

ÍNDICE

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

70

XV Concurso Nacional

72

1. Producción de hidrógeno por procedimientos biológicos

72

2. Enfermedades raras y emergentes

74

3. Biología molecular de la epigenética

96

4. Nuevos materiales biocompatibles

104

5. Acuicultura

109

6. Biotecnología para la alimentación funcional

112

2. INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS SOCIALES

114

VIII Concurso Nacional

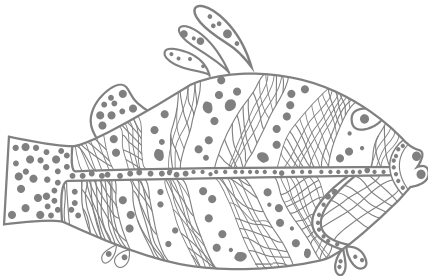
116

IX Concurso Nacional

120

X Concurso Nacional

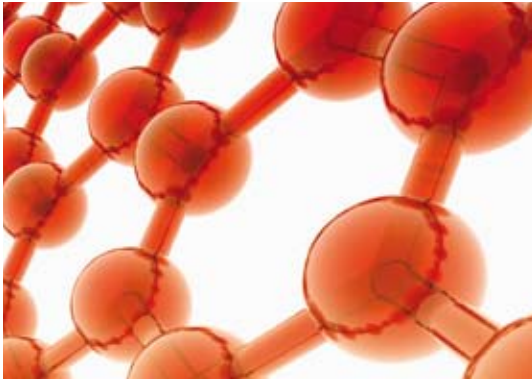
128



INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA VIDA Y DE LA MATERIA

Uno de los principales objetivos de la Fundación Ramón Areces es el fomento de la investigación científica, particularmente en aquellas áreas que presentan un especial interés por su inmediata repercusión en la salud y en el bienestar de nuestra sociedad. Por consiguiente, nuestra institución convoca cada dos años a la comunidad científica española a presentar proyectos de especial relevancia en determinadas áreas científicas que requieren una atención especial por su posible repercusión en el progreso de nuestro país y la mejora de la salud.

En el último concurso de Proyectos de Investigación en Ciencias de la Vida y de la Materia se prestó una especial atención a temas directamente relacionados con el desarrollo sostenible, tales como la producción de energía a partir del hidrógeno generado por los seres vivos, la mejora de la producción piscícola mediante el desarrollo de la acuicultura o la producción de alimentos funcionales mediante biotecnología. Como se sabe, el hidrógeno es una fuente de energía muy limpia, dado que en su combustión no produce gases de efecto invernadero. Sin embargo, su producción requiere el consumo de combustibles fósiles, a los que se hace responsables del calentamiento global por su alta producción de CO₂. Por consiguiente, la obtención de hidrógeno por procedimientos biológicos constituye una de las grandes esperanzas para conseguir un desarrollo sostenible. En este sentido, los primeros resultados de los proyectos desarrollados en el campo de la producción de hidrógeno por procedimientos biológicos son muy esperanzadores. Entre ellos destaca el descubrimiento de bacterias capaces de vivir en condiciones tan poco favorables como las aguas de Río Tinto, pero que gracias a ello constituyen un sustrato ideal para el diseño de reactores capaces de producir hidrógeno a partir de biomasa.



Por otro lado, la acuicultura está ampliamente desarrollada en nuestro país, siendo España uno de los principales países productores de peces y crustáceos criados en piscifactorías. Sin embargo, el cultivo de las especies marinas en cautividad presenta diversos problemas derivados del hacinamiento, tales como la proclividad hacia ciertas enfermedades, así como la disminución de la fecundidad. Precisamente, éstos son problemas que han sido abordados por los proyectos financiados. En este sentido, se han diseñado revolucionarios sistemas para aumentar las defensas inmunológicas de los peces en cautividad, mediante nanoesferas portadoras de inmunoestimulantes, así

como sistemas para controlar la madurez sexual de los peces o el desarrollo de bancos de esperma limpios y eficaces.

