





# 2010

FUNDACIÓN RAMÓN ARECES

*Memoria Científica*



Impulsando proyectos

ÍNDICE

Carta del Director ..... 101

1. INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA VIDA Y DE LA MATERIA .. 103

XIV Concurso Nacional ..... 104

1. Marcadores genéticos y farmacogenéticos ..... 104

2. Mecanismos celulares y moleculares de la aterosclerosis ..... 111

3. Enfermedades raras y emergentes ..... 117

4. Mecanismos moleculares de la memoria ..... 125

5. Bioenergía ..... 128

6. Resistencia de las plantas a la contaminación ..... 128

XV Concurso Nacional ..... 131

1. Producción de hidrógeno por procedimientos biológicos .... 131

2. Enfermedades raras y emergentes ..... 133

3. Biología molecular de la epigenética ..... 146

4. Nuevos materiales biocompatibles ..... 151

5. Acuicultura ..... 154

6. Biotecnología para la alimentación funcional ..... 156

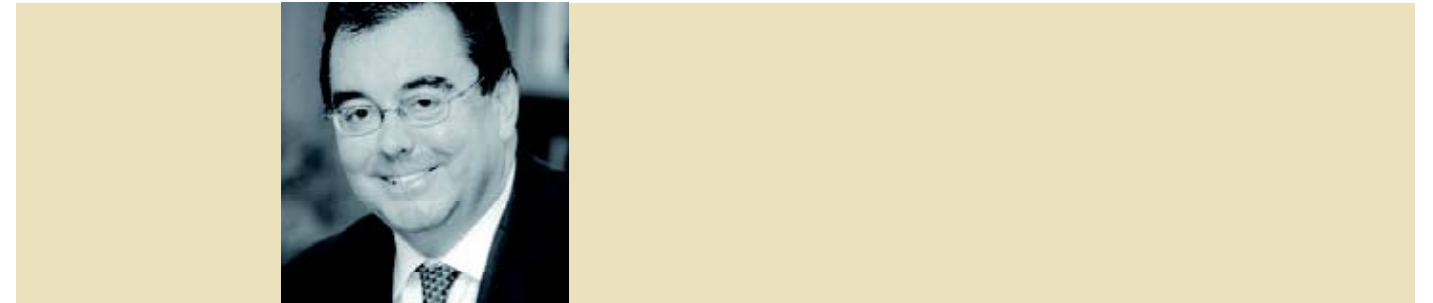
2. INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS SOCIALES ..... 159

VII Concurso Nacional ..... 161

VIII Concurso Nacional ..... 166

IX Concurso Nacional ..... 172

## Carta del Director



Me satisface presentarles la Memoria Científica 2010 en la que por primera vez la Fundación Ramón Areces reúne los resultados obtenidos por los proyectos de investigación en los ámbitos de las Ciencias de la Vida y de la Materia y de las Ciencias Sociales que financia, así como un resumen de la producción científica generada por los citados proyectos a modo de artículos científicos y comunicaciones a congresos nacionales e internacionales.

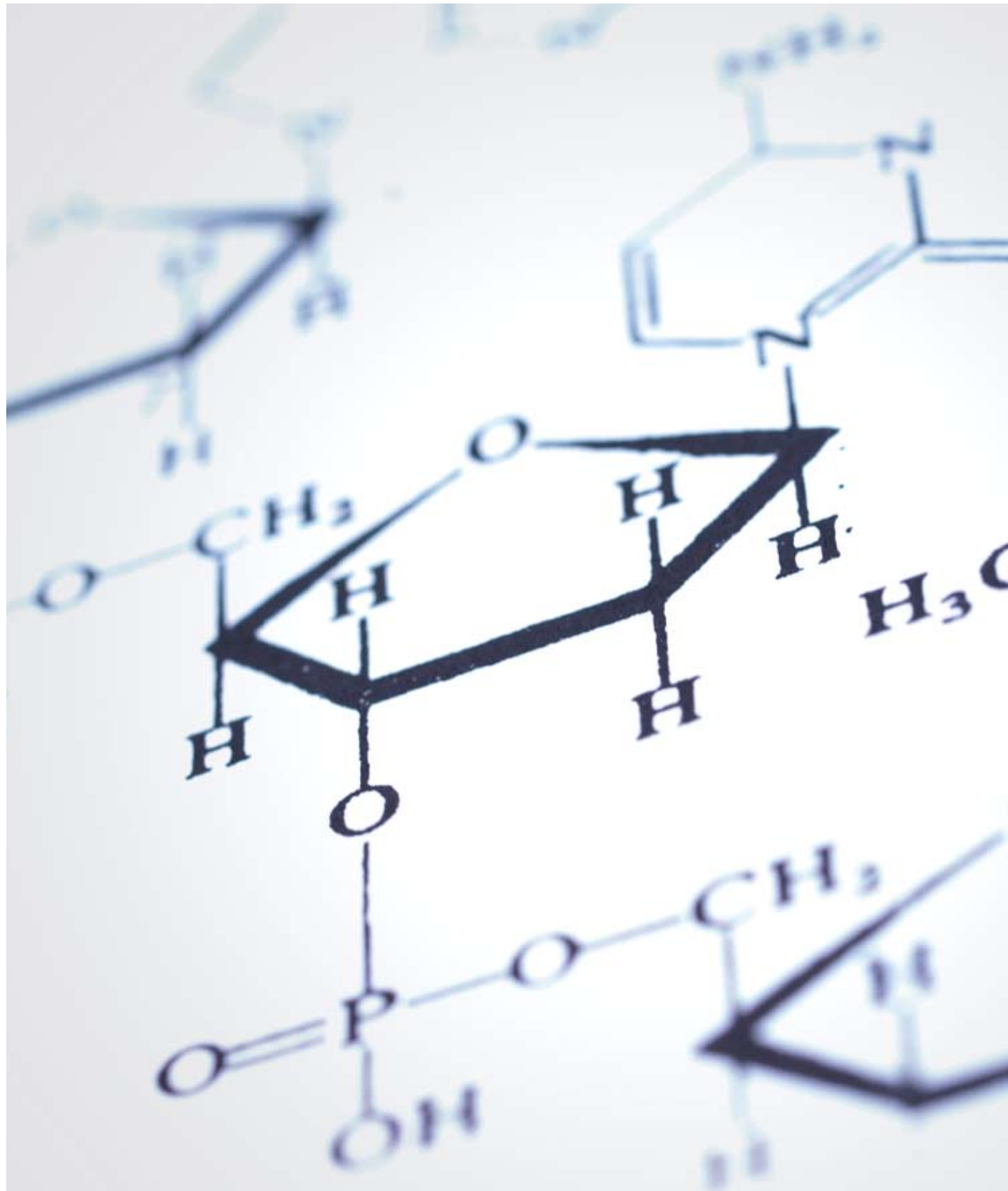
Con esta iniciativa la Fundación pretende difundir el buen trabajo de los equipos de investigación españoles adjudicatarios de las ayudas en los distintos concursos nacionales que convoca la institución, así como su repercusión en el ámbito científico no sólo nacional sino también mundial. Estos éxitos de la ciencia española nos llenan de orgullo y satisfacción.

En esta primera Memoria Científica recogemos un total de 106 trabajos de investigación en las ramas de conocimiento anteriormente indicados en los que trabajaban los diferentes equipos durante el año 2010.

En el ámbito de las Ciencias de la Vida y de la Materia, la Fundación financia disciplinas en fase de desarrollo que requieren importantes esfuerzos de investigación básica e impulsa, al mismo tiempo, la investigación clínica o aplicada con el objetivo de que los resultados obtenidos permitan mejorar la calidad de vida de las personas. En el ámbito de las Ciencias Sociales el objetivo de la Fundación es contribuir a desentrañar las claves de procesos, siempre complejos y poliédricos como el de la globalización con repercusiones claras en la economía y las relaciones sociales.

Raimundo Pérez- Hernández y Torra





## INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA VIDA Y DE LA MATERIA

*La financiación de proyectos de investigación por parte de la Fundación Ramón Areces tiene el propósito de promocionar la investigación en aquellos campos que por su especial relevancia o su relativa orfandad requieren un impulso coyuntural con objeto de que adquieran la “masa crítica” necesaria para alcanzar los niveles de excelencia precisos para contribuir al desarrollo I+D+i de nuestro país. En el área de Ciencias de la Vida y de la Materia, la Fundación ha seguido el criterio de financiar un amplio abanico de temas de investigación que abarcara desde la investigación básica, tales como “Bases moleculares de la epigenética” o “Marcadores genéticos y farmacogenéticos”, hasta temas más cercanos al sector productivo, tales como “Acuicultura”, “Bioenergía”, “Biotecnología de la alimentación funcional”, “Nuevos materiales biocompatibles”, “Resistencia de las plantas a la contaminación” o “Producción de hidrógeno por procedimientos biológicos”, pasando por la investigación biomédica tanto preclínica como clínica, tales como “Mecanismos celulares y moleculares de la arterioesclerosis” o “Enfermedades raras”.*

*De hecho, las enfermedades raras han sido objeto de una especial atención por parte de la Fundación. En efecto, aunque como su nombre indica, cada una de estas enfermedades tiene una prevalencia muy discreta, en su conjunto constituyen un grupo importante de enfermedades pediátricas, cuya morbilidad requiere el ingreso hospitalario de los pacientes. Desgraciadamente, la mayoría de estas enfermedades carecen por el momento de un tratamiento adecuado, lo que ha impulsado a la Fundación a promocionar la investigación en este campo con objeto de encontrar tratamientos nuevos que consigan curar o, al menos, paliar los devastadores efectos de estas enfermedades.*

*Los trabajos recogidos en la presente Memoria son un claro ejemplo de la magnífica respuesta de la comunidad científica española a la propuesta de la Fundación Ramón Areces. En este sentido, la concurrencia a las dos últimas convocatorias ha sido extraordinaria. Esto indica el acierto de la iniciativa, puesto que no sólo se ha dirigido a los temas de mayor actualidad e interés, sino que había previsto la existencia de grupos de investigación españoles preparados y deseosos de abordar los temas propuestos por la convocatoria.*

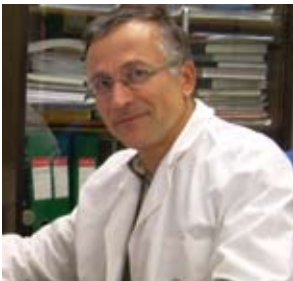
XIV Concurso Nacional

De 25 de junio de 2007  
a 25 de junio de 2010

I. MARCADORES GENÉTICOS  
Y FARMACOGENÉTICOS

Aplicación clínica de marcadores farmacogenéticos en el  
tratamiento del cáncer colorrectal. Establecimiento de  
pautas y recomendaciones terapéuticas

Investigador Principal: Francisco Barros Angueira  
Centro de Investigación: Hospital Clínico Universitario de Santiago  
de Compostela. Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica.



Existe un componente genético en la respuesta a cualquier tratamiento farmacológico de modo que el resultado de un tratamiento farmacológico para un paciente concreto se verá afectado por factores genéticos en interacción con el ambiente. Con el análisis farmacogenético se pretende

evitar tanto la falta de eficacia como los efectos adversos asociados a dichos tratamientos. En el presente proyecto se ha explorado la viabilidad del análisis de un panel de biomarcadores farmacogenéticos en los pacientes con cáncer colorrectal y el desarrollo de un algoritmo de decisión para predicciones farmacogenéticas personalizadas aplicables a dichos pacientes.

Los resultados indican una utilidad clara de la farmacogenética en la clínica cuando se trata de predecir toxicidad, pero una capacidad de predicción modesta al tratar de la eficacia, especialmente en ciertos grupos de tratamientos, en parte debido a la influencia de las variaciones genéticas del propio tumor y al hecho de que los marcadores predictivos son también pronóstico: los distintos tumores tienen comportamientos significativamente distintos frente a los mismos tratamientos.

PRODUCCIÓN  
CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	4
Comunicaciones en congresos nacionales	6
Comunicaciones en congresos internacionales	3

Búsqueda de marcadores genéticos diferenciales entre  
dos tipos distintos de respuesta frente a la misma  
exposición alérgica: tolerancia versus sensibilización

Investigadora principal: Blanca Cárdena Olombrada  
Centro de investigación: Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

El objetivo era encontrar claves de porqué frente al mismo estímulo antigénico unos individuos se hacen alérgicos y otros no, valorando genética y ambiente. Para ello, se analizó por microarrays la expresión génica de sujetos no respondedores (no-alérgicos, alérgicos no relacionados y sujetos con anticuerpos IgE pero sin sintomatología), alérgicos no tratados y tratados con inmunoterapia específica, expuestos a baja y alta carga alérgica. Como modelo se estudió la sensibilización al polen del olivo (una de las polinosis más importantes en España).

Los resultados globales más importantes podrían agruparse en tres apartados:

1. Se han encontrado tanto genes como vías diferenciales entre los 5 grupos clínicos. Curiosamente, hay dos tipos de vías diferenciales, las directamente relacionadas con la respuesta inmuno-alérgica y vías que aparentemente no están directamente relacionadas, como son la de receptores de ligandos neuronales y la de proteólisis mediada por ubiquitinas.
2. En general, las mayores diferencias a nivel de expresión génica se encuentran entre grupos de alérgicos y controles, estando en la mayoría de los casos las vías funcionales más activadas en alérgicos.
3. Los sujetos alérgicos al polen de olivo con tratamiento y los sujetos asintomáticos fueron más parecidos a nivel de expresión génica al grupo de los controles no alérgicos que a los sujetos alérgicos a olivo, sin tratamiento.

El transportoma como elemento predictivo de respuesta:  
importancia de los transportadores de nucleósidos

Investigador Principal: Francisco Javier Casado Merediz  
Centro de Investigación: Facultad de Biología. Universidad de Barcelona.

El objetivo de este proyecto consiste en la definición del perfil de transportadores expresados por una célula tumoral para que pueda

PRODUCCIÓN  
CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	4
Comunicaciones en congresos nacionales	6
Comunicaciones en congresos internacionales	5

PRODUCCIÓN  
CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	3
---------------------------------	---



ser utilizado como elemento predictivo de su capacidad de respuesta a diversos agentes xenobióticos utilizados en terapéutica. La expresión de determinados transportadores puede ser un elemento clave para que estos fármacos puedan producir los efectos deseados o, por el contrario, se genere una resistencia a ellos. Tras análisis inicial de los principales transportadores susceptibles de ser estudiados y las diversas variantes presentes en poblaciones humanas, se ha diseñado una primera versión de transportoma mediante la utilización de las tarjetas microfluídicas en muestras procedentes de pacientes de leucemia linfática crónica y de linfoma de células de manto. Posteriormente, se ha validado este primer perfil en otros tipos de cáncer de diversos orígenes.

**Investigación genómica en pacientes con un primer episodio de esquizofrenia: identificación de marcadores genéticos y farmacogenéticos**

**Investigador Principal:** Benedicto Crespo-Facorro  
**Centro de Investigación:** Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Santander.



En este proyecto se investigaron posibles variaciones en la expresión génica de pacientes con un primer episodio de esquizofrenia en relación con la respuesta a la medicación antipsicótica. Para este objetivo se compararon los niveles de RNA obtenidos en pacientes antes de recibir tratamiento farmacológico, después de recibir tratamiento y los niveles observados en controles sanos. En una segunda fase de la investigación se investigarán las variantes genéticas (polimorfismos) en aquellos genes cuya expresión se haya encontrado alterada en pacientes en relación con controles que permitirá, en su momento, identificar nuevos genes y variaciones genéticas que pueden ser utilizadas como marcadores genéticos de la enfermedad.

Los resultados iniciales comparando pacientes *drug-naïve* y controles muestran la expresión diferencial de genes asociados a vías de inmunidad y neurodesarrollo en la esquizofrenia.

**Estudio clínico-genético de una cohorte con enfermedad de Alzheimer hereditaria (nuevo locus)**

**Investigador Principal:** Adriano Jiménez Escrig  
**Centro de Investigación:** Fundación para la Investigación Biomédica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.



Hace 5 años se inició un proyecto para la localización y estudio clínico-genético de familias con enfermedad de Alzheimer (EA) familiar. En este contexto se detectó un agregado de 10 familias originarias de la misma región geográfica con EA familiar de inicio tardío y herencia autosómica dominante. El estudio genético molecular ha descartado los genes conocidos hasta la fecha como causales en esta cohorte.

Por todo lo anterior se consideró que el estudio de esta cohorte podría encontrar nuevas causas genéticas de EA. Para ello se ha realizado un mapeo genético con microarray de 10.000 SNPs (Affymetrix Xba142) y se ha creado un biobanco (orina, plasma, DNA y células) de esta cohorte.

El estudio de ligamiento genético ha permitido encontrar un nuevo locus ligado a la enfermedad de Alzheimer en el brazo corto del cromosoma 8, que presenta un LOD score de 3,2, existiendo un haplotipo común que abarca una región de 2,3 cM. En este momento se están secuenciando los genes de esta región a fin de encontrar el gen causal.

**Farmacogenética en cáncer colorrectal**

**Investigador Principal:** Luis Andrés López Fernández  
**Centro de Investigación:** Fundación para la Investigación Biomédica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

El objetivo principal del proyecto ha sido identificar polimorfismos genéticos asociados a la respuesta/toxicidad al tratamiento frente al cáncer colorrectal, para con ello poder establecer un test diagnóstico de bajo coste aplicable a la clínica.

Se han identificado asociaciones estadísticamente significativas entre efectos adversos a distintos fármacos utilizados en el tratamiento del cáncer colorrectal y polimorfismos en genes como *ABCB1*,

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	4
---------------------------------	---

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	1
Comunicaciones en congresos nacionales	5
Comunicaciones en congresos internacionales	2



*TYMS, ERCC1, ERCC2, XRCC1, UGT1A1, EGFR, GSTT1, ABCC5, CYP2C9 y CDA.* Además se ha identificado una región en el cromosoma 16 asociada al efecto adverso neutropenia previamente no descrita. El resultado más relevante de los encontrados ha sido que el polimorfismo C1236T del gen *ABCB1* es un buen candidato a biomarcador que permita seleccionar qué pacientes van a tolerar mejor una quimioterapia basada en 5-fluorouracilo o en capecitabina. Todos estos resultados necesitan de confirmación en un mayor número de pacientes antes de poder ser utilizados en la clínica habitual.

**Geno-tPA: Búsqueda de patrones genéticos predictivos de la evolución del paciente con ictus isquémico después del tratamiento con t-PA**

**Investigador Principal:** Joan Montaner Villalonga  
**Centro de Investigación:** Fundació Institut Recerca Vall d’Hebron. Hospital Vall d’Hebron. Barcelona.

El objetivo es identificar patrones genéticos en los que la presencia de determinados polimorfismos nos indique cómo va a evolucionar un paciente con ictus isquémico después del tratamiento con t-PA.

Los 3 patrones básicos o mapas de riesgo genético que se espera encontrar son:

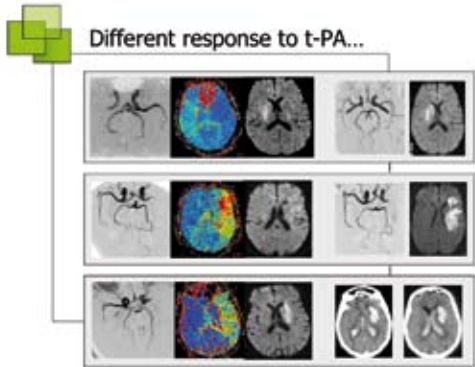
- Polimorfismos genéticos que asociados predigan aparición de complicaciones hemorrágicas.
- Polimorfismos que predigan la no recanalización o la recanalización tardía de la arteria.
- Genotipos asociados a una óptima evolución después del tratamiento fibrinolítico.

