de mecanotransducción y adhesión celular. En esta línea, las propiedades mecánicas de la matriz extracelular y las células que constituyen el tejido adiposo están íntimamente relacionadas, contribuyendo al comportamiento general del tejido adiposo. Nuestra línea de investigación se centra en el análisis de las alteraciones en las propiedades biomecánicas y de tensión de la matriz extracelular del tejido adiposo durante la obesidad y su papel en el desarrollo de comorbilidades asociadas a la obesidad.
- **Influencia de las células del sistema inmunológico en el desarrollo de la inflamación asociada a la obesidad.** Múltiples estudios en humanos y modelos animales demuestran que la expansión del tejido adiposo induce una respuesta inmune compleja que implica tanto al sistema inmune innato como al adaptativo, desempeñando funciones críticas en la regulación del metabolismo de la glucosa y la inflamación. Por tanto, el estudio de la interacción entre las células del sistema inmune y los adipocitos en el desarrollo de la inflamación, disfunción del tejido adiposo y comorbilidades asociadas a la obesidad constituye un objetivo principal de nuestro grupo de investigación.

- Entidades involucradas en las líneas y persona responsable:



✓ Académicas:

Prof. Susan Jebb. University of Oxford

Prof. Karine Clément. Sorbonne University. ISERM UMRS

Prof. Andrew Prentice. London School of Hygiene and Tropical Medicine

Prof. Piero Portincasa. University of Bari

Prof. Matthias Blüher. University of Leipzig

■ Reseña del grupo:

El equipo de investigación tiene una trayectoria consolidada dentro del campo de la obesidad. De hecho, el grupo trabaja desde hace años en el estudio de la fisiopatología de la obesidad, los factores implicados en la regulación del metabolismo energético y la implicación directa de multitud de factores sintetizados y secretados por el tejido adiposo en el desarrollo de comorbilidades asociadas a obesidad como inflamación y diabetes tipo 2. Además, el equipo de investigación ha estudiado previamente la participación del inflammasoma NLRP3 en la inflamación del tejido adiposo y la remodelación de la matriz extracelular (Cell Mol Immunol 2019; Front Immunol 2018) en relación con el desarrollo de CC.

El equipo combina profesionales con un perfil clínico-asistencial e investigador básico lo que implica un importante enfoque traslacional a toda su investigación. El grupo es un equipo multidisciplinar con formación complementaria (Endocrinología, Cirugía, Biología Molecular o Técnicas de Composición Corporal) que exhibe complementariedad al abarcar diversas disciplinas. El grupo también forma parte del CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición. Esta actividad cuenta con el respaldo de publicaciones internacionales en prestigiosas revistas especializadas, que demuestran la capacidad del equipo.

En este sentido, el equipo de investigación ha estudiado nuevas adipoquinas implicadas en procesos inflamatorios como IL-32 [(Diabetes 2016,65: 3636-48 y Oncolmunology 2017, 6: e1328338], GLP-1 (J Clin Med 2019, 8: E479), la relación adiponectina/leptina (Nutrients 2019, 11: E21-29), kallistatin



(Metabolism 2018, 87: 123-135), WNT-5A (J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: E1407-17), S6K1 (Acta Diabetol 2015; 52: 257-66), YKL-40 (J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 200-9), calprotectina (Mol Med 2011; 17: 1157-67), quemerina (Surg Obes Relat Dis, 2013 9: 306-14) o STEAP4 (Eur J Nutr 2013 52: 1587-95), con interesantes acciones en la inflamación e inmunidad, así como en el desarrollo de la resistencia a la insulina (Obes Surg 2007; 17: 1464-74). Nuestro grupo ha sido pionero en el estudio del papel de las MMP en la obesidad en humanos y su relación con la lipocalina-2 (J Mol Med 2009; 87: 803-13), así como en la relación entre la inflamación y la remodelación de la matriz extracelular (J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: E1880-9; Histol Histo pathol 2012; 27: 1515-28).

El grupo de investigación también presenta una amplia experiencia en estudios de composición corporal y su relación con los factores de riesgo cardiometabólico avalada por diversas publicaciones (Diabetes Care 2014; 37: 2813; Diabetes Care 2012; 35: 383-8; Nutr Metab Cardiovasc 2011; 21: 245-253; J Hypertens 2010; 28: 560-7; J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 237-45; Obes Surg 2009; 19: 771-6; Clin Endocrinol 2008; 68: 213-9; Clin Endocrinol 2008; 69 : 208-15, J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 3719-27).

De la misma forma, el equipo ha realizado investigaciones originales que nos han permitido profundizar en el conocimiento de la implicación de las alteraciones fisiopatológicas que se producen en el tejido adiposo visceral en el contexto de la obesidad en humanos (FASEB J 2004; 18: 215-7; Clin Endocrinol 2007; 66: 598-601), así como en el desarrollo de otras comorbilidades asociadas con la obesidad como el desarrollo de tumores (Front Immunol 2018; Front Endocrinol 2014; 5:65; Front Physiol 2013; 4: 275; BMC Med 2012 ; 10: 108; J Nutr Biochem.2011; 22: 634).

El equipo tiene experiencia en realizar estudios en animales de experimentación (Sci Rep. 10 de julio de 2015; 5: 12067; Obes Surg. 2014; 24: 1702-8; Obes Surg 2012; 22: 1481-90; Physiol Genomics 2012; 44: 678-88, Obes Surg 2012; 22: 309-15; PLoS One 2012; 7: e29389; J Nutr Biochem 2010; 21: 774-80; PLoS One 2010; 5: e10962) así como en cultivos celulares (J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: E1407-17; J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: E1880-9; Diabetologia 2012; 55: 3038-50; J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 586-97; Int J Obes 2009; 33: 541-52).

Por otro lado, cabe destacar que nuestro grupo cuenta con una amplia experiencia en el estudio del perfil de expresión genética y proteica en tejido



adiposo mediante técnicas convencionales (Real-time PCR y Western) y de alto rendimiento (Microarrays y Multiplex) dirigidas a la identificación de adipoquinas relacionadas con el desarrollo de comorbilidades asociadas con la obesidad (FASEB J 2004; 18: 215-7; J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 586-97; Obes Surg 2009; 19: 771-6; Diabetes 2012; 61 : 281-91; Diabetes 2010; 59: 200-9; Obes Surg 2008; 18: 695-701).

- Enlace del grupo al Portal de producción científica:

<https://www.ciberobn.es/grupos/grupo-de-investigacion?id=2166>

<https://www.cun.es/nuestros-profesionales/profesionales/gema-fruhbeck-martinez>

<https://www.cun.es/nuestros-profesionales/profesionales/javier-gomez-ambrosi>

<https://www.cun.es/nuestros-profesionales/profesionales/amaia-rodriguez-murueta-goyena>

<https://www.cun.es/nuestros-profesionales/profesionales/victoria-catalan-goni>