El principal objetivo de la agricultura moderna consiste en hacer compatible el aumento de la producción agrícola con la sostenibilidad de los procedimientos utilizados en el cultivo y la elaboración de los productos agrícolas destinados al consumo humano. Los proyectos financiados en este campo han abordado estos problemas desde ángulos diferentes aunque, sin duda, complementarios. Por ejemplo, para disminuir la superficie destinada a los cultivos y, por consiguiente, reducir la contaminación del subsuelo, uno de los proyectos financiados ha estudiado el gen responsable de la ramificación, con objeto de intervenir en la arquitectura de las plantas para reducir el espacio ocupado por los tallos y aumentar así el rendimiento de los tubérculos. Otros proyectos han abordado los problemas relacionados con la alimentación denominada "funcional", que trata de servir específicamente para el tratamiento de algunas enfermedades intestinales de amplia repercusión en nuestra sociedad.

En el ámbito de la biomedicina se han propuesto dos temas de enorme actualidad, uno relacionado con la investigación básica y el otro directamente relacionado con la investigación translacional clínica. El primero de ellos es el estudio de los fenómenos epigenéticos, es decir, aquellos factores que controlan la expresión génica desde centros ajenos al genoma propiamente dicho y que frecuentemente están controlados por las condiciones ambientales en las que se desarrolla el individuo. Los proyectos encuadrados dentro de este tema han abordado los mecanismos moleculares del propio fenómeno epigenético, tales como las denominadas "esponjas de mRNA", que controlan el nivel

de los mensajeros de RNA y, con ello, la expresión de determinados genes o el papel de la epigenética en el control del ciclo celular. Precisamente esto último está íntimamente relacionado con el tema de otros proyectos que relacionan la epigenética con el reloj biológico, la memoria, el autismo o el cáncer.

El segundo de los grandes temas relacionados con la biomedicina es el de las "enfermedades raras". Estas enfermedades, denominadas así por su escasa prevalencia, tienen, sin embargo, una extraordinaria importancia, puesto que en su conjunto representan un grupo de enfermedades, generalmente de carácter grave, que afectan a los recién nacidos y que en muchos casos carecen de tratamiento. Los proyectos presentados en esta sección abarcan desde el estudio de la etiología molecular de estas enfermedades hasta el diseño de nuevos tratamientos. En los trabajos en curso se están utilizando las más modernas técnicas, tales como la proteómica, genómica, transcriptómica, epigenómica, etc., a la detección de los fallos moleculares que tienen lugar en estas enfermedades. Este esfuerzo está justificado si se piensa en la complejidad que presentan estas dolencias, que unas veces están relacionadas con extensas zonas de un cromosoma, como en el caso de la enfermedad del cromosoma X frágil, o se trata de un microRNA o enzima defectuosos. En cuanto al diseño de nuevas armas terapéuticas para el tratamiento de estas enfermedades destaca el proyecto que propone un tratamiento enzimático para la porfiria o aquél que sugiere la reactivación de la telomerasa para el tratamiento del síndrome de Werner. Estos son sólo unos ejemplos de los más de veinte proyectos en curso en el área de las enfermedades raras, un tema en el que nuestra institución tiene un especial interés, dado el dolor humano que representa el padecimiento de una de estas enfermedades.

XV Concurso Nacional

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

1. PRODUCCIÓN DE HIDRÓGENO POR
PROCEDIMIENTOS BIOLÓGICOS

PRODUCCIÓN DE H₂ 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.