Asimismo se han establecido dos objetivos secundarios:

1. Análisis de los genes donde se encuentran los polimorfismos que se asocian a transformación hemorrágica, recanalización o mejoría después del tratamiento trombolítico para determinar la posible utilización de las moléculas codificadas en estos genes como nuevas dianas terapéuticas para aumentar la seguridad del tratamiento fibrinolítico y aumentar su eficacia.
2. Utilización de los genotipos asociados a transformación hemorrágica y recanalización para una posible aplicación a la clínica, mediante su análisis por técnicas rápidas de detección de polimorfismos, Fast Real-Time SNP detection o Kits de ELISA rápidos para la detección de polimorfismos.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	5
Comunicaciones en congresos nacionales	2
Comunicaciones en congresos internacionales	1



**Implicación de las vías mevalonato, Wnt y estrogénica en la genética de la osteoporosis y la respuesta a los fármacos anti-resortivos**

**Investigador Principal:** José A. Riancho Moral  
**Centro de Investigación:** Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Santander.



El objetivo de este proyecto ha sido analizar la relación de los polimorfismos de varios genes implicados en el metabolismo de los estrógenos, la vía Wnt y la vía del mevalonato con la masa ósea.

Se ha demostrado que las variantes alélicas de la región promotora del gen de la aromatasa, enzima que convierte los andrógenos en estrógenos, se asocian a unas diferencias importantes en la masa ósea de las mujeres postmenopáusicas. Entre los polimorfismos bialélicos existentes en esa región se ha identificado uno que se asocia con diferencias en la expresión génica. Además, sus alelos muestran diferencias en la afinidad por la fijación de proteínas nucleares y en la capacidad para promover la transcripción en vectores con genes reporteros.

Por otro lado, no se ha hallado evidencia de asociación entre los alelos del gen de la farnesil-difosfato sintasa, enzima de la vía del mevalonato, y la densidad mineral ósea basal. Sin embargo, esos alelos se asocian a diferencias marcadas en la respuesta al tratamiento con bisfosfonatos. Puesto que esa enzima es precisamente una de las dianas clave de los bisfosfonatos, estos resultados son biológicamente verosímiles y potencialmente importantes para la individualización del tratamiento de los pacientes con osteoporosis.

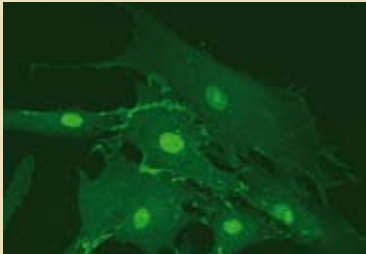
**Farmacogenética de taxanos: neurotoxicidad y eficacia terapéutica**

**Investigadora Principal:** Cristina Rodríguez González de Antona  
**Centro de Investigación:** Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). Madrid.

El objetivo principal de este proyecto fue el de identificar marcadores genéticos asociados a las diferencias inter-individuales en neurotoxicidad y eficacia terapéutica de pacientes tratados con taxanos.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	4
Comunicaciones en congresos nacionales	1
Comunicaciones en congresos internacionales	3





Los resultados más relevantes relacionados con la neurotoxicidad del paclitaxel consistieron en identificar 3 polimorfismos en los genes citocromo P450 que estaban asociados al riesgo de desarrollar neuropatía periférica con paclitaxel (HR=1.64, 95%CI=1.26-2.14; P=0.0003). Con respecto a la eficacia terapéutica, se descubrió que una disminución en la expresión del microRNA 200c, regulaba la expresión de la  $\beta$ -tubulina III y estaba asociada a una peor respuesta al esquema paclitaxel-carboplatino en pacientes con cáncer de ovario avanzado. Estos resultados podrían ayudar a mejorar la farmacoterapia de los taxanos aumentando su eficacia y disminuyendo el número de reacciones adversas.

Estudio del impacto de polimorfismos genéticos en la toxicidad de los fármacos antirretrovirales empleados en la terapia contra el VIH

Investigadora Principal: Sonia María Rodríguez Novoa  
Centro de Investigación: Hospital Carlos III. Madrid.



El trabajo se ha planteado estos grandes objetivos: estudio de polimorfismos genéticos en el gen que codifica la enzima UGT1A1 y su asociación con la hiperbilirrubinemia severa en el caso de pacientes tratados con el inhibidor de la proteasa Atazanavir.

Estudio de polimorfismos genéticos en el enzima metabolizador de atazanavir, CYP3A4 y en el gen MDR1, que codifica la proteína transportadora de membrana P-glicoproteína. Estos genes pueden estar implicados en el metabolismo y transporte de atazanavir, pudiendo alterar los niveles plasmáticos de este fármaco y la consiguiente aparición de efectos adversos.

Estudios de polimorfismos genéticos de los genes que codifican para las proteínas de membrana MRP2, MRP4, MDR1 (bombas de flujo). Implicaciones en la nefrotoxicidad por tenofovir. Subestudio de la influencia de estos polimorfismos sobre los niveles de tenofovir en plasma, debido a su posible relación con el daño tubular.

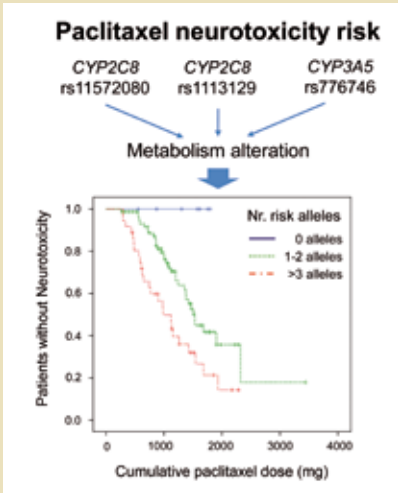
Relación del HLA-B con la hipersensibilidad al Abacavir. Asociación de la presencia del alelo HLA-B\*5701 con la aparición de la reacción de hipersensibilidad.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	4
Comunicaciones en congresos nacionales	1
Comunicaciones en congresos internacionales	11

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	2
Comunicaciones en congresos internacionales	3



Enfermedades inflamatorias intestinales: marcadores de susceptibilidad y farmacogenética

Investigadora Principal: María Elena Urcelay García  
Centro de Investigación: Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid.



La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa son enfermedades inflamatorias crónicas del tracto gastrointestinal. Aunque de etiología desconocida, se sabe resultan de una respuesta inmune alterada a la flora intestinal en individuos genéticamente susceptibles. Ambas se consideran enfermedades autoinmunes multifactoriales y cada una de ellas puede tener características clínicas muy distintas en cada sujeto, presentando, por tanto, gran heterogeneidad. El objetivo de este proyecto ha sido la identificación de nuevos factores genéticos de riesgo para desarrollar enfermedades inflamatorias intestinales, investigando genes seleccionados como candidatos con criterio posicional y también funcional. Se ha estudiado la contribución de los siguientes genes a la patogénesis de la EII: *PTGER4*, *PXR*, *NOS2A*, *SelS*, *ATG16L1*, *MHC2TA*, *CD40*, *IL23R*, *IL6*, *IL2*, *STAT3*, *STAT* y *CLEC16A*.

2. MECANISMOS CELULARES Y MOLECULARES DE LA ATEROSCLEROSIS

Nuevos mecanismos celulares y moleculares de regulación de la proteína ateroprotectora p27 y posibles aplicaciones diagnósticas

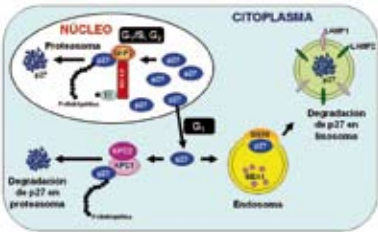
Investigador Principal: Vicente Andrés García  
Centro de Investigación: Instituto de Biomedicina de Valencia. CSIC.



En este proyecto se han investigado nuevos mecanismos moleculares y celulares de regulación de la proteína ateroprotectora p27. Se ha demostrado que la interacción entre p27 y SNX6 promueve su translocación a endosomas tempranos y a lisosomas, donde p27 es

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	14
Comunicaciones en congresos nacionales	4
Comunicaciones en congresos internacionales	3



degradado. Esta nueva vía de degradación endolisosomal de p27 dependiente de SNX6 contribuye al control del ciclo celular. Además, se ha demostrado la colocalización de p27 con marcadores

mitocondriales en células HeLa y células endoteliales humanas y se está colaborando con la doctora Judith Haendeler (Universidad de Dusseldorf) para determinar la relevancia funcional de la localización mitocondrial de p27.

Otro logro del proyecto ha sido la identificación de 6 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP: *single nucleotide polymorphism*) en genes reguladores del ciclo celular que aumentan la susceptibilidad de sufrir reestenosis tras implantación de stent coronario. En el caso del SNP rs350099, localizado en el promotor del gen CCNB1, los resultados sugieren que el riesgo aumentado de reestenosis en individuos portadores del alelo de riesgo se debe a una mayor expresión de ciclina B1 como consecuencia de un mayor reclutamiento del factor de transcripción NF-Y. Además, los estudios en modelos animales sugieren que NF-Y puede ser una diana terapéutica para el tratamiento de arteriosclerosis y reestenosis.

**Inmunidad y aterosclerosis. Nuevas conexiones entre el metabolismo lipídico y las infecciones microbianas**

**Investigador Principal:** Antonio Castrillo Viguera  
**Centro de Investigación:** Facultad de Medicina. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.



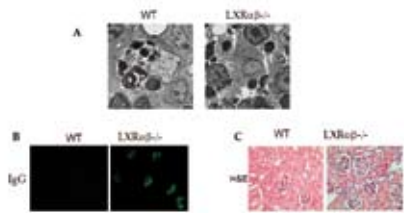
La inflamación crónica y la regulación incorrecta de los mecanismos inmunitarios es una de las causas que subyace a múltiples patologías humanas. Por ejemplo, la aterosclerosis, diabetes y las enfermedades autoinmunes son patologías inflamatorias crónicas en las que varios tipos celulares, como los macrófagos, presentan una regulación anormal en sus funciones inmunitarias y metabólicas. A pesar de los esfuerzos investigadores de los últimos

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	10
Artículos en revisión	9
Comunicaciones en congresos nacionales	10
ponencias	7
comunicaciones	
Comunicaciones en congresos internacionales	8
ponencias	7
comunicaciones	

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	6
Comunicaciones en congresos nacionales	10
Comunicaciones en congresos internacionales	5



años, los mecanismos que subyacen a esa reactividad alterada de las células inmunes en estas patologías no se conocen por completo. Por ello, los esfuerzos du-

rante este proyecto han ido dirigidos a entender como los macrófagos regulan su estado de activación y resolución de la inflamación.

En ese sentido, los estudios han demostrado que los receptores LXR (LXRs), miembros de la familia de receptores nucleares y que juegan un papel importante en el metabolismo lipídico en múltiples tejidos, regulan además diversos aspectos de la actividad inflamatoria del macrófago. En concreto, la actividad de LXR controla la capacidad de los macrófagos de eliminar eficientemente las células apoptóticas de los tejidos. En ausencia de LXR en modelos de ratón, se pierde la tolerancia inmunitaria y desarrollan una enfermedad autoinmune sistémica. Estos estudios pueden tener implicaciones terapéuticas en situaciones donde los macrofagos tisulares presenten funciones anormales durante procesos inflamatorios.

**Relación entre sensibilidad a la insulina y riesgo de enfermedad vascular aterosclerótica: el Proyecto Europeo RISC**

**Investigador Principal:** Rafael Gabriel Sánchez  
**Centro de Investigación:** Fundación para la Investigación Biomédica. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

El objetivo fue calcular el ritmo de progresión de la afectación aterosclerótica a nivel carotídeo, determinada por cambios en el grosor íntima-media (GIM), grado de estenosis y superficie de afectación aterosclerótica, según niveles de sensibilidad a la insulina y estimar el valor predictivo de la resistencia a la insulina (RI) para el desarrollo de diabetes, hipertensión, dislipemia y afectación aterosclerótica vascular.

La insulina en ayunas se asocia independientemente con un riesgo cardio-metabólico elevado y los índices de arteriosclerosis carotídea subclínica (índice grosor íntima-media) en población sana asintomática. La resistencia a la insulina, aunque fuertemente asociada con la inflamación, no parece desempeñar un papel intermediario.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	12
Comunicaciones en congresos nacionales	2
Comunicaciones en congresos internacionales	6



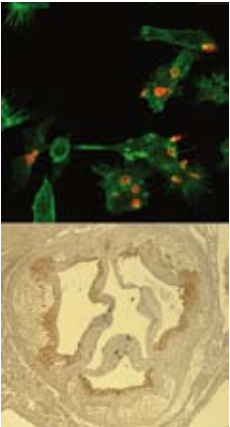
**Nuevos marcadores moleculares de formación y evolución de placa aterosclerótica: Metaloproteasas de matriz (MT1-MMP y MT4-MMP) y moléculas reguladoras (EMMPRIN)**

**Investigadora Principal:** Alicia García Arroyo  
**Centro de Investigación:** Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III. Madrid.



El proyecto planteaba explorar la función de la proteasa MT1-MMP y la proteína EMMPRIN en la patogenia y evolución de la lesión aterosclerótica y analizar MT1-MMP, EMMPRIN y la proteasa MT4-MMP como marcadores de aterosclerosis. Mediante en-

sayos celulares y modelos animales se ha caracterizado el papel de esta proteínas en la regulación de distintos eventos celulares durante el desarrollo de la placa aterosclerótica; en concreto, MT1-MMP en activación del endotelio y trans migración de monocitos, EMMPRIN en integridad vascular y MT4-MMP en fagocitosis de LDL. Por tanto, la modulación de la actividad de estas moléculas podría ser útil en el futuro para el tratamiento de la aterosclerosis y otras enfermedades inflamatorias crónicas.



**Implicación de esfingolípidos bioactivos en la aterogénesis. Estudios biofísicos y celulares**

**Investigador Principal:** Félix Goñi Urcelay  
**Centro de Investigación:** Unidad de Biofísica. Centro Mixto CSIC-UPV/EHU. Lejona. Vizcaya.



En el presente proyecto se han estudiado los efectos de diferentes esfingolípidos bioactivos [ceramidas, esfingosina, ceramida 1-fosfato (C1P) y esfingosina 1-fosfato (S1P)] sobre: (a) las propiedades físicas de membranas celulares y membranas modelo, (b) las interacciones

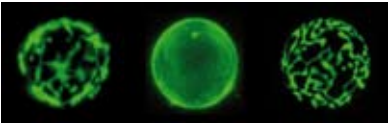
PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	6
Comunicaciones en congresos nacionales	1
Comunicaciones en congresos internacionales	15

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas internacionales	15
Comunicaciones en congresos internacionales	6

lípidos-proteína en LDL normales y oxidados, (c) la proliferación y apoptosis de macrófagos, y (d) la producción de especies reactivas de oxígeno y la actividad de las metaloproteinasas de matriz 2 y 9. Todas estas acciones son cruciales para entender los procesos relacionados con el establecimiento y progreso de la aterosclerosis.



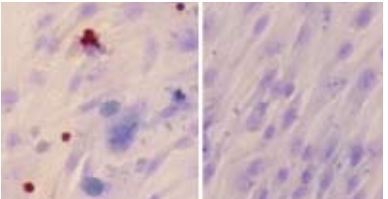
La mayor parte de los resultados obtenidos se han publicado en revistas científicas de prestigio internacional aunque aún deben realizarse algunos experimentos para completar el total de los objetivos previamente establecidos.

**Influencia de factores genéticos y farmacológicos sobre inmunidad innata y respuesta inmune en el desarrollo de la arteriosclerosis post-trasplante**

**Investigador Principal:** José María Morales Cerdán  
**Centro de Investigación:** Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Los estudios se centraron en identificar factores asociados al desarrollo de la arteriosclerosis común y post-trasplante utilizando como herramienta de estudio un grupo de pacientes con trasplante renal y rechazo crónico diagnosticado por biopsia (arteriosclerosis del injerto) frente a pacientes con injerto funcionante de larga duración (más de 10 años) y grupos de pacientes con nefropatía crónica pero no trasplantados (en diálisis) población sana. Se valoraron diversos parámetros de marcadores de la respuesta inmunitaria como quimioquinas, citoquinas, poblaciones celulares, capacidad funcional de los linfocitos y marcadores asociados a procesos vasculares autoinmunes.

No se observaron asociaciones entre la aparición de la patología con polimorfismos de receptores de quimioquinas, concentraciones de quimioquinas o variaciones en las subpoblaciones de células reguladoras. Se ha identificado la presencia de anticuerpos anti apolipoproteína H en pacientes sometidos a diálisis como un factor relacionado con la aparición de



PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	8
---------------------------------	---

patología vascular general y mortalidad cardiovascular (manuscrito en preparación).

Estudiando las muestras de sangre pre-trasplante de los pacientes trasplantados de arteriosclerosis del injerto, se ha establecido una asociación significativa ( $p < 0,01$ ) entre la presencia antes del trasplante de estos anticuerpos anti apolipoproteína H y la aparición de la arteriosclerosis post-trasplante. Los posibles mecanismos implicados se están valorando actualmente y serán objeto de un manuscrito en los próximos meses.

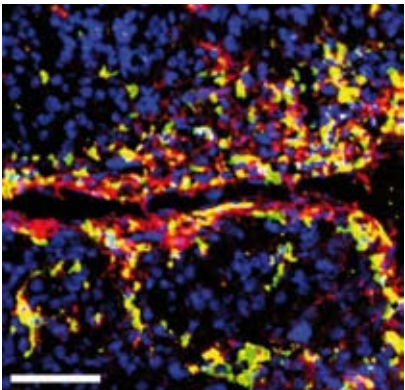
**Papel de las quimiocinas en el proceso de diferenciación de los monocitos a macrófagos/células espumosas y en la migración transendotelial reversa, en las etapas tempranas de la arteriosclerosis**

**Investigadora Principal:** Paloma Sánchez-Mateos Rubio  
**Centro de Investigación:** Fundación para la Investigación Biomédica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.



El objetivo general de este proyecto ha sido el estudio de las modificaciones en la expresión génica de monocitos primarios humanos que se producen en respuesta a factores quimiotácticos pertenecientes a la familia de las quimiocinas. El trabajo se ha centrado en la quimiocina CXCL12 y en su papel en la regulación de los procesos de diferenciación a macrófagos y células dendríticas.

Los resultados indican que CXCL12, mediante un mecanismo autocrino/paracrino, regula un programa específico de diferenciación a macrófago que se caracteriza por la expresión de factores angiogénicos como VEGF y CCL1. Además CXCL12 modula de forma negativa la expresión del factor de transcripción RUNX3, mediante lo cual contribuye a mantener la expresión de CD4 y CD14 en los monocitos /macrófagos.



PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	4
Comunicaciones en congresos nacionales	2
Comunicaciones en congresos internacionales	3

**Estudio del papel biológico de nuevos marcadores de aterosclerosis identificados mediante análisis proteómico**

**Investigador Principal:** José Tuñón Fernández  
**Centro de Investigación:** Fundación Jiménez Díaz. Madrid.



Los objetivos fueron profundizar en la fisiopatología de la aterosclerosis e investigar por primera vez el efecto *in vivo* del tratamiento sistémico con TWEAK sobre la progresión de la placa de ateroma.

Se ha demostrado cómo TWEAK aumenta el tamaño de la lesión así como la respuesta inflamatoria tanto en lesiones ateroscleróticas tempranas como avanzadas. Se ha demostrado igualmente que las proteínas SOCS son moduladoras de la inflamación a nivel vascular y renal. Por último, se ha estudiado por medios tradicionales y abordajes proteómicos el efecto del tratamiento intensivo con estatinas sobre proteínas plasmáticas y expresadas por los monocitos tras un SCASEST. En este estudio se han encontrado potenciales nuevas vías de actuación de este tratamiento intensivo con estatinas.

3. ENFERMEDADES RARAS Y EMERGENTES

**Ensayos terapéuticos en células derivadas de pacientes con Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT) y terapia celulo-génica usando células progenitoras endoteliales en un modelo murino HHT**

**Investigadora Principal:** Luisa María Botella Cubells  
**Centro de Investigación:** Centro de Investigaciones Biológicas. CSIC. Madrid.



Se detallan a continuación los objetivos y los diferentes resultados obtenidos en este proyecto de investigación:

1. Diagnóstico clínico-molecular de pacientes con HHT: se han llevado a cabo, en colaboración con el hospital Sierra-

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	11
Comunicaciones en congresos nacionales	6
Comunicaciones en congresos internacionales	4

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	11
Ponencias en congresos nacionales	8
Ponencias en congresos internacionales	17



llana/Valdecilla (Santander), 258 diagnósticos moleculares de mutaciones patogénicas, siendo el primer y único grupo de España, Centro América y América del Sur.

2. Expresión diferencial de genes en células mononucleares de sangre periférica de pacientes HHT *versus* no-HHT. El estudio se comenzó en el 2008 mediante análisis de microarrays de Affymetrix de genoma humano completo. Se han obtenido un total de 243 genes con expresión menor en macrófagos de HHT y 40 genes que están más expresados en macrófagos de HHT que en macrófagos procedentes de donantes sanos. Validación por RT-PCR cuantitativa, citometría de flujo y ELISA.

3. Estudio de la regulación de Endoglina y ALK1 y terapias farmacológicas: Obtención de la designación del raloxifeno como primer medicamento huérfano para el tratamiento de la HHT por la EMA y la FDA en el 2010.

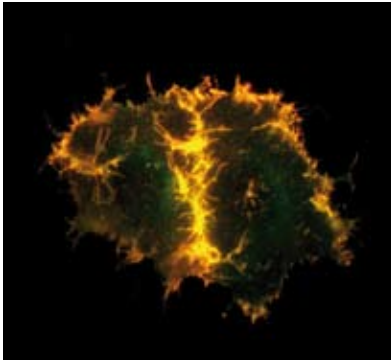
4. Generación de un modelo de KO de Endoglina específico de linaje mieloide. Se disponen de los ratones y las pruebas iniciales de caracterización del KO, que permitirá realizar en el próximo año la primera publicación del tema.

**Caracterización de la función astrocitaria en la leucoencefalopatía megalencefálica**

**Investigador Principal:** Raúl Estévez Povedano  
**Centro de Investigación:** Instituto de Investigaciones Biomédicas de Bellvitge-Universidad de Barcelona.



La leucoencefalopatía megalencefálica con quistes subcorticales (MLC, OMIM 604004) es un tipo raro de leucodistrofia. Los pacientes desarrollan macrocefalia durante el primer año de vida. Los estudios iniciales en una biopsia de cerebro de un paciente de MLC mostraron que la mielina estaba vacuolizada. Mutaciones en MLC1 han sido identificadas en aproximadamente el 75% de los pacientes con MLC. La proteína MLC1 se expresa principalmente en los astrocitos. Entre los pacientes con MLC sin mutaciones en MLC1 se han descrito dos fenotipos diferentes: un fenotipo clásico que muestra las típicas características clínicas y de MRI (*magnetic resonance imaging*) de igual forma que se ve en los pacientes con mutaciones en MLC1, y un



fenotipo con mejora con el tiempo, que muestra características de MLC de forma transitoria y no presenta deterioro clínico. Entre éstos últimos, existe un 60% de los pacientes que presentan autismo y retraso mental.

El grupo ha realizado los dos siguientes avances en la comprensión del mecanismo de la enfermedad: 1) La pérdida de MLC1 en cultivos de astrocitos provoca vacuolización de éstos y sugiere que la regulación del volumen celular está alterada en éstos (Duarri et al, *Neurobiology of Disease* 2011). Así, se ha observado que en pacientes con MLC, los astrocitos también presentan vacuolas. 2) Un análisis mediante proteómica cuantitativa de MLC1 purificado por immunoafinidad se utilizó por el grupo para identificar proteínas que interaccionarán con MLC1 y posibles nuevos genes responsables de MLC. De las proteínas identificadas, se demostró que *GlialCAM*, cuyo producto génico interaccionaba directamente con MLC1, es un segundo gen de enfermedad (López-Hernández et al, *Am J Human Genetics* 2011).

**Bases neurobiológicas y susceptibilidad genética de la fibromialgia**

**Investigador Principal:** Manuel J. López Pérez  
**Centro de Investigación:** Facultad de Veterinaria. Universidad de Zaragoza.

El objetivo del citado proyecto consistía en profundizar en el estudio de las rutas neuronales que podían fundamentar la hiperalgesia presente en la fibromialgia, así como comenzar el estudio genético de genes candidatos cuyos polimorfismos podían predisponer o proteger contra la enfermedad. Los resultados obtenidos apuntan hacia un modelo de hiperalgesia producido por la disminución del control inhibitorio de la nocicepción glutamatérgica de la espina dorsal y la presencia multifactorial genética en la predisposición a la misma, al menos en la defensa inmunológica y antioxidante producida por PON1 y en la constitución de fibras de colágeno sustentadas en COL1A1.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas 2

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas 1  
Comunicaciones en congresos nacionales 7  
Comunicaciones en congresos internacionales 1

**Integración y modelado del metabolismo y efectos biológicos de las aminas biógenas, biomoléculas directamente implicadas en enfermedades raras y emergentes**

**Investigador Principal:** Miguel Ángel Medina Torres  
**Centro de Investigación:** Facultad de Ciencias. Universidad de Málaga.

El objetivo original del proyecto era la localización de dianas de intervención específica sobre el metabolismo de aminas biógenas para una mejor comprensión de las bases moleculares y, específicamente, para el desarrollo de estrategias terapéuticas (o diagnósticas) más eficientes contra las enfermedades en las que estas moléculas tienen especial protagonismo, que en su mayoría son enfermedades raras o emergentes del sistema inmune, dermatológicas y gastrointestinales. Durante la ejecución del proyecto, se estimó conveniente ampliar este objetivo empleando enfoques sistémicos para el estudio de enfermedades raras y emergentes en general; no solo se ha podido cumplir sobradamente los objetivos propuestos inicialmente sino realizar notables aportaciones tanto en el campo de la angiogénesis como en el de las enfermedades raras, yendo así bastante más lejos de donde se había propuesto y todo ello a pesar del recorte presupuestario. Por todo ello, no hay duda en calificar la producción del grupo al proyecto de realmente excelente, con elevadísimo rendimiento en términos del ratio producción/coste.

**Caracterización y estudio de la implicación de las variaciones en número de copia en pacientes con retraso mental ligado al cromosoma X**

**Investigadora Principal:** Montserrat Milà Recasens  
**Centro de Investigación:** Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica. Hospital Clínic. Barcelona.

Una de las líneas actuales de investigación del retraso mental ligado al cromosoma X se centra en el estudio de los reordenamientos cromosómicos. Las variaciones en número de copia (CNVs) en el cromosoma X son una causa importante de retraso mental. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que estos cambios también son comunes en individuos sanos. Los objetivos propuestos en este proyecto fueron: 1) Identificar CNVs comunes del cromosoma X en la población general

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos de investigación original	17
Revisiones	11
Capítulos de libro	7
Comunicaciones en congresos nacionales	18
Comunicaciones en congresos internacionales	49

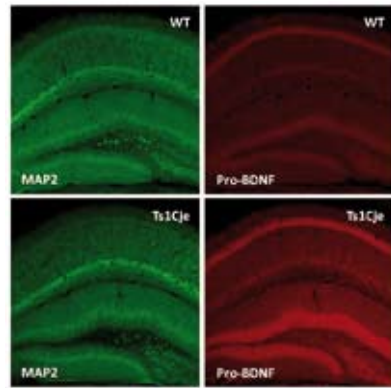
PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	4
Online	1
Comunicaciones en congresos nacionales	2
Comunicaciones en congresos internacionales	4

mediante un array de CGH; 2) caracterizar estas CNVs mediante un MLPA específico e identificar regiones potenciales de polimorfismos; 3) establecer una asociación entre la frecuencia de CNVs y el retraso mental; 4) descartar como responsables de retraso mental los cambios numéricos que presenten la misma frecuencia en ambas poblaciones.

**Alteraciones dendríticas en el Síndrome de Down: papel de la vía reguladora de la traducción local mTOR**

**Investigadora Principal:** María de la Luz Montesinos Gutiérrez  
**Centro de Investigación:** Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla.



La vía de señalización celular Akt-mTOR juega un papel fundamental en la regulación de la traducción local dendrítica mediada por BDNF. Este proceso es crucial para la morfogénesis dendrítica y la plasticidad sináptica. Puesto que el Síndrome de Down, como otros retrasos mentales, se caracteriza por defectos dendríticos y de plasticidad, los objetivos de este proyecto de investigación eran establecer si la señalización a través de la vía Akt-mTOR está alterada en la trisomía 21, utilizando para ello ratones modelo de la enfermedad.

Los resultados obtenidos permiten afirmar que los niveles de BDNF son anormalmente elevados en el hipocampo de los ratones trisómicos, y como consecuencia, la vía Akt-mTOR está hiperactivada en las dendritas, y la tasa de traducción local dendrítica incrementada en condiciones basales. Además, la sinapsis se encuentra en un estado de “saturación” que impide la modulación de la traducción local por NMDA o por BDNF. El hecho de que la rapamicina, un inhibidor de la vía Akt-mTOR, sea un fármaco comercializado y utilizado en trasplantes de hígado para evitar rechazos, abre una nueva perspectiva terapéutica en el posible tratamiento de los déficits cognitivos asociados a la trisomía 21.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	2
Capítulos de libro (internacional)	1
Comunicaciones en congresos internacionales	8
Solicitud de patente nacional	1



Bases moleculares del síndrome humano Displasia Ectodérmica

Investigadora Principal: Paloma Pérez Sánchez  
Centro de Investigación: Instituto de Biomedicina de Valencia. CSIC.

El proyecto ha abordado el estudio de las bases moleculares que subyacen en el síndrome humano Displasia Ectodérmica (DE) mediante el uso de ratones modificados genéticamente, planteando una relación funcional entre el receptor de hormonas glucocorticoides (GR) y los defectos morfogénicos en epitelios derivados del ectodermo embrionario (pelo, uñas, dientes y glándulas sudoríparas), síntomas clínicos que definen la enfermedad DE.

Los resultados demuestran que existe antagonismo funcional entre GR y el receptor del factor de crecimiento epidérmico EGFR, y que dicha interacción juega un papel relevante en el desarrollo de la epidermis y otros epitelios. Además, se ha identificado nuevas dianas génicas de GR relacionadas funcionalmente con el desarrollo del ectodermo y epidermis, cuyo estudio detallado permitirá ahondar en los mecanismos de esta enfermedad.

Estudio del papel de los mecanismos epigenéticos en el fenotipo de propensión al cáncer de la Anemia de Fanconi

Investigador Principal: Carlos Pipaón González  
Centro de Investigación: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.



La disfunción de las proteínas FANC está asociada a algunos tipos de cánceres y la mutación de sus genes en línea germinal da lugar a la Anemia de Fanconi (FA) en humanos. Aún se desconoce en gran medida la función de estas proteínas.

El proyecto ha aportado notables avances para el entendimiento de esta función. Se ha realizado un abordaje molecular, empezando por la elaboración de un perfil de expresión génica completo sobre dos tipos celulares distintos provenientes de pacientes FA-A. Este rastreo descubrió la sobreproducción de IL-1β en pacientes FA y los datos *in vitro* sugirieron una relación entre esta sobreproducción y su

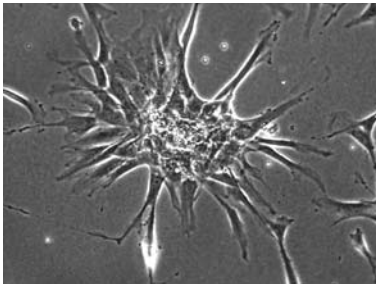
PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	3
Comunicaciones en congresos internacionales	4

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	1
Comunicaciones en congresos nacionales	2
Comunicaciones en congresos internacionales	2

propensión al cáncer. Asimismo, las observaciones apoyan la idea de que las proteínas FANC modulan la expresión de algunos genes implicados en cáncer mediante mecanismos epigenéticos, que podrían revertirse con terapias adecuadas. Con el fin de analizar el posible



sobreexpresión de genes como IL-1β o la estabilización de β-catenina en las mismas.

papel del estroma en el fallo medular de los pacientes FA, se caracterizó la expresión génica en este compartimento. Los datos demuestran que la ruta PI3K-AKT está constitutivamente activada en células FA, lo que permite explicar la

Análisis molecular del Síndrome de Ellis-van Creveld en la placa de crecimiento epifisario, búsqueda de EVC3 y evaluación de la conexión BBS-EvC

Investigador Principal: Víctor Luis Ruiz Pérez  
Centro de Investigación: Instituto de Investigaciones Biomédicas “Alberto Sols”. CSIC-Universidad Autónoma de Madrid.



En este proyecto se propuso avanzar en el conocimiento de las bases genéticas y moleculares de la patología del síndrome de Ellis-van Creveld (EvC) causado por mutaciones en EVC y EVC2.

Gracias a la financiación recibida se conoce que Evc y Evc2 se localizan en el cilio primario de condrocitos y osteoblastos y que son proteínas indispensables para la transducción de la vía de señalización Hedgehog (Hh) en ambos tipos celulares. La represión de la ruta Hh en ratones desprovistos de Evc altera la maduración de los condrocitos y retrasa tanto la diferenciación de los osteoblastos del collar del hueso como la formación de la esponjosa primaria. Este proyecto también ha permitido la realización de un extenso estudio epidemiológico que ha arrojado 29 mutaciones recesivas nuevas en EVC/EVC2, entre las que se encuentra una mutación recurrente en población española, y 2 cambios patogénicos nuevos en pedigrís con Weyers acrodental dysostosis. Se ha demostrado que las mutaciones dominantes Weyers, a diferencia de las mutaciones EvC

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

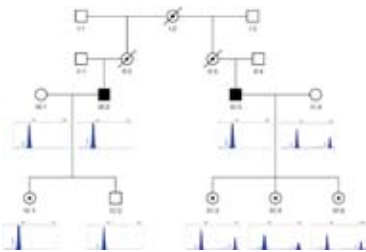
Artículos generados en Revistas	4
Comunicaciones en congresos nacionales	3



(recesivas), inhiben la vía de señalización Hh en células en cultivo, dando explicación a la patología subyacente a este síndrome. Puesto que en todos los 39 casos de EvC/Weyers analizados se encontraron mutaciones en *EVC/EVC2*, si existe algún otro gen mutado en EvC éste debe responder por un escaso número de pacientes. Asimismo se ha descrito una nueva delección cromosómica originada por recombinación entre elementos *LINE-1* que afecta a *EVC*, *EVC2*, *STK32B* y *C4orf6* asociada a defectos esqueléticos y retraso mental. Éste es el primer caso de pacientes con mutaciones simultáneamente en *EVC* y *EVC2*. Gracias a las colaboraciones internacionales y tecnología desarrollada durante este proyecto se ha encontrado que *Osterix* es un nuevo gen mutado en pacientes con osteogenesis imperfecta.

Estudio de las bases moleculares de las malformaciones congénitas: cardiovasculares, oculofaciales y esqueléticas

Investigadora Principal: María José Trujillo Tiebas  
Centro de Investigación: Fundación Jiménez Díaz. Madrid.



El proyecto se ha focalizado en el estudio de estas tres áreas ya que suponen un conjunto de enfermedades escasamente estudiadas desde su perspectiva genética y que pertenecen al grupo denominado de enfermedades raras o poco frecuentes. Su estudio ha pretendido avanzar en el conocimiento etiopatológico de los pacientes que las padecen así como de las causas de las pérdidas fetales en aquellos casos donde las cromosomopatías no se encuentran involucradas.

Este trabajo ha permitido establecer una correcta clasificación de los individuos malformados (pre y postnatalmente) ampliando el estudio a familiares con individuos y fetos malformados, precisando así el consejo genético requerido en cada caso. De esta manera se ha podido proporcionar, como se pretendía, el diagnóstico genético a un grupo de pacientes hasta ahora escasamente estudiados y ofrecerles la posibilidad de realizar diagnóstico prenatal al localizar las mutaciones asociadas a estas patologías.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	6
Comunicaciones en congresos nacionales	10
Comunicaciones en congresos internacionales	10

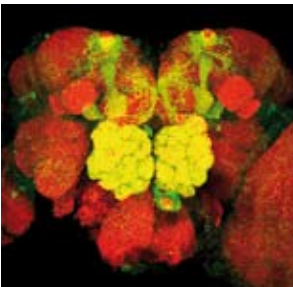
4. MECANISMOS MOLECULARES DE LA MEMORIA

Sinaptogénesis mediada por PI3K en procesos de memoria

Investigador Principal: Ángel José Acebes Vindel  
Centro de Investigación: Instituto Cajal. CSIC. Madrid.



Durante estos tres años se ha demostrado que el tratamiento con un péptido de transducción que aumenta los niveles de activación de PI3K celular produce un aumento de la densidad sináptica y de espinas glutamatérgicas en neuronas de hipocampo de rata en cultivo y en neuronas de hipocampo tratadas *in vivo*. Las nuevas sinapsis inducidas aumentan la liberación de neurotransmisor de las neuronas en cultivo. Además, el tratamiento es efectivo en neuronas adultas, induciendo espinogénesis *in vivo* y modificando el comportamiento cognitivo de ratas tratadas en un paradigma de condicionamiento por miedo. Estos resultados muestran que la sinaptogénesis vía PI3K puede inducirse en cerebros maduros de mamíferos y podría culminar en una posible terapia paliativa para tratar enfermedades neurodegenerativas que cursan con pérdida de sinapsis como la enfermedad de Alzheimer.



Alteraciones en la expresión génica dependiente de CREB y sus consecuencias en procesos neurodegenerativos y cognitivos: desarrollo de nuevas terapias para la enfermedad de Huntington y el Síndrome de Rubinstein-Taybi

Investigador Principal: Ángel Barco Guerrero  
Centro de Investigación: Instituto de Neurociencias. CSIC-Universidad Miguel Hernández. Alicante.

Durante los 3 años de proyecto se han investigado diversos aspectos de la etiología molecular del Síndrome de retraso mental de Rubinstein-Taybi (SRT) y de la enfermedad de Huntington (EH) en

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	1
Comunicaciones en congresos nacionales	6
Comunicaciones en congresos internacionales	6

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	10
Comunicaciones en congresos nacionales	3
Comunicaciones en congresos internacionales	11





modelos murinos. En relación a SRT, se ha llevado a cabo un análisis detallado de ratones mutantes para los genes *Crebbp*, y *Ep300*, asociados a esta enfermedad, demostrando que aunque ciertos síntomas son detectables en ambas cepas, la magnitud de los déficits es mayor en los ratones deficientes en CBP, los cuales presentan problemas severos de memoria y neurogénesis en adultos.