Las pilas de combustible microbianas son dispositivos electroquímicos que se valen del metabolismo de los microorganismos para convertir energía química en energía eléctrica. Partiendo de muestras de Río Tinto se aislaron e identificaron diferentes cepas de *Acidiphilium sp.* y de *Acidithiobacillus ferrooxidans*. El fin es emplear *Acidiphilium sp.* como ánodo de la pila y *Acidithiobacillus ferrooxidans* en el cátodo de la misma prescindiendo además de las membranas de separación entre los compartimentos de la pila. El objetivo último es la generación de corriente eléctrica por estos microorganismos, para lo que se realizó el seguimiento de la oxidación electrocatalítica de materia orgánica llevada a cabo por *Acidiphilium sp* con las técnicas de voltamperometría cíclica y cromoamperometría. De las diferentes cepas de bacterias de *Acidiphilium* con las que se trabajó, sólo pudo detectarse una elevada intensidad de corriente con la cepa 3.2Sup5. Esto hace pensar que puede ser que *Acidiphilium 3.2Sup5* tenga un mecanismo diferente al de las otras cepas que permita ceder los electrones directamente a la tela de carbono. A la vista de los resultados obtenidos tras el estudio electroquímico se sugiere que la actividad electrogénica de *Acidiphilium 3.2Sup5*



PRODUCCIÓN
CIENTÍFICA

Artículos generados
en Revistas 2

viene dada por los citocromos de membrana. El rendimiento del ánodo se ve mejorado en los casos en los que la bacteria se había desarrollado anteriormente en medios de cultivo ricos en hierro, y cuando se aplicaba un potencial constante óptimo en el electrodo durante el crecimiento. Las intensidades de corriente registradas empleando *Acidiphilium 3.2Sup5* como biocatalizador del ánodo en una pila de combustible completa, con disposición en H, indican que el diseño debe ser mejorado, puesto que los valores obtenidos son muy bajos.

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
(INBIOTEC).

La producción de hidrógeno por la bacteria *Rhodobacter capsulatus* se debe a la acción de la enzima nitrogenasa, enzima altamente regulada debido a su gran consumo energético. La principal función de dicha enzima es la



fijación de nitrógeno molecular ante la ausencia de otra fuente de nitrógeno, por lo que la presencia de amonio inhibe totalmente su expresión y su actividad. La fijación de nitrógeno conlleva la liberación de hidrógeno como un producto secundario de la reacción. Para aumentar la producción de hidrógeno se están construyendo mutantes con

los mecanismos reguladores de la nitrogenasa alterados. Concretamente se dispone del regulador transcripcional *nifA2* clonado en un vector bajo la acción de un promotor inducible, para evitar la regulación por amonio. Dicho gen se está mutando a su vez para evitar su regulación postraduccional. Asimismo se han obtenido en la bacteria *E. coli* las construcciones necesarias para la delección de los genes *amtB*, que codifica un transportador de amonio, principal responsable de la regulación negativa de la nitrogenasa; *hupABC*, que codifican respectivamente las subunidades menor y mayor de la hidrogenasa asimilativa y un citocromo acoplado a la hidrogenasa, causantes del consumo de parte del hidrógeno liberado; *draT*, que codifica un regulador postraduccional que inhibe la actividad de la propia nitrogenasa, y los genes *cbbLS* y *cbbM*, que codifican respectivamente los componentes de las formas I y II de la enzima *RubisCO*, enzima clave de la vía de las pentosas fosfato (o de Calvin-Benson-Bassham) y cuya eliminación hace que la bacteria tienda a disipar el poder reductor acumulado activando otras rutas, incluyendo la producción de hidrógeno. Al mismo tiempo se están poniendo a punto las condiciones para la detección y cuantificación del hidrógeno producido, así como las técnicas para la determinación de la expresión de los genes en estudio.