Los estudios en células linfoblastoides procedentes de pacientes indican que algunas alteraciones moleculares subyacentes a los defectos observados en ratones pueden ser detectadas también en humanos. Además, el trabajo con ratones *knockout* para CBP restringidos a neuronas del sistema nervioso central ha permitido disociar fenotipos originados durante el desarrollo de otros causados por la deficiencia crónica en neuronas y revelado nuevos aspectos de la función de CBP. En referencia a EH, se ha demostrado el papel clave de la expresión génica dependiente de CREB en procesos neurodegenerativos, pero no se ha confirmado la asociación entre EH y reducción de la acetilación de histonas neuronales, tal y como había sido postulado en algunos estudios. Finalmente, en el transcurso del proyecto, se han producido varias cepas de ratones transgénicos y lentivirus recombinantes que permiten la sobre-expresión regulada y restringida de la actividad HAT de CBP en poblaciones neuronales específicas. Ambas herramientas genéticas son de enorme utilidad para la investigación en SRT y EH, dado que ambas enfermedades han sido asociadas a una reducción de esta actividad.



**Bases moleculares del papel funcional de las isoformas por procesamiento pos-transcripcional alternativo salvaje y con inserto del receptor de neurotrofina 3 (TrkC) en los procesos de memoria y aprendizaje dependientes del circuito córtico-hipocámpico**

**Investigadora Principal:** Mara Dierssen Sotos  
**Centro de Investigación:** Centro de Regulación Genómica. Barcelona.

El objetivo ha sido dilucidar la implicación de factores neurotróficos, implicados en el trofismo y la plasticidad neuronal, en la patogénesis del trastorno de pánico. La hipótesis propuesta planteaba que el sistema de neurotrofina 3 modificaba el neurodesarrollo de regiones cerebrales implicadas en esta enfermedad.

El proyecto de investigación ha permitido demostrar que TrkC, el receptor de neurotrofina 3, modula la neuritogénesis, supervivencia y plasticidad neuronal en regiones cerebrales concretas. Estos cambios estructurales tendrían como consecuencia una disminución del umbral de excitación emocional del individuo y alterarían el sistema de regulación de miedo y alarma, desembocando en un fenotipo ansioso y una mayor reacción de pánico en el ratón con sobreexpresión de TrkC.

**Caracterización funcional de las eIF2alfa quinastas, GCN2 y PERK, en los mecanismos moleculares de la memoria**

**Investigador Principal:** César de Haro Castella  
**Centro de Investigación:** Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa”. CSIC-Universidad Autónoma de Madrid.



Un aumento en los niveles de eIF2a fosforilado está relacionado con procesos neurodegenerativos, como en la enfermedad de Alzheimer. Además, GCN2, una eIF2a quinasa de mamíferos, regula la plasticidad sináptica, el aprendizaje y la memoria.

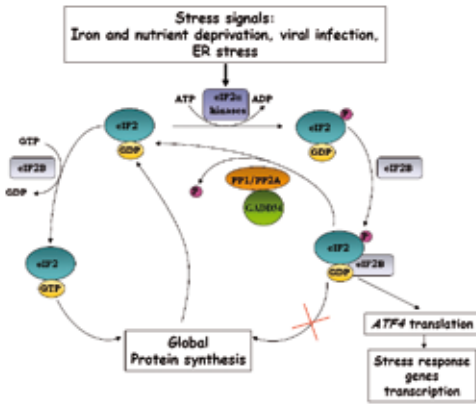
Se han identificado proteínas que interactúan específicamente con GCN2 en fibroblastos embrionarios (MEFs) y en extractos de cerebro de ratón. Estas proteínas son: drebrina, vimentina y hnRNP-K. Drebrina es la principal proteína de unión a actina en cerebro. Vimentina es miembro de la familia de los filamentos intermedios. La hnRNP-K es una proteína de unión a RNA que interviene en el transporte de RNA mensajeros. También, se ha mostrado la colocación de GCN2 y drebrina en regiones de conexión interneural, así como en vesículas sinápticas de células de neuroblastoma humano diferenciadas a neuronas. Estos complejos proteicos podrían jugar un papel en los procesos de transporte de RNA mensajeros, sinapsis neuronal, aprendizaje y memoria.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	30
Comunicaciones en congresos nacionales	2
Comunicaciones en congresos internacionales	18

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	1
Comunicaciones en congresos nacionales	3



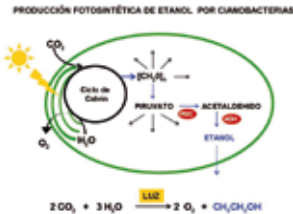
5. BIOENERGÍA

Fotoproducción de bioetanol a partir de CO<sub>2</sub> por cianobacterias

**Investigador Principal:** Miguel García Guerrero  
**Centro de Investigación:** Instituto de Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis. CSIC-Universidad de Sevilla.



Mediante ingeniería genética se han obtenido dos estirpes mutantes de la cianobacteria *Synechocystis* PCC 6803 que incorporan genes de la bacteria *Zymomonas mobilis*, los cuales confieren la capacidad de sintetizar etanol a partir de piruvato. Ambas estirpes transgénicas de *Synechocystis* son estables y sintetizan etanol a partir de CO<sub>2</sub> con luz como fuente de energía, liberando el alcohol al medio de cultivo. Se han optimizado condiciones básicas en las que el proceso de fotoproducción de etanol opera eficientemente. Por otra parte, se han analizado las propiedades cinéticas y físico-químicas, así como las bases reguladoras, de la proteína AdhA de *Synechocystis*, una alcohol deshidrogenasa dependiente de zinc. Se ha puesto de manifiesto la idoneidad de AdhA para su aprovechamiento en la producción de etanol.



6. RESISTENCIA DE LAS PLANTAS A LA CONTAMINACIÓN

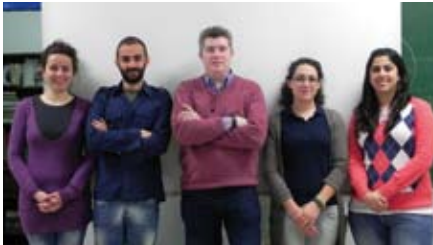
Caracterización de los mecanismos de resistencia de las plantas a metales pesados

**Investigador Principal:** Luis Eduardo Hernández Rodríguez  
**Centro de Investigación:** Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Madrid.

La caracterización de los mecanismos de detoxificación de las plantas a metales pesados puede ser fundamental para optimizar su uso biotecnológico en fitorremediación de suelos contaminados. Se han

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	2
Comunicaciones en congresos nacionales	1
Comunicaciones en congresos internacionales	1
Tesis doctorales	1



estudiado las respuestas tempranas a mercurio y cadmio, dos de los metales más tóxicos y perjudiciales para el medio ambiente. Se ha estudiado la firma de estrés oxidativo, concreta para cada metal, lo que permitirá definir índices de toxicidad específicos.

La aplicación de técnicas avanzadas de análisis, como la espectrometría de masas y la espectroscopía de rayos-X sincrotrón, ha permitido estudiar la especiación y distribución del mercurio en plantas. Los resultados obtenidos han permitido avanzar en el conocimiento de la dinámica de los metales en plantas, así como las respuestas fisiológicas tempranas que permitan su detoxificación.

Aplicación de alfalfa en la fitoextracción de cadmio de suelos contaminados

**Investigador Principal:** José Javier Pueyo Dabad  
**Centro de Investigación:** Instituto de Recursos Naturales. Centro de Ciencias Medioambientales. CSIC. Madrid.



Los suelos contaminados por cadmio y otros metales pesados constituyen un grave problema medioambiental. Los métodos tradicionales de descontaminación conllevan altos índices de contaminación atmosférica y son sumamente agresivos con la flora y fauna. La fitoextracción es una tecnología limpia que utiliza las plantas para eliminar metales contaminantes de los suelos. Una planta utilizable en fitorremediación debe ser capaz de acumular los metales, preferiblemente en la parte aérea, tener crecimiento rápido y ser fácilmente cosechable. Las alfalfas (*Medicago spp.*) cumplen estas condiciones aunque su capacidad acumuladora es limitada.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	3
Comunicaciones en congresos nacionales	7
Comunicaciones en congresos internacionales	7

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	5
Comunicaciones en congresos nacionales	3
Comunicaciones en congresos internacionales	2



Se han analizado 260 variedades de *Medicago truncatula* identificando 11 cultivares altamente tolerantes. Además se ha asociado la alta tolerancia de una línea transgénica que acumula prolina a la inducción de varios genes implicados en la biosíntesis de fitoquelatinas.

**Mecanismos de resistencia a metales pesados en especies significativas de la cuenca minera de Riotinto**

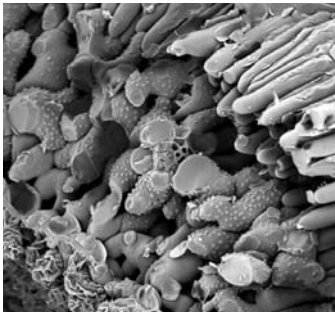
**Investigador Principal:** Benito Valdés Castrillón  
**Centro de Investigación:** Facultad de Biología. Universidad de Sevilla.



El proyecto tenía como objetivos principales el estudio de la ecofisiología de algunas especies de la cuenca minera de Riotinto, el estudio de los mecanismos de exclusión y acumulación de metales de las más significativas y de los mecanismos de resistencia a altas concentraciones de

Cu y Zn en las dos especies más abundantes, *Erica australis* y *Nerium oleander*.

Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que las dos especies se han adaptado con mecanismos distintos a la elevada concentración de metales en el suelo, siendo el más común el mecanismo de exclusión, que impide que se transloquen los metales a las partes aéreas de la planta. Aunque los suelos de las áreas mineras presentan elevado contenido de metales, particularmente de Cu y Pb, los resultados han puesto de manifiesto que su contenido bio-disponible es bajo.



**PRODUCCIÓN CIENTÍFICA**

Artículos generados en Revistas	6
Comunicaciones en congresos nacionales	3
Comunicaciones en congresos internacionales	10

**XV Concurso Nacional**

De 16 de marzo de 2010  
a 16 de marzo de 2013

**I. PRODUCCIÓN DE HIDRÓGENO POR PROCEDIMIENTOS BIOLÓGICOS**

**Producción de H<sub>2</sub> a partir de glicerol con el concurso de células microbianas aisladas del ecosistema extremófilo de Río Tinto**

**Investigador Principal:** Víctor Manuel Fernández López  
**Centro de Investigación:** Instituto de Catálisis y Petroleoquímica. CSIC. Madrid.



En este proyecto se plantea la obtención de hidrógeno a partir de glicerol mediante procedimientos electroquímicos catalizados por bacterias acidófilas aisladas del Río Tinto como una posible alternativa de valorizar este subproducto. A través de un conocimiento de las capacidades

metabólicas de estas bacterias y teniendo en cuenta su propiedad de conectarse eléctricamente a electrodos de carbón, en un proceso mimético de su función natural, se plantea la preparación de electrodos bacterianos eficaces en la oxidación de glicerol, para generar hidrógeno con el aporte energético obtenido a partir de su metabolización bacteriana. El desarrollo de este sistema de electro-generación de hidrógeno es un objetivo de considerable interés y relevancia, tanto desde una perspectiva energética como medioambiental.



**PRODUCCIÓN CIENTÍFICA**

Artículos generados en Revistas	2
---------------------------------	---

**Azotobacter vinelandii como biofactoría para la producción de hidrógeno**

**Investigador Principal:** Juan Imperial Ródenas  
**Centro de Investigación:** Centro de Biotecnología y Genómica de Plantas. Universidad Politécnica de Madrid.



Los sistemas biológicos producen hidrógeno mediante metaloenzimas específicas, las hidrogenasas. La bioproducción de hidrógeno es un carácter primitivo que surgió en atmósferas anaeróbicas, y la actividad e integridad de las hidrogenasas es sensible a la presencia de oxígeno, lo que dificulta su uso para la producción de hidrógeno. *Azotobacter vinelandii* es una bacteria aeróbica estricta que ha desarrollado adaptaciones moleculares que le permiten expresar sistemas bioquímicos anaeróbicos, como el de la fijación de nitrógeno, en presencia de aire. El objetivo principal del proyecto es utilizar esta bacteria como huésped para la expresión heteróloga aeróbica de las hidrogenasas de evolución de hidrógeno que más se están utilizando para la bioproducción de hidrógeno (*Chlamydomonas*, *Clostridium*...), y como modelo para la ulterior mejora o modificación de dichos sistemas.

**Obtención de cepas superproductoras de hidrógeno en Clostridium cellulolyticum y Rhodobacter capsulatus mediante ingeniería genética**

**Investigador Principal:** Alberto Sola Landa  
**Centro de Investigación:** Instituto de Biotecnología de León (IN-BIOTEC).

Entre los microorganismos capaces de producir hidrógeno de forma natural se encuentran *Clostridium cellulolyticum* y *Rhodobacter capsulatus*. El primero es capaz de degradar la celulosa mediante lo que se conoce como fermentación oscura. Como en todas las vías fermentativas no se libera la misma cantidad de hidrógeno, lo que se pretende es interrumpir los genes principales de las rutas alternativas, incrementando al mismo tiempo el número de copias de los genes clave en la producción. Por otro lado, *R. capsulatus* libera hidrógeno en condiciones de luz y ausencia de oxígeno gracias a la actividad de la enzima nitrogenasa. El objetivo es eliminar tanto los genes que regu-

lan negativamente su actividad como los que consumen hidrógeno. Además, se realizarán fermentaciones conjuntas con ambas bacterias para incrementar aún más la producción.

**2. ENFERMEDADES RARAS Y EMERGENTES**

**Estudio de la regulación de la proteína PSTPIP1 por fosforilación en tirosinas y de su contribución a la etiología de la enfermedad autoinflamatoria PAPA**

**Investigador Principal:** Andrés Alonso García  
**Centro de Investigación:** Instituto de Biología y Genética Molecular. CSIC. Valladolid.

PSTPIP1 está implicada en la activación del inflamasoma, que genera la forma activa de IL-1beta. Las mutaciones A230T y E250Q en PSTPIP1 causan la enfermedad autoinflamatoria conocida como PAPA. Estas mutaciones afectan a una región de esta proteína que interacciona con la fosfatasa de tirosinas PTP-PEST, bloqueando su interacción, lo que conduce al aumento de la fosforilación de PSTPIP1. En la actualidad se desconoce qué papel desempeña la fosforilación en tirosinas en la regulación de PSTPIP1 y qué importancia puede tener para la función de esta proteína en la respuesta inflamatoria. Asimismo, se desconocen los estímulos y vías de señalización implicadas en la fosforilación de PSTPIP1. En este proyecto se ha propuesto estudiar la función fisiológica de PSTPIP1 en la respuesta inflamatoria y determinar los mecanismos moleculares por los cuales PSTPIP1 interviene en la patogenia de la enfermedad autoinflamatoria PAPA.

**Nuevas dianas terapéuticas para la distrofia miotónica: análisis de microRNAs en dos modelos animales de la enfermedad**

**Investigador Principal:** Rubén Darío Artero Allepuz  
**Centro de Investigación:** Facultad de Biología. Universidad de Valencia.



La distrofia miotónica es una enfermedad provocada por expansiones del trinucleótido CTG en una región no codificante del gen DMPK. Se han descrito distintos mecanismos por los que estas expansiones alteran la expresión génica. En este proyecto se propone explorar uno adicional: que las expansiones alteran la expresión de RNAs reguladores específicos. Para este análisis se utilizarán modelos de la enfermedad en *Drosophila melanogaster* y en ratón empleando secuenciación masiva, arrays de PCR y técnicas bioinformáticas. También se estudiarán los mecanismos conducentes a la expresión diferencial así como sus consecuencias y dianas funcionales y se revertirán las alteraciones en su expresión para valorar el posible uso como diana terapéutica.

**Estudio genético-molecular de hipoacusias de herencia autosómica recesiva, ligada al cromosoma X y mitocondrial**

**Investigador Principal:** Ignacio del Castillo Fernández del Pino  
**Centro de Investigación:** Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.



Las hipoacusias o déficits auditivos son un grupo muy heterogéneo de trastornos con una alta prevalencia. Más del 60% de los casos se deben a causas genéticas. Las hipoacusias hereditarias no sindrómicas son las más frecuentes (70% de los casos). En este proyecto se propone identificar nuevos genes de hipoacusias no sindrómicas, describir el espectro de mutaciones y la frecuencia de las mismas en la población española en genes de hipoacusias ya conocidos, estudiar las correlaciones genotipo-fenotipo con especial atención a posibles genes modificadores, y crear modelos murinos *knock-in* para las mutaciones de mayor relevancia funcional y fenotípica. Se espera que los resultados del proyecto repercutan en beneficio de los individuos afectados a través de la mejora del diagnóstico molecular y del consejo genético y de proporcionar bases para el desarrollo de nuevas terapias.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas (en proceso de revisión) 2

**Estudio de la posible inmunomodulación producida por los antígenos larvarios de *Anisakis simplex***

**Investigadora Principal:** María del Carmen Cuéllar del Hoyo  
**Centro de Investigación:** Facultad de Farmacia. Universidad Complutense. Madrid.

La hipótesis experimental del presente trabajo es que los productos larvarios de *Anisakis simplex* pueden ser mediadores de inmunosupresión, siendo atrapados por las células dendríticas (DCs) de la mucosa, que producirán señales tolerogénicas capaces



de inducir la expansión de subpoblaciones de linfocitos T CD4+ con función reguladora. Se propone el estudio del efecto de los antígenos larvarios de *A. simplex*

sobre la función de DCs y linfocitos T CD4+. Se investigará posteriormente cómo los antígenos del parásito afectan a la fisiología de las DCs para iniciar una respuesta tolerogénica. Como antígeno se utilizarán los productos larvarios totales y de excreción-secreción de las larvas de tercer estadio de *A. simplex*. Se utilizarán modelos murinos ya que las subclases de DCs tolerogénicas y los linfocitos Tregs son similares a los humanos en fenotipo y función.

**Enfermedad de Gaucher Tipo I. Variabilidad fenotípica de las alteraciones óseas y su estudio mediante técnicas de genómica, transcriptómica y proteómica**

**Investigador Principal:** Francisco España Furió  
**Centro de Investigación:** Hospital Universitario La Fe. Valencia.



La enfermedad de Gaucher (EG) es una enfermedad de depósito lisosomal rara, caracterizada por visceromegalias, retardo de crecimiento y alteraciones óseas y neurológicas. Se debe a mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa (*GBA*) que cataliza la hidrólisis de la glucosilceramida (GlcCer). Debido a la gran variabilidad fenotípica observada entre los pacientes con EG, se ha sugerido la contribución a ésta de otros factores, tales como las

variantes en la enzima GlcCer sintasa. En este estudio se propone explicar dicha variabilidad fenotípica. Para ello, en primer lugar se han analizado tanto las mutaciones en el gen *GBA* como las variaciones en el promotor de la GlcCer sintasa en pacientes con EG. En estas últimas variantes se está realizando un estudio de funcionalidad empleando genes reporteros de luciferasa. Por otro lado, se están evaluando las modificaciones observadas en osteoclastos derivados de monocitos de pacientes y en la osteoclastogénesis, tras adicionar al medio de cultivo las moléculas farmacológicas utilizadas en el tratamiento de la EG. Finalmente, se relacionarán los hallazgos observados *in vitro* con las características clínicas y con la respuesta terapéutica de los pacientes.

**Bases moleculares y celulares del retraso mental asociado al síndrome “X Frágil”**

**Investigador Principal:** José Antonio Esteban García  
**Centro de Investigación:** Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa”. CSIC-UAM.



En este proyecto se pretende elucidar los mecanismos moleculares responsables de una forma de retraso mental hereditario, conocido como síndrome de “X Frágil”, para el que actualmente no existe cura. Se propone que la regulación del citoesqueleto de la neurona puede estar alterada en estos individuos, lo que interferiría con los procesos de plasticidad sináptica y provocaría trastornos en la función cognitiva. Para este proyecto se está llevando a cabo una aproximación multidisciplinar que incluye técnicas de biología molecular, electrofisiología, microscopía de fluorescencia y análisis de conducta en modelos animales de ratón. Se considera que este proyecto de investigación contribuirá a elucidar los procesos fisiológicos que controlan las funciones cognitivas, y en concreto, a entender las alteraciones patológicas que resultan en el retraso mental asociado al síndrome de “X Frágil”.



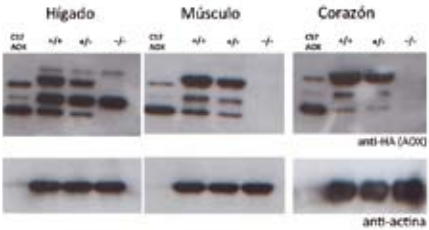
PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Comunicaciones en congresos internacionales 1

**Ensayo de la xenoexpresión como terapia génica para las enfermedades mitocondriales**

**Investigador Principal:** Patricio Fernández Silva  
**Centro de Investigación:** Facultad de Veterinaria. Universidad de Zaragoza.

Las enfermedades causadas por defectos OXPHOS se presentan principalmente como disfunciones neurológicas, musculares, cardíacas o endocrinas y carecen por el momento de tratamientos efectivos. El grupo está ensayando la terapia génica de dichas enfermedades mediante xenoexpresión en células de mamíferos de enzimas sustitutivos. En concreto, se propone la expresión *in vivo* de la oxidasa mono-peptídica AOX y de la deshidrogenasa alternativa de levadura NDI1, capaces de revertir en cultivo un fenotipo defectuoso causado por fallos OXPHOS. Se pretende comprobar si AOX es capaz de revertir la letalidad embrionaria en un ratón sin el complejo respiratorio IV (Cox10<sup>-/-</sup>). Se estudiará además la posible compensación por AOX del fenotipo patológico en el ratón Cox10<sup>-/-</sup> específico de músculo.



**Terapias alternativas para enfermedades metabólicas hereditarias**

**Investigadora Principal:** Alejandra Gámez Abascal  
**Centro de Investigación:** Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa”. CSIC-UAM.



El objetivo de este proyecto tiene como fin investigar y desarrollar terapias alternativas para enfermedades metabólicas hereditarias cuyo tratamiento, si existe, no es completamente satisfactorio a nivel clínico y/o psicosocial y cuyo pronóstico en la mayoría de los casos es fatal.

Para ello se explorarán las terapias de reemplazo o sustitución enzimática para el tratamiento de enfermedades como jarabe de arce o homocistinuria. Y por otro lado se investigará el potencial terapéutico de la emergente terapia de las chaperonas moleculares para

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

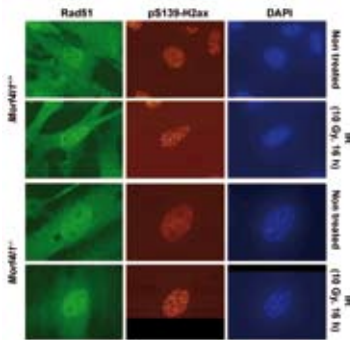
Artículos generados en Revistas 2



enfermedades genéticas en las cuales las mutaciones predominantes causantes de enfermedad afectan a la estabilidad y/o plegamiento de la proteína pero retienen un considerable grado de actividad residual, como es el caso de los desórdenes congénitos de la glicosilación (CDG).

**Hacia un modelo completo de la red molecular alterada en la anemia de Fanconi**

**Investigador Principal:** Miguel Ángel Genestar Pujana  
**Centro de Investigación:** Instituto Catalán de Oncología. Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL). Barcelona.



Se han identificado una serie de nuevos componentes de dicha vía mediante el cribado masivo de interacciones físicas entre proteínas. La caracterización de uno de estos componentes en diferentes modelos celulares ha revelado su papel en la reparación del daño en el ADN mediante recombinación homóloga. A nivel genético, variantes comunes en dicho gen se asocian o modifican el riesgo de padecer cáncer de mama. El conjunto de estos resultados se haya sometido a publicación. Por otro lado, mediante colaboraciones internacionales se está evaluando genéticamente el papel de dichos nuevos componentes en pacientes diagnosticados de anemia de Fanconi pero sin grupo de complementación conocido.

**Implicación de los oncogenes Ras en el desarrollo de los síndromes Costello y Noonan**

**Investigadora Principal:** Carmen Guerra González  
**Centro de Investigación:** Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). Madrid.

Se caracterizarán diferentes fondos genéticos para descubrir los genes moduladores del Síndrome Costello, responsables de las alteraciones típicas de estos pacientes, y con los que se podrá ensayar nuevas estrategias preventivas, paliativas o terapéuticas. Se estudiará además,

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas 2

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Comunicaciones en congresos nacionales 2

mediante estrategias genéticas, si alguna de las alteraciones de este modelo se corrige total o parcialmente al inhibir efectores de Ras o el enzima farnesil transferasa.

Se desarrollará y la caracterizará un nuevo modelo de ratón que ayude a entender las diferentes consecuencias resultantes de la expresión de las mutaciones activantes del gen K-Ras (V14I), descrita en pacientes con síndrome Noonan. Este nuevo modelo permitirá estudiar las alteraciones del desarrollo derivadas de la expresión por línea germinal de esta mutación y ensayar nuevas medidas paliativas y terapéuticas.



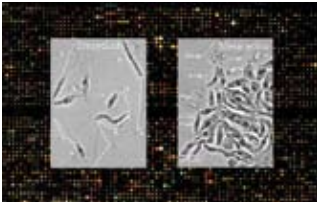
**Detección de moléculas relacionadas con el mecanismo de protección frente a la leishmaniosis canina. Expresión génica diferencial en células activadas durante la respuesta de protección inducida por la vacuna LACK**

**Investigador Principal:** Vicente Emilio Larraga Rodríguez de Vera  
**Centro de Investigación:** Centro de Investigaciones Biológicas. CSIC. Madrid.



La leishmaniosis, una enfermedad endémica producida por protozoos del género *Leishmania*, afecta a 15 millones de personas, con 2 millones de nuevos casos y cincuenta mil fallecidos al año, en 88 países de las zonas tropicales y templadas.

El Laboratorio de Parasitología Molecular (CIB-CSIC) está determinando la expresión génica diferencial entre células presentadoras en el ganglio linfático en animales protegidos y enfermos, usando una vacuna como herramienta de discriminación. El uso de micromatrices de ADNc está permitiendo detectar genes activados con el proceso de resistencia frente a la enfermedad. Se ha detectado una disminución de la carga parasitaria en los perros protegidos y diferencias en la expresión de citocinas (IL-12 e IFN- $\gamma$ ), así como en la relación de los anticuerpos específicos IgG1/IgG2 anti *Leishmania*.



**Análisis mediante el uso de ratones modificados genéticamente del posible papel de la alfa-synucleína en la patogénesis de la enfermedad de Huntington**

**Investigador Principal:** José Javier Lucas Lozano  
**Centro de Investigación:** Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa”. CSIC-UAM.



La enfermedad de Huntington (EH) está causada por una expansión de poliglutamina en la proteína huntingtina que la lleva a autoagregar y a formar cuerpos de inclusión (CIs). Los CIs son una característica común de las enfermedades neurodegenerativas. En el caso de la enfermedad de Parkinson, están formados por la proteína alfa-sinucleína (a-syn). Como hay formas hereditarias del Parkinson debidas a mutaciones (puntuales o duplicaciones) en el gen de la a-syn, se sabe que alteraciones en la agregación o los niveles de a-syn son suficientes para causar neurodegeneración.

En base a los resultados preliminares de co-localización de a-syn en los CIs de los pacientes y modelos animales de EH, se planteó la hipótesis de que la a-syn es un mediador clave de la patogénesis de la EH. El objetivo fundamental de la propuesta es, pues, generar y analizar ratones transgénicos de EH con distintas dosis génicas de a-syn.

**Aproximación estructural a las bases moleculares de dos patologías renales raras**

**Investigador Principal:** Óscar Llorca Blanco  
**Centro de Investigación:** Centro de Investigaciones Biológicas. CSIC. Madrid.

El complemento desempeña un papel fundamental en la inmunidad innata y su desregulación da lugar a enfermedades raras graves debido a la falta de tratamientos, como la enfermedad por depósito denso (DDD) o el síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa). En este proyecto se propone combinar estudios genéticos, bioquímicos y estructurales para resolver los mecanismos que regulan la activación del complemento. Las estructuras resueltas permitirán la identificación de regiones críticas en los procesos de ensamblaje y

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Comunicaciones en congresos nacionales	1
Comunicaciones en congresos internacionales	1

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	3
Comunicaciones en congresos nacionales	1
Comunicaciones en congresos internacionales	1

regulación que ayudarán a explicar las mutaciones encontradas en los pacientes, así como facilitarán el diseño de compuestos para prevenir o reducir el daño tisular producido por la activación descontrolada del complemento.

**Base genética y celular del síndrome de microdelección 16p11.2-p12.2 y de los trastornos neurales relacionados**

**Investigador Principal:** Marcos Malumbres Martínez  
**Centro de Investigación:** Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). Madrid.

Entre los síndromes caracterizados por defectos neurológicos, el trabajo se ha interesado por el acompañado por la delección recurrente de una región pericentromérica en el cromosoma 16 (16p11.2-p12.2). La pérdida de este fragmento en un solo alelo produce un síndrome de retraso mental, alteraciones craneofaciales y problemas cardiovasculares en niños. Esta región cromosómica incluye el gen Polo-like kinase 1 (Plk1), que codifica una quinasa de ciclo celular involucrada en la maduración y segregación de centrosomas así como en la progresión por las distintas fases de mitosis. Se han desarrollado ratones heterocigotos Plk1(+/-), los cuales desarrollan diversos problemas cardiovasculares así como alteraciones craneofaciales y de conducta. Se pretende por tanto caracterizar la relevancia de Plk1 con este síndrome analizando la división asimétrica de neuroblastos que se analizará en detalle en estudios celulares y mediante la delección condicional de Plk1 en el sistema nervioso.

**Bases moleculares de la porfiria eritropoyética congénita. Estudios de estabilidad de la uroporfirinógeno III sintasa in vivo**

**Investigador Principal:** Óscar Millet Aguilar-Galindo  
**Centro de Investigación:** Unidad de Biología Estructural. Centro de Investigación Cooperativa en Biociencias (CICbioGUNE). Vizcaya.

Las porfirias constituyen una familia de enfermedades autosomales provocadas por la existencia de mutaciones en los diferentes enzimas responsables de la biosíntesis del grupo hemo. En particular, la pérdida de actividad catalítica en la uroporfirinógeno III sintasa es

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	4
Comunicaciones en congresos internacionales	3

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	1
Comunicaciones en congresos internacionales	1



la responsable última de la porfiria eritropoyética congénita (CEP). A pesar de que se trata de una enfermedad muy rara (hay descritos menos de cien casos en la península ibérica), los síntomas que padecen los enfermos son muy pronunciados. En este proyecto de investigación se pretende estudiar, *in vivo*, los cambios de estabilidad del enzima en su forma silvestre y para los mutantes patogénicos más frecuentes. Con el fin de establecer las bases para posibles tratamientos terapéuticos se estudiará el efecto de distintas moléculas orgánicas sobre la estabilidad *in vivo* de las proteínas mutantes.

**Desarrollo de una vacuna contra *Fasciola hepatica* basada en el empleo de herramientas bioinformáticas**

**Investigador Principal:** Antonio Muro Álvarez  
**Centro de Investigación:** Centro de Investigación de Enfermedades Tropicales de la Universidad de Salamanca (CIETUS). Salamanca.

Actualmente no se dispone de un control adecuado frente a la infección causada por *Fasciola hepatica*. La resistencia a los fármacos de elección, la falta de molusquicidas eficaces y seguros medioambientalmente y la aún escasa protección con las vacunas ensayadas, plantea la necesidad de buscar nuevas estrategias de prevención. Aunque aún se desconoce el genoma de *Fasciola hepatica*, a lo largo de los últimos años se han descrito y anotado más de 200 secuencias de cDNA y sus correspondientes proteínas recombinantes. Basándose en potentes herramientas bioinformáticas actuales, la finalidad del proyecto es diseñar una estrategia racional para definir péptidos obtenidos a partir de las secuencias conocidas de *F. hepatica*. Estos péptidos se ensayarán en combinación con inmunomoduladores y adyuvantes modernos y eficaces, seleccionados por el grupo de investigación en proyectos previos. Para llevar a cabo este proyecto se proponen los siguientes objetivos específicos: (i) Selección de genes mediante herramientas bioinformáticas procedentes de las moléculas publicadas de *F. hepatica* que presentan péptido señal y dominio transmembranal; (ii) Identificación de péptidos entre las secuencias anteriormente seleccionadas de las regiones conservadas conteniendo epítomos B, T y sitios catalíticos; (iii) Síntesis de los péptidos anteriormente seleccionados; (iv) Evaluación de la respuesta inmunológica inducida por los péptidos en combinación con nuevos inmunomoduladores y adyuvantes; (v) Selección de péptidos provisionales mediante métodos de citotoxicidad celular mediada por anticuerpos; (vi) Estudio de

péptidos vacunales mediante ensayos de vacunación *in vivo* en modelos de fasciolosis experimental; (vii) Establecimiento de la respuesta a la infección por *Fasciola hepatica* en modelos animales mediante el análisis del Transcriptoma; (viii) Análisis del efecto de la vacuna y de las rutas metabólicas.

El proyecto ha cumplido los primeros cuatro objetivos, estando en fase de análisis y elaboración de los resultados obtenidos.

**Iminoazúcares *sp*<sup>2</sup> como chaperonas químicas: una estrategia general para el tratamiento de desórdenes de almacenamiento lisosomal**

**Investigadora Principal:** Carmen Ortiz Mellet  
**Centro de Investigación:** Facultad de Química. Universidad de Sevilla.

Este proyecto se propone explorar una estrategia terapéutica para el tratamiento de desórdenes de almacenamiento lisosomal basada en el desarrollo de compuestos capaces de actuar como chaperonas farmacológicas, esto es, de unirse fuertemente a la proteína mutante en el retículo endoplásmico, promover el plegamiento correcto y facilitar su transporte al lisosoma. En concreto, se centrará en el estudio de iminoazúcares *sp*<sup>2</sup> ya que presentan una elevada selectividad y son susceptibles de adaptarse al sitio activo de diferentes enzimas lisosomales mediante modificación controlada de su estructura. Como prueba de concepto se ha planteado desarrollar chaperonas farmacológicas para la enfermedad de Gaucher, la enfermedad de Fabry y la gangliosidosis G<sub>M1</sub>.

**Desarrollo de una terapia para el tratamiento de disqueratosis congénita, ligada al cromosoma X síndrome de Werner y anemia aplásica basadas en la reactivación de la actividad telomerasa por un fragmento interno de la disquerina**

**Investigadora Principal:** Rosario Perona Abellón  
**Centro de Investigación:** Instituto de Investigaciones Biomédicas de Madrid. CSIC-UAM.

El objetivo global de este proyecto es avanzar en la validación y la puesta a punto de herramientas necesarias para la aplicación terapéu-

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	4
Comunicaciones en congresos nacionales	3
Comunicaciones en congresos internacionales	4

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Comunicaciones en congresos nacionales	1
----------------------------------------	---

tica del fragmento GSE24-2 para el tratamiento de diferentes patologías, entre ellas la disqueratosis congénita, el síndrome de Werner, fibrosis pulmonar idiopática, anemia aplásica, colitis ulcerosa y envejecimiento en piel; así como para obtener líneas celulares humanas inmortales.

Siguiendo el plan original, en 2010 se han obtenido vectores lentivirales, con el promotor hPGK y CMV, con los cuales se han infectado células primarias humanas, tanto linfoblastos como fibroblastos, y observado un aumento de la actividad telomerasa. Estos vectores se comenzarán a utilizar para infectar células de médula ósea de ratón. También se han obtenido vectores para la producción del péptido 24-2 en E-coli y se ha purificado el péptido a partir de extractos bacterianos. Este péptido es capaz de activar el promotor de c-myc y reactivar la actividad telomerasa en una proporción similar a la obtenida con el vector plasmídico retroviral.

**Aportaciones de las aquaporinas y de las proteínas de transducción en el tratamiento de la acondroplasia**

**Investigador Principal:** Jesús Pintor Just  
**Centro de Investigación:** Escuela Universitaria de Óptica. Universidad Complutense. Madrid.

El proyecto versa sobre el papel de las aquaporinas y el movimiento de agua en las células acondroplásicas (condrocitos). Los objetivos descritos en la memoria original son los siguientes:

1.- Estudio de la presencia y distribución de las aquaporinas en condrocitos normales y acondroplásicos, estudiando su distribución a medida que el condrocito madura.

2.- Silenciamiento de las aquaporinas para conocer su relevancia fisiológica en el condrocito normal y acondroplásico.

3.- Efecto que el receptor FGFR3 normal y acondroplásico tiene sobre el tráfico de las aquaporinas a la membrana plasmática y sobre la expresión de dichas proteínas.

4.- Efectos del Ap<sub>4</sub>A y PPADS sobre las aquaporinas.

5.- Empleo de las proteínas de transcripción Tat para bloquear la sobreactivación característica de los receptores de FGFR3 en la acondroplasia y su efecto sobre las aquaporinas.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Comunicaciones en congresos nacionales	2
Comunicaciones en congresos internacionales	1

**Caracterización del epítodo del autoantígeno en el síndrome Goodpasture mediante el uso de la técnica de phage display**

**Investigador Principal:** Jesús Rodríguez Díaz  
**Centro de Investigación:** Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos (IATA). CSIC. Valencia.

El presente proyecto pretende llevar a cabo una caracterización profunda del epítodo del autoantígeno Goodpasture (GP) mediante la combinación de potentes técnicas poco utilizadas en nuestro entorno científico. Para la consecución de este objetivo se llevará a cabo la producción de las formas recombinantes tanto de la cadena α3(IV) NC1 como de los 3 dominios no colagenosos α3(IV), α4(IV), α5(IV) de forma conjunta en el sistema de baculovirus produciendo así el antígeno GP para la caracterización de los anticuerpos circulantes y unidos a riñón de pacientes GP. La caracterización fina del epítodo se realizará mediante la combinación de mutagénesis dirigida α3(IV) NC1, la utilización de diferentes librerías péptidos tipo *phage display* y el análisis de las cinéticas de unión de los diferentes anticuerpos a los péptidos seleccionados y a los diferentes mutantes producidos mediante “*Surface Plasmon Resonance*” (SPR).

**Efecto del factor neurotrófico, ácido oleico, en un modelo animal de síndrome de Down. Implicaciones en el desarrollo del sistema nervioso central**

**Investigadora Principal:** Ana Velasco Criado  
**Centro de Investigación:** Instituto de Neurociencias de Castilla y León. Universidad de Salamanca.