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 regula la activación del piroptosoma (inflammasoma formado en torno a pirina), y así participa en la generación de la IL-1β. Las mutaciones A230T y E250Q de PSTPIP1 que causan la enfermedad autoinflamatoria



conocida como PAPA se encuentran en el dominio F-BAR y bloquean la interacción con la fosfatasa de tirosinas PTP-PEST, lo que conduce a un aumento en la fosforilación de PSTPIP1. En la actualidad se desconoce qué papel desempeña la fosforilación en tirosinas en la regulación de la función 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 comprobado que PSTPIP1 se expresa y se fosforila en tirosina en linfocitos T y monocitos y se ha estudiado la interacción de PSTPIP1 con PTP-PEST y Lyp, dado que es una fosfatasa de tirosinas de la misma subfamilia que PTP-PEST y presenta un polimorfismo asociado a varias enfermedades autoinmunes, tales como lupus, artritis o diabetes tipo I en enfermedades autoinmunes. En este sentido se ha caracterizado la interacción de Lyp con PSTPIP1 y se ha analizado la posible colaboración de estas proteínas en los linfocitos T. Así, se ha observado que Lyp y PSTPIP1 forman un complejo estable en linfocitos T y monocitos y aunque actúan como reguladores negativos del TCR, su interacción no parece necesaria para regular la inducción de la IL-2. Además, se han generado diversos mutantes de PSTPIP1 asociados con el PAPA para determinar su interacción con Lyp y PTP-PEST y se ha iniciado una colaboración para obtener la estructura de PSTPIP1 mediante difracción de rayos X.

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 tipo 1 (DM1) es una enfermedad genética originada por una expansión del trinucleótido CTG en una región no codificante del gen *DMPK*. Se ha visto que las proteínas humanas *Muscleblind-like* (MBNL) se unen de forma aberrante a estos transcritos, originando falta de función

de MBNL. Además, distintas observaciones sugieren que también la expresión de distintos miRNAs está alterada en pacientes. En este proyecto se plantean tres objetivos principales: describir las alteraciones a nivel de

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	1
Comunicaciones en congresos nacionales	1

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	2
Comunicaciones en congresos internacionales	1

miRNAs, investigar sus orígenes y determinar sus consecuencias. Previamente se describe un modelo de DM1 en *Drosophila* en el que exclusivamente se expresan expansiones CTG no codificantes. Mediante secuenciación masiva se han detectado 19 microRNAs con expresión disminuida y uno con expresión aumentada en moscas modelo. Estos datos indican que las expansiones CTG son suficientes, independientemente de *DMPK*, para provocar alteraciones en la expresión de miRNAs definidos. Además se ha encontrado que dos *clusters* génicos infraexpresan todos sus miRNAs, una observación que se ha podido confirmar mediante PCR en tiempo real, sugiriendo un control a nivel de la transcripción y/o estabilidad de sus transcritos. En este proyecto se propone también estudiar si estas alteraciones a nivel de músculo provocan cambios en miRNAs circulantes en el suero de ratones modelo de DM1 para su valoración como potenciales biomarcadores de la enfermedad. Para dos microRNAs la falta de función de *Muscleblind* reproduce una disminución en su expresión que mimetiza la que provocan las expansiones, lo cual sugiere que el secuestro de *Muscleblind* podría ser su causa. Por otro lado, tres miRNAs conservados en humanos se han detectado igualmente infraexpresados en biopsias musculares de pacientes mientras que sus dianas predichas se detectan aumentadas en datos de expresión de micromatrices. Estos resultados sugieren que los mecanismos de represión de miRNAs específicos por las expansiones CTG están conservados entre *Drosophila* y humanos.



ESTUDIO GENÉTICO-MOLECULAR DE HIPOACUSIAS DE HERENCIA AUTOSÓMICA RECESIVA, LIGADA AL CROMOSOMA X Y MATERNO-MITOCONDRIAL

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



Se ha identificado dos nuevos genes de hipoacusias no sindrómicas en humanos, *SMPX* y *OTOG*. La hipoacusia ligada al X de tipo DFN6 comienza a manifestarse con intensidad moderada en los varones hacia los cinco años de edad, y progresa rápidamente hasta volverse severo-profunda. El análisis de ligamiento de una familia española con numerosos afectados permitió establecer un intervalo crítico en la región Xp22 donde debía re-