Los objetivos alcanzados hasta el momento son:

Se han obtenido unas líneas celulares derivadas de ratones, una de ellas derivada de un ratón normal, CNh, otra derivada de un ratón con trisomía, CTb. Estas líneas tienen un comportamiento diferente ante la presencia del ácido oleico. Cuando se incubaba la línea CNh en presencia de ácido oleico, este produce un agrupamiento celular característico de la diferenciación celular. Además, se ha analizado la expresión de la enzima implicada en la formación del neurotransmisor acetilcolina, la colina acetiltransferasa (ChAT). El ácido oleico aumenta la expresión de esta enzima en las células CNh. Sin embargo, ninguno de estos efectos, la agrupación celular o el aumento en la

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	2
Comunicaciones en congresos nacionales	1
Comunicaciones en congresos internacionales	1



expresión de ChAT, es reproducible en la línea CTb. Estos resultados fortalecen el efecto del ácido oleico durante el desarrollo cerebral, y ayuda a seguir investigando acerca de los mecanismos implicados en el desarrollo cerebral del síndrome de Down.

3. BIOLOGÍA MOLECULAR DE LA EPIGENÉTICA

Factores de transcripción y la formación de heterocromatina en Drosophila

**Investigadora Principal:** Natalia Azpiazu Torres  
**Centro de Investigación:** Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa”. CSIC-UAM.

Los factores de transcripción son proteínas con capacidad de unión al ADN y que regulan la transcripción de genes subsidiarios. Esta regulación puede ocurrir a nivel epigenético, es decir, modificando el estado de la cromatina de las regiones de ADN a las que se unen. El objetivo principal de este proyecto es analizar, usando *Drosophila melanogaster* como sistema modelo, el modo de actuación de los factores de transcripción Homothorax y Eyegone a nivel de la cromatina. Se trata de dos proteínas con un alto grado de conservación en el Reino Animal y cuyas mutaciones en vertebrados causan diversos tipos de cánceres. Entendiendo cómo actúan durante el desarrollo normal del organismo se estará más cerca de comprender los mecanismos por los cuales se desarrolla la enfermedad.

Papel de los mecanismos epigenéticos en los procesos de aprendizaje y memoria

**Investigador Principal:** Ángel Manuel Carrión Rodríguez  
**Centro de Investigación:** Facultad de Ciencias Experimentales. Universidad Pablo de Olavide. Sevilla.

Los mecanismos epigenéticos son modificaciones más o menos duraderas en la cromátina que no afecta al código genético, pero determina cuándo, cuánto y dónde se expresa una proteína. Recientemente

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas (en revisión) 1  
Comunicaciones en congresos internacionales 1

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas 1  
Comunicaciones en congresos internac. 1

se ha descrito que los factores epigenéticos, metilaciones de DNA e histonas y acetilación de histonas, son necesarios para el establecimiento de memorias duraderas. La investigación se centra en conocer el papel de la poli-ADP-ribosilación de la histona H1 y la interrelación de la poli-ADP-ribosilación con otros factores epigenéticos en el establecimiento de memorias duraderas en el sistema nervioso.

Asociación entre RNAs no codificantes de regiones ultra-conservadas (T-UCR) y el epigenoma: implicación en cáncer

**Investigador Principal:** Manel Esteller Badosa  
**Centro de Investigación:** Programa de Epigenética y Biología del Cáncer. Institut d’Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL). Barcelona.

Las alteraciones epigenéticas contribuyen al inicio y progresión de tumores. Recientemente, se ha establecido que los RNAs no codificantes son elementos claves que intervienen en la biología de la célula sana y en el desarrollo de varias enfermedades, incluido el cáncer. Los RNAs no codificantes mejor estudiados son los microRNAs, pero existen otros RNAs no codificantes que han emergido con gran interés que son los T-UCRs (“*ultraconserved regions*”).

Con este proyecto se pretende determinar si los T-UCR están regulados epigenéticamente, tanto a nivel de metilación del DNA como de modificación de las histonas, así como mediante miRNAs, elementos que se encuentran alterados en cáncer y cuyo grado de contribución en el proceso de tumorigénesis humana es todavía una cuestión por resolver. La investigación en este sentido ofrecerá la posibilidad de descubrir nuevos mecanismos y vías de traducción de señal alteradas en cáncer, así como la identificación de nuevos marcadores moleculares y nuevos agentes terapéuticos.

Perfiles de alta resolución de acetilación y metilación de histonas en el epigenoma de Arabidopsis thaliana: conexión funcional con el reloj biológico

**Investigadora Principal:** Paloma Más Martínez  
**Centro de Investigación:** Consorcio CSIC-IRTA-UAB. Centro de Investigación en Agrigenómica (GRAG). Barcelona.

El proyecto se interesa en entender los mecanismos de regulación

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Comunicaciones en congresos internacionales 2

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas 2

y funcionamiento del reloj circadiano usando las plantas de *Arabidopsis thaliana* como modelo experimental. En el presente proyecto se propone realizar estudios globales para examinar por un lado las modificaciones de histonas en el epigenoma de Arabidopsis, caracterizando la función del reloj y de factores medioambientales en esta regulación. Por otro lado, se propone identificar patrones de modificación de histonas directamente regulados por CCA1 y por otros factores de transcripción esenciales en el funcionamiento del reloj. Para ello, se utilizarán muestras de plantas silvestres, mutantes y sobre-expresantes de cada componente y se examinará *in vivo* y a escala genómica, la acetilación y metilación de histonas mediante la técnica de inmunoprecipitación de cromatina seguida de secuenciación masiva (ChIP-Seq). Con ello, se pretende obtener perfiles combinatorios de alta resolución de acetilación y metilación de histonas en el epigenoma de *Arabidopsis thaliana* así como definir la función de diferentes componentes del reloj y de diferentes factores medioambientales en la regulación epigenética de genes controlados por el reloj.

**Búsqueda e identificación de nuevas causas genéticas y epigenéticas de trastornos del espectro autista: diseño y aplicación de un array dirigido de alta resolución, con elementos clave de la maquinaria epigenética**

**Investigadora Principal:** María del Carmen Orellana Alonso  
**Centro de Investigación:** Hospital Universitario La Fe. Valencia.



El principal objetivo del presente proyecto es poner a punto una aplicación que será de gran utilidad en el estudio y el diagnóstico genético de pacientes con trastornos del espectro autista, entre los que se está empezando a vislumbrar la importancia de las alteraciones epigenéticas.

Se pretende estudiar una serie de al menos 200 pacientes con TEA en los que se buscarán pequeños desequilibrios genómicos (microduplicaciones y microdeleciones) en todos aquellos *loci* conocidos que son elementos clave de la maquinaria epigenética, con relevancia demostrada en el desarrollo y funcionamiento del SNC.

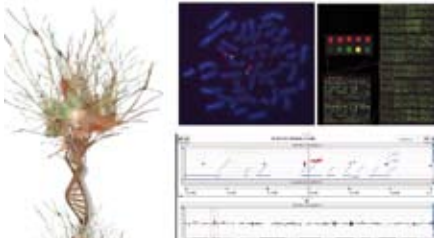
Para realizar estos estudios se empleará la hibridación genómica comparada sobre un *array* de oligonucleótidos de diseño propio de muy alta resolución, que permitirá detectar no sólo reordenamien-

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	1
Comunicaciones en congresos internacionales	1

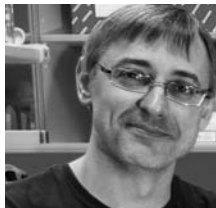
tos genómicos que impliquen un cambio de dosis de *loci* completos (ganancias y pérdidas), sino también reordenamientos estructurales intragénicos (microdeleciones o microduplicaciones parciales).

En los casos en que se encuentren alteraciones, se realizará un estudio familiar para determinar si las alteraciones han sido heredadas o se han originado *de novo*, y así poder valorar los riesgos de recurrencia y ofrecer un adecuado consejo genético a los familiares. Asimismo, se realizará un perfil cognitivo-conductual a estos pacientes, mediante estudios neuropsicológicos, con el fin de intentar relacionar alteraciones genéticas concretas con patrones específicos de trastornos de la conducta, de la comunicación o de la relación social.

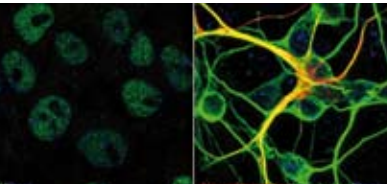


**Control epigenético de la diferenciación celular y la pluripotencialidad por las proteínas BRAF35 e iBRAF**

**Investigador Principal:** José Carlos Reyes Rosa  
**Centro de Investigación:** Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa. CSIC. Sevilla.



Los mecanismos epigenéticos de control de la expresión génica son primordiales en la diferenciación, y en el mantenimiento de las características de las células troncales. El factor transcripcional REST es esencial para mantener reprimida, mediante varios mecanismos epigenéticos, la expresión de los genes neuronales en tejidos no neuronales, así como para el mantenimiento de la pluripotencialidad y la autorrenovación en las células troncales. El complejo multiprotéico BHC es un correpresor de REST mediante la acción de deacetilasas de histonas y de la demetilasa de la histona H3 en la lisina 4. En el presente proyecto se está investigando cómo se regula la actividad del complejo BHC mediante la interacción de dos proteínas homólogas denominadas BRAF35 e iBRAF y cuáles





son las consecuencias de esta regulación en diferenciación neuronal y pluripotencialidad.

**Regulación epigenética del mantenimiento de la estabilidad genómica durante el ciclo celular mitótico y meiótico**

**Investigador Principal:** Pedro Antonio San Segundo Nieto  
**Centro de Investigación:** Instituto de Microbiología Bioquímica. CSIC-Universidad de Salamanca.



Los factores reguladores de la dinámica de la cromatina juegan un papel fundamental en la detección, señalización y reparación de las lesiones en el genoma y, por tanto, en el mantenimiento de la integridad genómica. En este proyecto se estudian los mecanismos moleculares epigenéticos que intervienen en la regulación y monitorización de la recombinación meiótica y en la respuesta al daño en el DNA en el ciclo celular mitótico, con especial énfasis en la función desempeñada por determinadas modificaciones de las histonas y complejos remodeladores de la cromatina. Para ello, se emplea como modelo de estudio la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. Dada la conservación evolutiva que existe en los *checkpoints* del ciclo celular, los estudios en levadura son relevantes para el avance del conocimiento de los mecanismos que contribuyen al mantenimiento de la integridad genética en eucariotas superiores.

**Regulación epigenética mediada por Ring1A/Ring1B, las ubiquitin ligasas del sistema Polycomb**

**Investigador Principal:** Miguel Ángel Vidal Caballero  
**Centro de Investigación:** Centro de Investigaciones Biológicas. CSIC. Madrid.

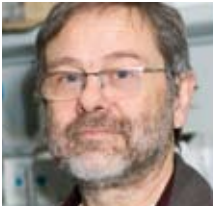
El grupo de genes Polycomb codifica proteínas que se ensamblan en dos tipos principales de complejos caracterizados por su actividad modificadora de histonas. Uno de ellos, a través de la actividad de dos protein-ligasas, Ring1A y Ring1B, es responsable de la monoubiquitinación de la histona H2A, a menudo asociada a la represión génica en una variedad de contextos.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	I
Comunicaciones en congresos internacionales	I

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Comunicaciones en congresos internacionales	I
---------------------------------------------	---



El proyecto aborda dos objetivos principales. Por un lado, determinar si los distintos complejos que contienen proteínas Ring1A y Ring1B desempeñan funciones separables en un modelo de células madre embrionarias de ratón. Por otro, utilizando una aproximación genética que nos permite inactivar de modo controlado las proteínas Ring1A y Ring1B en ratones, establecer elementos comunes y diferenciales de sus actividades en estadios fetales y adultos en células progenitoras de los sistemas neural y hematopoyético.

4. NUEVOS MATERIALES BIOCOMPATIBLES

**Fototerapia: nanopartículas de oro resonantes en el infrarrojo cercano para la ablación fototérmica de células tumorales y para la activación de genes terapéuticos**

**Investigador Principal:** Manuel Arruebo Gordo  
**Centro de Investigación:** Instituto Universitario en Nanociencia de Aragón. Universidad de Zaragoza.

En el desarrollo del presente proyecto de investigación se plantea la generación de nanopartículas de oro como biomateriales aplicables en el tratamiento antitumoral por hipertermia fotoinducida mediante un láser en el infrarrojo cercano (NIR), en combinación con una aproximación de terapia génica que refinaría el procedimiento, evitando la destrucción de tejidos adyacentes sanos, y reforzaría la destrucción de la zona tumoral afectada. Los objetivos concretos incluyen: i) sintetizar y caracterizar nanopartículas con propiedades de resonancia de plasmón superficial; ii) demostrar su estabilidad física en medios fisiológicos y su estabilidad después de liofilización para poder conseguir un preparado farmacológicamente estable; iii) determinar las dosis subcitotóxicas de las nanopartículas que se emplearán en los ulteriores experimentos de fototerapia y transferencia génica; iv) poner en marcha un equipo experimental de fototerapia inducida por láser NIR; v) evaluar la capacidad de las nanopartículas sintetizadas para elevar la temperatura de las células mediante hipertermia fotoinducida mediante láser NIR; y vi) explorar la capacidad de las nanopartículas para activar un gen chivato controlado por un promotor del gen humano

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	I
---------------------------------	---

hsp70, tras la aplicación de un láser NIR y producir la elevación de la temperatura localizada; finalmente vii) se diseminarán los resultados con el objeto de evaluar la calidad de la investigación, ampliar el conocimiento, interactuar con otros grupos del área, y continuar con la investigación iniciada.

**Diseño de nuevas formas farmacéuticas para administración de inmunoterapia oral para el tratamiento de alergia alimentaria al cacahuete**

**Investigadora Principal:** Marta Ferrer Puga  
**Centro de Investigación:** Clínica Universidad de Navarra. Universidad de Navarra.



La alergia alimentaria al cacahuete es la principal causa de reacciones anafilácticas y reacciones fatales, y cuya prevalencia está aumentando en niños. El único tratamiento disponible es evitar su ingesta. Frente a esta situación el tratamiento más atractivo es la inmunoterapia desensibilizante. El objetivo principal del proyecto es el diseño de nuevas formas farmacéuticas para administración de inmunoterapia oral para el tratamiento de alergia alimentaria al cacahuete, para lo que se desarrollará un modelo murino alérgico al cacahuete y se estudiará el grado de protección conferido por dichas formulaciones frente a la reacción anafiláctica inducida en el modelo animal. Paralelamente, se quiere definir el perfil de sensibilización a los componentes del cacahuete en la población de nuestro país y compararla con la sintomatología clínica que presentan.

**Aplicación de biomateriales con fines angiogénicos, antioxidantes y regenerativos en el sistema nervioso central**

**Investigador Principal:** José Miguel Soria López  
**Centro de Investigación:** Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad CEU-Cardenal Herrera. Valencia.

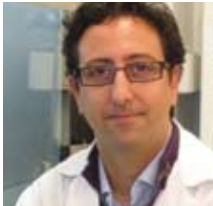
En la actualidad, la gran mayoría de procesos neurodegenerativos que afectan a estructuras del cerebro carecen de una estrategia clínica efectiva para su tratamiento. La medicina regenerativa pretende

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Comunicaciones en congresos internacionales 1

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas 2  
Comunicaciones en congresos internacionales 1



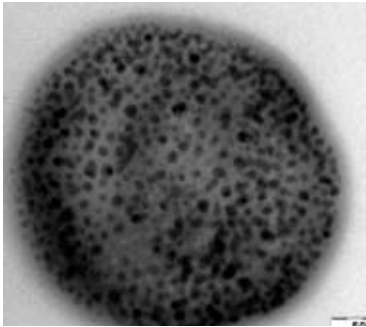
en estos casos una aproximación basada en el trasplante celular. Sin embargo, éste debe contar con una estructura soporte de las células que permita su emplazamiento y comportamiento funcional. Por ello resulta de la mayor importancia identificar materiales sintéticos, biodegradables y estables, compatibles con el tejido cerebral, y capaces de favorecer procesos angiogénicos que garanticen la formación de vasos sanguíneos en su interior para una adecuada supervivencia celular en el interior del *scaffold*. El proyecto plantea como objetivos la identificación de materiales sobre los que las células neurales sean viables y funcionales. Para el desarrollo de este estudio se desarrollarán estudios *in vitro* para determinar la viabilidad, proliferación y diferenciación de células endoteliales vasculares. De forma paralela se estudiará *in vivo* la viabilidad en la utilización de biomateriales y la caracterización de su integración funcional en un modelo experimental de ratón con daño cerebral local.



**Nuevos materiales nanoestructurados multifuncionales para aplicaciones biomédicas**

**Investigador Principal:** Pablo Taboada Antelo  
**Centro de Investigación:** Facultad de Física. Universidad de Santiago de Compostela.

La mayoría de los sistemas químicos y radiológicos empleados en la detección y tratamiento del cáncer, incluso los basados en nanopartículas, no aprovechan las anomalías fisiológicas de las células cancerosas y causan efectos colaterales adversos que limitan su eficacia. Además, las etapas de diagnóstico y terapia se realizan independientemente, lo que implica retrasos en la aplicación del



PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas 2  
Comunicaciones en congresos internacionales 1



tratamiento y el consiguiente riesgo para la salud del paciente. Por ello, en este proyecto de investigación se propone el desarrollo de una nanoplataforma teragnóstica multifuncional inyectable por vía parenteral que pueda ser empleada simultáneamente en terapia anticancerígena combinando: a) la capacidad de diagnóstico a través de imágenes de resonancia magnética y/u óptica; b) la capacidad terapéutica mediante la combinación de las terapias químicas, foto-térmica y magnetotérmica. Esta nanoplataforma estará construida con elementos biocompatibles y biodegradables a través de pasos sencillos y fácilmente escalables.

5. ACUICULTURA

Producción de gonadotropinas recombinantes de lenguado senegalés: aplicaciones para la monitorización y el control de la maduración sexual en acuicultura

Investigador Principal: Joan Cerdà Luque  
Centro de Investigación: Laboratorio IRTA (Instituto de Investigación y Tecnologías Agroalimentarias)-Instituto de Ciencias del Mar. CSIC. Barcelona.



El objetivo general de este proyecto es obtener información acerca de la función de las gonadotropinas durante la gametogénesis del lenguado senegalés, así como desarrollar métodos basados en la utilización de estas hormonas para inducir la maduración sexual de animales cultivados. Para ello se producirán gonadotropinas recombinantes mediante métodos biotecnológicos y se desarrollarán inmunoensayos específicos para cuantificar las hormonas *in vivo*. Ambas tecnologías serán utilizadas para investigar la función de las gonadotropinas durante la espermatogénesis tanto en estudios *in vitro* como *in vivo*. La finalidad del proyecto es por tanto generar nuevas tecnologías y conocimientos para desarrollar métodos eficaces de control de la reproducción del lenguado en cautividad, así como para investigaciones futuras sobre la fisiología de la reproducción de esta especie y de otros peces planos de interés en acuicultura.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Comunicaciones en congresos internacionales |

Aplicación de análisis genéticos en la creación de bancos de germoplasma en teleósteos

Investigadora Principal: Vanesa Robles Rodríguez  
Centro de Investigación: Departamento de Biología Molecular e Instituto de Desarrollo Ganadero y Sanidad Animal (INDEGSAL). Universidad de León.



El presente proyecto pretende dilucidar si el estudio de la expresión génica en las células germinales y en las células somáticas testiculares permitiría realizar un diagnóstico molecular de la calidad espermática de los machos reproductores. Para ello se evaluará la expresión génica mediante RT-QPCR en espermatozoides de peces y en muestras testiculares y se analizarán parámetros indicadores de la calidad espermática como la motilidad y la viabilidad; esta última será estudiada por citometría de flujo. Por otro lado también se pretende evaluar los daños genéticos en las células de la línea germinal tras la criopreservación. Este proyecto representa un salto cualitativo en el análisis de la calidad seminal en peces y en la valoración de daños genéticos, incorporando nuevas tecnologías de biología molecular al servicio de la industria de la acuicultura y de la conservación.

Uso de nanoesferas como vehículo para la administración de inmunoestimulantes en especies de interés para la acuicultura (NANOAQUA)

Investigadora Principal: Nerea Roher Armentia  
Centro de Investigación: Facultad de Biociencias. Universidad Autónoma de Barcelona.



La acuicultura, como crianza de recursos hidrobiológicos, es un sector de valor estratégico para España. Uno de sus factores limitantes son las enfermedades teniendo en cuenta las pocas herramientas específicas (vacunas y/o inmunoestimulantes) para su prevención, lo que origina pérdidas significativas en el sector. En este contexto, una herramienta prometedora es el uso de la nanotecnología para el diseño, fabricación y uso de nanoliposomas que encapsulen moléculas que permitan la inmunoestimulación o la vacunación masiva con mé-

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Comunicaciones en congresos nacionales |

todos poco invasivos y no tóxicos. El objetivo de este proyecto en una primera fase, la evaluación *in vitro* e *in vivo* de los parámetros físicos y biológicos de los liposomas en el modelo de pez cebra. En paralelo se trabajará en la composición de los liposomas para poder disponer de sistemas con gran capacidad de encapsulación y posibilidad de liberación de los compuestos activos. En una segunda fase estos dispositivos se evaluarán *in vivo* administrando inmunoestimulantes (IS) encapsulados en los liposomas tanto en el modelo de pez cebra como con otras especies de interés acuícola como trucha o dorada.

6. BIOTECNOLOGÍA PARA LA ALIMENTACIÓN FUNCIONAL

Mejora de la producción de frutos y tubérculos por manipulación de los patrones de ramificación en Solanáceas

Investigadora Principal: Pilar Cubas Domínguez  
Centro de Investigación: Centro Nacional de Biotecnología. CSIC. Madrid.

El objetivo general de este proyecto es mejorar los patrones de ramificación de plantas de patata y tomate, mediante alteraciones en genes que controlan este proceso, para así mejorar el rendimiento de las plantas por unidad de superficie.

Los objetivos concretos son:

- 1. Confirmar el potencial productivo de líneas de falta de función del gen *BRANCHED1 (BRC1)* en patata y tomate, en condiciones de crecimiento intensivo real.
- 2. Identificar mutantes puntuales (no transgénicos) para los genes *BRC1a* y *BRC1b* de tomate que provoquen los mismos fenotipos que las líneas RNAi.
- 3. Identificar, mediante mutagénesis dirigida, versiones alteradas de la proteína BRC1 que tengan actividad dominante o dominante negativa, para su uso en la manipulación de la arquitectura de otras especies de interés agronómico.



Bases biotecnológicas para el desarrollo de alimentos funcionales en el campo de la maduración intestinal, la enfermedad inflamatoria intestinal y el síndrome de intestino irritable

Investigador Principal: Fermín Sánchez de Medina López-Huertas  
Centro de Investigación: Facultad de Farmacia. Universidad de Granada.



El proyecto tiene como objetivo establecer bases sólidas para la aplicación de alimentos funcionales a distintas enfermedades intestinales. El proyecto se centra en dos

enfermedades intestinales: la enfermedad inflamatoria intestinal y el síndrome de intestino irritable, así como en la maduración intestinal en recién nacidos. En concreto: (1) Se evaluará la actividad antiinflamatoria intestinal de la rutina, glicomacropéptido y 3 glúcidos no absorbibles en el modelo de transferencia linfocitaria en ratones. Esto es importante porque los modelos utilizados hasta la fecha no son estrictamente crónicos y requieren una validación en un modelo mediado por linfocitos en lugar de por inmunidad innata. (2) Se estudiará el posible efecto terapéutico de estos compuestos en un modelo de síndrome de intestino irritable. Aunque la patología del mismo es compleja y poco conocida, se cree que existe un cierto componente

inflamatorio subyacente, lo que valida la hipótesis de trabajo de que pueda existir un efecto terapéutico. (3) Se completará el estudio de los efectos sobre la maduración intestinal de aquellos compuestos de los que aún se carece de datos en este sentido. En todos los casos se realizarán análisis funcionales y bioquímicos, así como un estudio genómico mediante microarrays y validación postgenómica por PCR cuantitativa.







## 2. INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS SOCIALES

*A través de los VII, VIII y IX Concursos de Investigación en Ciencias Sociales, la Fundación Ramón Areces financia actualmente 28 proyectos de investigación en las áreas definidas por su Consejo Asesor. Los beneficiarios de dichas ayudas son grupos de investigadores jóvenes, con sólidos expedientes académicos, que desarrollan sus actividades en universidades y centros de investigación muy distribuidos por todo el país. Los proyectos están dando frutos en forma de trabajos de investigación, publicados o en evaluación, así como en un notable número de presentaciones en congresos internacionales. Sin menoscabo del interés científico de todos los proyectos que aparecen recogidos en la Memoria de investigación, especial interés práctico tienen, por sus potenciales implicaciones para la puesta en marcha de políticas sectoriales, las investigaciones que se están realizando sobre el sistema educativo y sobre la regulación del mercado de trabajo.*

*Un primer grupo de proyectos trata del efecto que la estructura de determinados aspectos institucionales tiene sobre la entrada y salida del mercado de trabajo. El profesor Benitez-Silva establece un análisis comparativo entre España y Estados Unidos en lo relativo a las decisiones de jubilación y la recuperación del puesto de trabajo a edades avanzadas. El profesor Arranz estudia un tema relacionado: el modo en que el sistema de prestaciones por desempleo influye sobre el proceso de salida hacia el paro, la vuelta a la situación de ocupación, y la recuperación del antiguo puesto de trabajo. El profesor Shapiro analiza el modo en que las entrevistas de trabajo pueden contribuir a reducir la asimetría informativa que existe entre trabajador y empresa. Por último, la profesora Carnero estudia la posible discriminación por raza en el acceso al mercado de trabajo español.*

Un segundo grupo se centra en aspectos relativos al comportamiento del empleo a lo largo del ciclo económico. En su análisis, la profesora Pappa analiza el efecto del sistema impositivo sobre las decisiones de participación activa, el empleo y los salarios reales. El profesor Casares estudia el efecto de la rigidez salarial sobre la volatilidad del empleo a lo largo del ciclo económico. En la vertiente de la productividad, la profesora Nicolini analiza el efecto de la intensa ola de inmigración de los últimos años sobre la productividad, mientras que el profesor Desmet establece un análisis comparado de la productividad entre Europa y Estados Unidos. Por último, el profesor Barge estudia el efecto del gasto en I+D+i sobre la productividad.

Globalmente consideradas, las investigaciones citadas arrojarán luz sobre el impacto que la estructura fiscal, el sistema de prestaciones por desempleo y los mecanismos de determinación salarial tiene sobre la evolución del empleo a lo largo del ciclo económico. Como es bien sabido, el empleo experimenta en España una enorme volatilidad, muy superior a la de los países comparables, como consecuencia de una notable capacidad de generación de determinado tipo de empleo, junto con una gran flexibilidad en la destrucción del mismo cuando la situación económica de las empresas se deteriora. Asimismo, cabe esperar que el segundo grupo de trabajos arroje sugerencias acerca de los mecanismos que pueden contribuir a la imprescindible mejora de la productividad del trabajo en España. A este efecto, los trabajos de la profesora Castelló y del profesor Alegre, que analizan algunos de los canales a través de los cuales la mejora de calidad del sistema educativo puede contribuir al crecimiento, son sin duda muy relevantes.



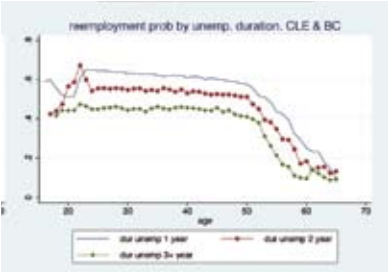
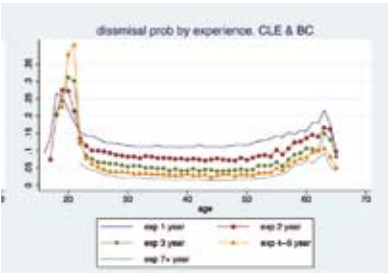
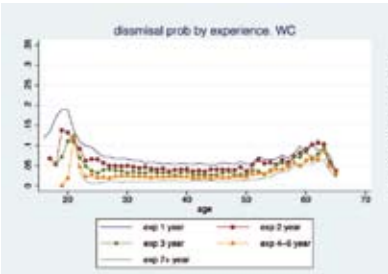
## VII Concurso Nacional

De 22 de septiembre de 2008  
a 22 de septiembre de 2010

### 1. Efectos de las políticas de jubilación sobre la participación laboral de los trabajadores europeos y estadounidenses: un estudio comparativo

**Investigador Principal:** Hugo Benítez-Silva  
**Centro de Investigación:** IAE-CSIC, Barcelona.

El objetivo de este proyecto es analizar estas similitudes y diferencias entre España y Estados Unidos mediante el desarrollo de modelos dinámicos de decisión bajo incertidumbre, que permitan tener en cuenta los detalles de las políticas sociales que afectan a la jubilación, y a la vez consideren explícitamente la probabilidad de perder el empleo y de intentar recuperarlo en un contexto con creciente incertidumbre. A través de este análisis se puede aprender cómo los incentivos afectan a la conducta de los individuos en estas dos economías. Se han realizado dos trabajos, uno que se centra en el caso norteamericano, y otro que explicita la comparación entre el caso español y el estadounidense. En ambos casos los modelos consiguen replicar de manera satisfactoria los datos agregados y a nivel individual del trabajo y la solicitud de prestaciones de pensiones de jubilación, y las simulaciones de políticas para fomentar el trabajo a edades avanzadas indican el camino a seguir para aumentar la participación laboral de los individuos entre los 60 y 70 años.



## PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	2
Comunicaciones en congresos nacionales	1
Comunicaciones en congresos internacionales	3

2. Desarrollo de nuevas herramientas para la previsión económica en el corto plazo para la Eurozona y España

Investigador Principal: Máximo Camacho Alonso  
Centro de Investigación: Universidad de Murcia.



El objetivo fundamental de este proyecto era la evaluación y mejora de los modelos de previsión económica a corto plazo y dio lugar a 6 artículos. En el primero se desarrollan técnicas para la previsión que permiten mezclar frecuencias y usar series con distinto número de observaciones y se aplicó a Europa. En el segundo artículo se aplican estas técnicas al caso español. En ambos casos se obtiene una capacidad predictiva superior a la de modelos tradicionales. En los dos siguientes trabajos se aplican técnicas no lineales para permitir obtener probabilidades de recesión. En el primero, se desarrollan teóricamente los modelos y se aplican al caso europeo. En el segundo, se aplican a diversas economías internacionales. En los dos últimos trabajos, se evalúa la capacidad de los modelos de muchos indicadores contra los modelos a menor escala y se aplican los modelos a datos de tipos de cambio.

3. Discriminación por raza y género en el mercado español

Investigadora Principal: María Ángeles Carnero Fernández  
Centro de Investigación: Universidad de Alicante.



El objetivo de este proyecto es cuantificar el grado de discriminación existente en la economía española por raza y género. Los resultados revelan la clara presencia de discriminación a inmigrantes en el mercado inmobiliario español y muestran, además, que parte de la discriminación que sufren los hombres inmigrantes cuando buscan alquilar un piso, parece ser debida a la ausencia de información que el propietario del piso tiene acerca de ellos. Cuando se analiza la discriminación en barrios de Madrid y Barcelona con distintas proporciones de residentes inmigrantes, se encuentra que la discriminación aumenta con la proporción de nativos en el área. Los

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	6
Comunicaciones en congresos nacionales	7
Comunicaciones en congresos internacionales	15

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	2
Comunicaciones en congresos nacionales	5
Comunicaciones en congresos internacionales	3

resultados obtenidos indican que comportamientos discriminatorios parecen ser un factor importante a la hora de entender el grado de segregación racial existente en grandes ciudades.

4. Determinantes del desempleo en el modelo Nekeynesiano: costes de búsqueda vs. rigideces salariales

Investigador Principal: Miguel Casares Polo  
Centro de Investigación: Universidad Pública de Navarra.

El proyecto de investigación ha desarrollado un modelo macroeconómico basado en el comportamiento optimizador de los agentes económicos al que se le incorporan fricciones en la fijación de los salarios monetarios como detonante de las fluctuaciones a corto plazo en la tasa de desempleo. La construcción del modelo se lleva a cabo, en primer lugar, asumiendo capital constante, y posteriormente en una economía con capital variable y costes de ajuste sobre la inversión. Los resultados muestran cómo un aumento de las fricciones salariales provoca una mayor volatilidad del desempleo en el ciclo económico, obteniendo una relación económica dinámica y de sentido inverso entre el crecimiento de los salarios y la tasa de desempleo. Además, la existencia de fricciones salariales provoca una disminución de la pendiente de la curva de inflación.

5. Valoración de activos intangibles: las marcas comerciales

Investigador Principal: Andrea Fosfuri  
Centro de Investigación: Universidad Carlos III de Madrid.

A pesar del importante volumen de investigaciones sobre patentes, los estudios que han utilizado las marcas comerciales como medida de activos intangibles de la empresa son casi inexistentes. Este proyecto tenía como objetivo principal señalar la importancia de las marcas comerciales e incentivar su uso en estudios empíricos dentro de la investigación en estrategia empresarial. En particular, se ha estudiado la relación entre valor de mercado de la empresa y la inversión en activos intangibles representada por las marcas comerciales. En concreto, se ha medido la relevancia de la inversión en marcas comer-

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	6
Comunicaciones en congresos nacionales	2
Comunicaciones en congresos internacionales	5

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	7
Comunicaciones en congresos nacionales	2
Comunicaciones en congresos internacionales	10



ciales sobre variables clásicas del balance (ventas, beneficios) y la evaluación de dichas inversiones por parte de los mercados financieros (Tobin's q, cotización bursátil). También se han estudiado los efectos cruzados de la inversión en marcas comerciales de los competidores sobre el valor de mercado de una empresa.

6. La desigualdad y la segregación generados en una sociedad debido a los mecanismos de asignación de estudiantes al sistema público educativo

Investigador Principal: Guillaume Haeringer  
Centro de Investigación: Universidad Autónoma de Barcelona.

El objetivo principal de este proyecto era entender las consecuencias de limitar la elección de las familias a la hora de elegir escuela pública en etapa infantil. La literatura hasta ahora había analizado las propiedades de los mecanismos suponiendo que las preferencias a expresar por las familias son ilimitadas. El estudio experimental demuestra que la limitación que se impone en la aplicación real de estos mecanismos, por ejemplo en Nueva York o en Barcelona, distorsiona gravemente las propiedades deseables que estos mecanismos tienen sin la restricción.

7. Intervención pública e interacción estratégica en el mercado farmacéutico

Investigador Principal: Nicolás Porteiro Fresco  
Centro de Investigación: Universidad Pablo de Olavide de Sevilla.



Este proyecto analiza el comportamiento de las empresas farmacéuticas en un entorno de interacción estratégica entre la industria farmacéutica y los decisores públicos. La revelación estratégica de información por parte de la industria farmacéutica es un problema reconocido por la comunidad científica. Este proyecto de investigación identifica el papel de la intervención pública en la corrección de la falta de transparencia asociada a la investigación privada. Los resultados obtenidos abogan por la utilización de una política combinada de registros obligatorios de ensayos clínicos y bases de datos de

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	2
Comunicaciones en congresos nacionales	2
Comunicaciones en congresos internacionales	5

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	3
Comunicaciones en congresos nacionales	3
Comunicaciones en congresos internacionales	3

resultados. Esta política permitiría sin duda aumentar los niveles de transparencia en la transmisión de información. Sin embargo, el trabajo identifica también un efecto secundario asociado a la introducción de dichas políticas, y es que éstas son susceptibles de disuadir a las empresas a acometer ensayos clínicos.

8. Un modelo de entrevistas y desempleo en mercados de trabajo altamente cualificado

Investigador Principal: Joel Shapiro  
Centro de Investigación: Universidad Pompeu Fabra. Barcelona.

En el estudio se ha construido un modelo de contratación de trabajadores altamente cualificados mediante entrevistas. Las empresas tienen productividades heterogéneas y observables, mientras que los trabajadores poseen información privada sobre sus capacidades. A un coste determinado, las empresas pueden entrevistar a los candidatos para descubrir dichas capacidades. La principal causa de desempleo ineficiente en el modelo de este estudio es la selección adversa, donde trabajadores capacitados son desestimados por las empresas debido a que éstos no han recibido previamente ofertas de trabajo de otras compañías. Se demuestra que si las diferencias de productividad entre empresas son pequeñas, entonces el emparejamiento aleatorio puede ser más eficiente que el proceso de entrevistas. Además, se proponen dos mecanismos para eliminar tales ineficiencias.



PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	6
Comunicaciones en congresos nacionales	1
Comunicaciones en congresos internacionales	22

VIII Concurso Nacional

De 21 de enero de 2010  
a 1 de febrero de 2012

1. La integración de los mercados de deuda pública europeos

Investigadora Principal: Pilar Abad Romero  
Centro de Investigación: Universidad Rey Juan Carlos. Madrid.



El primer objetivo de este proyecto es analizar si existen diferencias en la importancia relativa de los factores de riesgo locales (del propio país), regionales (Eurozona) y globales (mundial) como determinantes de la evolución de los rendimientos de la deuda pública desde la introducción del euro entre: (1) los países que se unieron a la Unión Monetaria Económica en 1999 y (2) los países de la Europa de los 15 que prefirieron mantener su propia moneda. Para ello, se utiliza una sofisticación del modelo de valoración de activos de Bekaert y Harvey (1995) que permite tratar con mercados parcialmente integrados y tres factores de riesgo. Se trata del primer estudio empírico que analiza los efectos que la Unión Monetaria Europea ha tenido en la importancia relativa de los factores de riesgo global, regional y local que dirigen los rendimientos de la deuda pública. Los resultados indican que el grado de integración con EE.UU. y Alemania difiere claramente entre los países que comparten la moneda o no. En los rendimientos de la deuda pública de los países que no se integraron en la unión monetaria tienen más influencia de factores de riesgo mundiales. Por otra parte, los rendimientos de la deuda de aquellos países que comparten el euro tienen una mayor influencia de factores de riesgo de Eurozona. No obstante, a pesar de ello, este grupo de países están sólo parcialmente integrados con el mercado alemán, ya que sus mercados todavía son segmentados y presentan diferencias en riesgo de liquidez y riesgo de impago.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	2
Comunicaciones en congresos nacionales	4
Comunicaciones en congresos internacionales	2

2. Calidad del sistema educativo, composición de la educación y crecimiento económico

Investigadora Principal: Amparo Castelló Climent  
Centro de Investigación: Universidad de Valencia.



El objetivo del proyecto es analizar si las decisiones de inversión en educación se ven afectadas por la calidad del sistema educativo y cómo la calidad puede afectar al crecimiento de las economías. En un modelo de equilibrio general en el que la inversión en educación superior (secundaria y terciaria) requiere una inversión extra de recursos privados, se obtiene que la calidad del sistema educativo puede influir en las decisiones de inversión en capital humano a través de dos vías: mayor calidad aumenta la proporción de la población que invierte en educación superior (canal extensivo). Además, una vez que los individuos deciden invertir en educación superior, cuanto mayor es la calidad, mayor es el volumen invertido por cada individuo (canal intensivo). Las implicaciones teóricas se han testado en una amplia muestra de países y los resultados muestran que los canales propuestos son cuantitativamente importantes. Por otra parte, se obtiene que la influencia de la calidad y cantidad del sistema educativo sobre las tasas de crecimiento económico dependen del nivel de desarrollo de las economías.

3. Ocultación, delegación y jerarquía de la empresa

Investigadora Principal: Susanna Esteban Tavera  
Centro de Investigación: Universidad Autónoma de Barcelona.

En este proyecto se analiza cómo la estructura jerárquica de una organización permite la ocultación de la habilidad de sus directivos mediante la delegación de sus decisiones. Si bien una estructura vertical permite la asignación de cada tarea al nivel de decisión apropiado, lo que acerca a la eficiencia, ésta también permite que los directivos utilicen la estructural vertical para delegar decisiones y así ocultar su habilidad intrínseca. Los accionistas, sin embargo, endogeneizan este comportamiento y modifican la estructura jerárquica de la empresa, aun a costa de generar ineficiencias. Se ha concluido la primera etapa del proyecto, construyendo y analizando el modelo

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	1
Comunicaciones en congresos nacionales	1
Comunicaciones en congresos internacionales	6

base. En la segunda etapa, en la que se adentra la investigación, se endogeneiza la estructura jerárquica de la empresa y se incluyen incentivos salariales.

4. Incertidumbre, selección e instituciones óptimas

**Investigador Principal:** Gino Gancia  
**Centro de Investigación:** Centre de Recerca en Economia Interna-  
cional. Barcelona.



Durante el primer año de la investigación el estudio se ha centrado en uno de los dos principales objetivos del proyecto: estudiar cómo la volatilidad macroeconómica y la calidad de la información afectan al bienestar mediante la eficacia de las instituciones políticas en la selección y motivación de los gobernantes. Los resultados de este estudio están presentados en el documento de trabajo “*The Political Cost of Reforms*”. Ahí se propone un modelo de *political economy* que demuestra cómo los períodos de alta volatilidad económica, como el actual, son especialmente propicios para la adopción de reformas. La incertidumbre, pues, hace que los resultados económicos del país dependan más del azar y menos de la acción política. En el supuesto de que los electores basen su voto en los indicadores económicos, esto desvincula la probabilidad de reelección del gobierno de los efectos negativos inmediatos de las reformas, reduciendo de esta manera su coste político. El artículo aborda asimismo la compensación óptima para que los gobiernos se centren tanto en las reformas necesarias de cara al futuro como en las políticas económicas actuales, y la oportunidad de limitar el número de reelecciones de un gobierno.

Este artículo ha sido presentado en seminarios en la Universidad de Barcelona, la Universidad Autónoma de Madrid, el IMT de Lucca (Italia), la Universidad de Helsinki (Finlandia), la Toulouse School of Economics (Francia) y en conferencias internacionales como el NBER Summer Institute (EE.UU.) y el Jambooree of the European Doctoral Program 2010 (Invited Plenary Lecture).

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	1
Comunicaciones en congresos internacionales	5

5. La información sobre el rendimiento relativo: análisis de motivación y bienestar

**Investigadora Principal:** Nagore Iriberrí  
**Centro de Investigación:** Universidad Pompeu Fabra. Barcelona.



Durante el año 2010 se han concluido los experimentos que faltaban en el proyecto de investigación que estudia el efecto de la provisión de la información sobre el rendimiento relativo tanto en el rendimiento como en el bienestar de los individuos. Estos resultados iniciales se recogen en la primera versión del artículo de investigación: “*The Provision of Relative Performance Feedback Information: An Experimental Analysis of Performance and Happiness*”. En él, se explica que la provisión de la información sobre el rendimiento relativo hace que los individuos aumenten su esfuerzo así como su producción. Además, esta información también afecta al bienestar de los individuos ya que aumenta la desigualdad en el bienestar entre aquellos individuos que producen por encima de la media y aquellos que producen por debajo de la media, en comparación a la situación en la que los individuos no conocen su rendimiento relativo.

6. Desarrollo de una herramienta de gestión para medir el impacto de los precios y las promociones de ventas en establecimientos de distribución: una aplicación en el comercio minorista de alimentación en España

**Investigadora Principal:** María del Pilar Martínez Ruiz  
**Centro de Investigación:** Facultad de Ciencias Sociales de Cuenca.



El proyecto tiene como objetivo el desarrollo de una herramienta de apoyo a la gestión comercial de los distribuidores minoristas que operan en la industria de productos de gran consumo en España. En concreto, se trataría de llevar a cabo una herramienta orientada a medir los efectos de las promociones y descuentos de precio llevadas a cabo por los distribuidores minoristas de productos de gran consumo en España, con el fin de conocer la rentabilidad real que dichas promociones y descuentos ofrecen a los distribuidores. Y ello, con

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	2
Comunicaciones en congresos nacionales	1
Comunicaciones en congresos internacionales	5

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	3
Comunicaciones en congresos nacionales	1
Comunicaciones en congresos internacionales	3



la finalidad de proporcionar una herramienta analítica de gestión que, siendo de fácil utilización por estos distribuidores, les permita obtener un mayor conocimiento sobre el éxito de sus políticas de precios y descuentos. Lo que indudablemente permitirá contribuir a mejorar las estrategias comerciales de precios y las promociones que lleven a cabo, tanto de manera operativa como de forma estratégica.

7. Instituciones del mercado de trabajo y ciclos económicos

**Investigadora Principal:** Evi Pappa  
**Centro de Investigación:** Unidad de Fundamentos de Análisis Económico, UAB.

Este proyecto estudia cómo las características del mercado de trabajo afectan los ciclos económicos para una muestra de 19 países de OCDE. El objetivo es aprovechar tanto de las variaciones de los índices de las instituciones laborales entre países como de la variación de dichos índices en el tiempo. También se miran reformas específicas del mercado laboral. El análisis revela que la cobertura sindical afecta significativamente a las estadísticas de ciclo, en particular la volatilidad del PIB. Además, se muestra que incorporando en un modelo Neo-Keynesiano (a) una decisión endógena de participación por parte de los trabajadores y (b) la presencia de desempleados de corto y largo término, se logra reproducir la evidencia, indicada por VAR estructurales, según la cual los estímulos fiscales aumentan la participación laboral, el empleo y los salarios reales. Esta es una contribución importante, dados los problemas de las teorías estándar en explicar dicha evidencia.

8. Aprendizaje, hábito de consumo y la anomalía de la prima forward del tipo de cambio

**Investigador Principal:** Jesús Ruiz Andújar  
**Centro de Investigación:** Universidad Complutense. Madrid. Departamento de Fundamentos del Análisis Económico II (Economía Cuantitativa).

El trabajo se planteó como objetivo proporcionar una explicación a

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	2
Comunicaciones en congresos nacionales	1
Comunicaciones en congresos internacionales	8

la deficiente capacidad predictiva del tipo *forward* en los mercados cambiarios (*anomalía de la prima forward*) a partir de un modelo dinámico y estocástico de equilibrio general. La hipótesis de trabajo es mostrar que el aprendizaje que los agentes realizan acerca del objetivo de política monetaria junto con la existencia de un comportamiento de hábito en el consumo son factores explicativos que revelan la existencia de esta anomalía.

Se han generado dos artículos, uno de los cuales determina de qué modo el proceso de aprendizaje acerca de la formación de expectativas que realizan los agentes sobre los objetivos de política monetaria afectan a la determinación de los tipos de cambio en los mercados internacionales usando un modelo de equilibrio general dinámico y estocástico de dos países. El otro es un colorario del primer trabajo: desde un punto de vista metodológico, se explica cómo estimar el objetivo de la política monetaria llevada a cabo por la autoridad monetaria cuando los agentes se enfrentan a un mecanismo de extracción de señales derivados de la estimación de una Regla de Taylor como aproximación a la función de reacción que hipotéticamente podría explicar el comportamiento de la Autoridad Monetaria.



PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	2
Comunicaciones en congresos nacionales	2
Comunicaciones en congresos internacionales	2

# IX Concurso Nacional

De 24 de noviembre de 2010  
a 1 de enero de 2013

## 1. Factores de desarrollo, política educativa y logros formativos en los países avanzados. Un análisis internacional en clave de excelencia y equidad en educación

**Investigador Principal:** Miguel Ángel Alegre Canosa  
**Centro de Investigación:** Universidad Autónoma de Barcelona.



La finalidad subyacente de este trabajo no es otra que la de explorar el margen de actuación que queda en manos de determinadas opciones de planificación educativa a la hora de incrementar los niveles formativos de la población, reduciendo a su vez el peso de las desigualdades sociales en la explicación de tales niveles, siempre teniendo en cuenta las limitaciones estructurales derivadas de factores contextuales exógenos al ámbito estrictamente escolar.

El estudio se llevará a cabo a través de un enfoque de comparativa internacional, a dos niveles. Por un lado, se explorará a través de técnicas estadísticas la fuerza de las relaciones explicativas propuestas en el marco de una amplia muestra de casos que incluirá el conjunto de países occidentales de la OCDE (30 países). Por otro lado, se llevarán a cabo estudios de caso a escala nacional, tomando en consideración una muestra focalizada de países (entre 4 y 6) seleccionada en función de los resultados obtenidos en la fase de estudio más extensiva.

## 2. Las prestaciones por desempleo, la reincidencia y la vuelta al empleo anterior

**Investigador Principal:** José María Arranz Muñoz  
**Centro de Investigación:** Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares.



El objetivo del proyecto es contribuir a la literatura económica de la relación entre el sistema de protección por desempleo y el proceso de salida del paro hacia la ocupación, la recurrencia y la vuelta al empleo anterior utilizando los datos de



Adjudicatarios del IX Concurso Nacional

la Muestra Continua de Vidas Laborales (MCVL) para el periodo 2004-2009. La MCVL es una base de datos administrativa que suministra información sobre la vida laboral de los individuos que tuvieron algún contacto con la Seguridad Social en cada uno de dichos años. La naturaleza de la información de la MCVL permite conocer no sólo las condiciones previas a la entrada en el desempleo de los individuos, sino además las condiciones posteriores a su salida del mismo.

## 3. La investigación y el desarrollo como determinantes diferenciados y complementarios de la innovación y la productividad

**Investigador Principal:** Andrés Barge Gil  
**Centro de Investigación:** Universidad Complutense. Madrid.



El principal objetivo del trabajo consiste en estimar el impacto diferenciado de la investigación y del desarrollo en diferentes resultados innovadores y en la productividad de las empresas, así como los determinantes de cada una de ellas y la existencia o no de complementariedades entre las mismas. En este proyecto se utilizará la información del Panel de Innovación Tecnológica (PITEC), proporcionado por el Instituto Nacional de Estadística (INE). Hasta la fecha, se dispone de información para los años 2003 a 2007, y está compuesto por una muestra viva de 11.686 empresas en el último año disponible. En particular, el PITEC proporciona información detallada de los gastos totales en I+D de la empresa, permitiendo diferenciar entre gastos en investigación y gastos en desarrollo. Esta información, muy raramente disponible, es imprescindible a la hora de plantear este proyecto de investigación.

## 4. Instituciones, ventaja comparativa y el medio ambiente

**Investigador Principal:** Fernando A. Broner Pasik  
**Centro de Investigación:** Centre de Recerca en Economia Internacional. Barcelona.



El objetivo principal del proyecto es determinar qué porción del aumento en la participación de las industrias contaminantes en el producto de los países en desarrollo puede atribuirse al





comercio internacional con países con regulación medioambiental más estricta y qué porción puede atribuirse al proceso de desarrollo económico. Para este propósito, se estudiarán los determinantes de las ventajas comparativas a través de analizar cómo las características de los países y las industrias interactúan para determinar el nivel de las exportaciones. Para esto, se testarán si los países con medidas estándar de instituciones débiles se especializan en las exportaciones de bienes cuya producción conlleva altos costos medioambientales, controlando por otros determinantes de ventajas comparativas como la abundancia de capital físico y humano.

**5. Efectos del stock de capital de las comunidades autónomas en la producción y el empleo de la economía española**

**Investigadora Principal:** Carolina Cosculluela Martínez  
**Centro de Investigación:** Universidad Rey Juan Carlos. Madrid.



El objetivo de este trabajo consiste en estimar los efectos del *stock* de capital de cada una de las comunidades autónomas, sobre el PIB y el empleo, en la economía española, a nivel desagregado por tipos de capital, utilizando la muestra de datos de *stock* de capital más reciente disponible, y en un contexto multiecuacional dinámico. El objetivo final es ofrecer una herramienta macroeconómica mediante la ordenación de los 13 tipos de inversión en capital más productivos y/o que más empleo crean en cada una de las comunidades autónomas. Este proyecto presenta una desagregación de trece tipos de *stock* de capital que se engloban en cuatro tipos principales. Por lo tanto, no sólo se estudia la repercusión de la inversión de cada uno de los trece subagregados en las comunidades autónomas, sino que se presenta el efecto que tiene una inversión en los cuatro capitales principales distribuida entre sus subagregados en función de sus pesos respectivos.

**6. Los ciclos largos de innovación, el crecimiento, y la brecha productiva entre Europa y Estados Unidos**

**Investigador Principal:** Klaus Desmet  
**Centro de Investigación:** Universidad Carlos III de Madrid.

Este proyecto tiene dos objetivos. En primer lugar, propone una teo-



ría que argumenta que el aumento de la productividad de los servicios en Estados Unidos no fue casualidad. El segundo objetivo es explorar cuantitativamente si esta teoría puede explicar la creciente brecha de productividad entre Europa y Estados Unidos. Además, como el modelo sugiere que esta diferencia desaparecerá cuando Europa complete su transformación estructural hacia una economía basada en los servicios, se pretende decir algo sobre la evolución futura de esta brecha productiva.

**7. Competencia, regulación y efectos de red en el transporte aéreo**

**Investigador Principal:** Xavier Fageda Sanjuán  
**Centro de Investigación:** Universidad de Barcelona.



El primer objetivo de este proyecto es analizar el modelo de negocio de las compañías aéreas en las rutas de baja demanda, ver cómo organizan sus redes y compiten con sus rivales. El segundo objetivo del proyecto es analizar las políticas de servicio universal diseñadas por las administraciones públicas para paliar la falta de competencia en las rutas de baja demanda y garantizar a los consumidores unos servicios con una calidad aceptable y unos precios asequibles. Se evaluarán teórica y empíricamente regulaciones como los descuentos ofrecidos a los residentes en las islas y las regulaciones de precios y frecuencias aplicadas por varios países (“price caps” y “frequency floors”). También se estudiarán las subastas del servicio universal de varios países.

**8. Desigualdad de oportunidades en Europa y España: determinantes e implicaciones en el diseño de políticas públicas**

**Investigador Principal:** Gustavo Alberto Marrero Díaz  
**Centro de Investigación:** Universidad de La Laguna. Santa Cruz de Tenerife.

Dos son los objetivos de este proyecto de investigación: en primer lugar, medir el nivel de desigualdad de oportunidades por países en Europa, y por comunidades autónomas en España. En segundo lugar, evaluar los factores que determinan dichos niveles de desigualdad de







oportunidades, distinguiendo entre factores de corto plazo (mercado laboral, nivel de educación y políticas públicas de gastos e ingresos) y factores de largo plazo (nivel de desarrollo). La relación entre desigualdad y crecimiento es fundamental a la hora de plantear políticas que redistribuyan renta y no resten eficiencia a la economía. Sin embargo, dicha relación tanto teórica como empíricamente ha resultado ser ambigua. Esta investigación propone que la variable relevante no es la desigualdad de la renta como tradicionalmente se ha considerado en la literatura sino que se ha de distinguir entre desigualdad de oportunidades y de esfuerzo.

### 9. Inmigración y productividad: el reto español

**Investigadora Principal:** Rosella Nicolini

**Centro de Investigación:** Universidad Autónoma de Barcelona.



Este proyecto estudia el papel jugado por la gran entrada de inmigrantes en España y los escasos resultados de crecimiento de la productividad del trabajo en los últimos años. El principal objetivo de este estudio es establecer en qué medida la entrada de inmigrantes no puede considerarse en sí misma la causa del empeoramiento de la productividad en España cuyo resultado se debe más a un fracaso de adaptación o de formación de los nativos a las nuevas tareas laborales.

### 10. Las raíces económicas del terrorismo doméstico

**Investigadora Principal:** Marta Reynal Querol

**Centro de Investigación:** Universidad Pompeu Fabra. Barcelona.



La investigación sobre terrorismo es extremadamente escasa, y se ha centrado exclusivamente en el terrorismo internacional (por ejemplo 11S). Sobre terrorismo doméstico (por ejemplo los ataques de ETA, IRA...), que son la mayoría de los eventos terroristas en el mundo, la investigación es aún más escasa. La finalidad de este proyecto es entender cuáles son las causas principales, en particular las causas económicas, del terrorismo doméstico, entendido como aquellos ataques terroristas per-



petrados por grupos cuyo país de origen es el mismo que el país que atacan. Pese a la importancia de estos ataques, frente a los ataques de terrorismo internacional no había ninguna base de datos que codifique estos sucesos a nivel mundial.

### 11. Futuro de la compraventa por teléfono móvil. Compradores potenciales y visión de las empresas

**Investigadora Principal:** Sonia San Martín Gutiérrez

**Centro de Investigación:** Universidad de Burgos.



El proyecto persigue analizar las posibilidades comerciales que presenta la compraventa a través del teléfono móvil, identificar el perfil de comprador potencial por teléfono móvil y poder ayudar a las empresas a anticipar el diseño de estrategias de venta por móvil dirigidas a compradores. Los resultados obtenidos permitirán proponer recomendaciones prácticas para las empresas que contemplen entrar en el negocio de venta por el móvil, de forma exclusiva o complementaria a otros canales de *marketing* y venta.

### 12. Migraciones y ayuda al desarrollo: el papel de las migraciones en la reorientación geográfica de la ayuda oficial española al desarrollo

**Investigador Principal:** Sergio Tezanos Vázquez

**Centro de Investigación:** Universidad de Cantabria. Santander.



Este proyecto pretende analizar en qué medida la reciente intensificación de los flujos migratorios recibidos por España y emitidos por los países en desarrollo (PED), ha modificado el patrón de asignación geográfica de la ayuda oficial al desarrollo (AOD) española. El estudio parte del convencimiento de que España puede incrementar la eficacia de su política de cooperación a través de la definición de un patrón de especialización geográfica verdaderamente selectivo y estratégico, que concilie los intereses migratorios españoles con el compromiso internacional de articular políticas de ayuda más eficaces.



Depósito legal:

Diseño y maquetación: Omnívoros Marketing y Comunicación

Fotomecánica:

Imprime:

[www.fundacionareces.es](http://www.fundacionareces.es)  
[www.fundacionareces.tv](http://www.fundacionareces.tv)

Calle Vitruvio, 5. 28006 Madrid. España