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	4
Comunicaciones en congresos nacionales	2
Comunicaciones en congresos internacionales	7



sidir el gen responsable. Tras descartar numerosos genes candidatos de dicha región mediante métodos tradicionales, se recurrió a las tecnologías de secuenciación masiva. En colaboración con el equipo del doctor I. Kurth (Universidad de Jena, Alemania), se identificaron sendas mutaciones en el mismo gen en una familia alemana con hipoacusia, y en la familia española en estudio. Se trata del gen *SMPX*, que codifica una proteína de pequeño tamaño, originalmente identificada en tejido muscular. Los estudios preliminares sugieren que esta proteína desempeñaría un papel importante en la protección del epitelio sensorial del oído frente al *stress* mecánico derivado de la transmisión de la señal auditiva. Por otra parte, se ha proseguido con el cribado de genes candidatos en individuos con hipoacusias autosómicas recesivas. En una familia con hipoacusia moderada se ha encontrado heterocigosis compuesta para dos mutaciones patogénicas en el gen de la otogelina (*OTOG*), una proteína componente de la membrana tectoria del oído interno. Se ha establecido colaboración con la Dra. H. Kremer (Universidad de Nimega, Holanda) para la publicación conjunta de los resultados de ambos laboratorios. En paralelo se ha proseguido con el cribado de más de 40 genes de hipoacusias ya conocidos, lo que ha permitido describir más de 60 nuevas mutaciones. Como consecuencia, se va determinando la prevalencia de los distintos subtipos etiológicos de hipoacusia. Se ha continuado también con los experimentos para generar un modelo murino *knock in* para una mutación en el gen de la otoferlina.

ESTUDIO DE LA POSIBLE INMUNOMODULACIÓN PRODUCIDA POR LOS ANTÍGENOS LARVIARIOS DE ANISAKIS SIMPLEX

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

El conocimiento de los mecanismos mediante los cuales los parásitos manipulan las respuestas inmunológicas es un tema de especial interés debido a su aplicación directa para la mejora no sólo de las estrategias antihelmínticas sino también para el desarrollo de nuevas terapias antiinflamatorias. Por ello

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	1
Comunicaciones en congresos internacionales	1

se propuso investigar las propiedades inmunomoduladoras de los productos larvarios de *Anisakis simplex*. Se utilizó el antígeno total larvario de *A. simplex*. Se aislaron células dendríticas a partir de médula ósea de ratones C57BL/6.



La activación celular se determinó mediante la evaluación de marcadores de membrana (MHC-I y MHC-II) y la expresión de moléculas coestimuladoras (CD80 y CD86). Las células dendríticas derivadas de médula ósea se cultivaron en presencia de GM-CSF y se recogieron tras seis o nueve días de cultivo, se sembraron en placas y se estimularon con el antígeno total larvario. Los agonistas de los receptores TLR-4 y TLR-9 (LPS y CPG DNA) se añadieron asimismo a los pocillos en presencia del extracto larvario de *A. simplex*. Previamente a la tinción con los anticuerpos las células se incubaron con un anticuerpo anti-Fcγ III/II. Posteriormente se adicionaron los anticuerpos específicos de los marcadores de superficie. La expresión de los marcadores de activación se vio incrementada en las células dendríticas derivadas de médula ósea CD11c+ en presencia del antígeno total larvario de *A. simplex*, observándose el máximo aumento en la expresión de las moléculas coestimuladoras CD80 y CD86. El estímulo inflamatorio provocado por el extracto larvario de *A. simplex* se vio incrementado por la administración de los TLR-agonistas, LPS y CPG DNA. Este estudio preliminar demuestra el posible efecto inmunomodulador de los antígenos de *A. simplex*, cuyos efectos son necesarios investigar sobre la expresión de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias (IL-10 e IL-12(p40)).

ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1. 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.



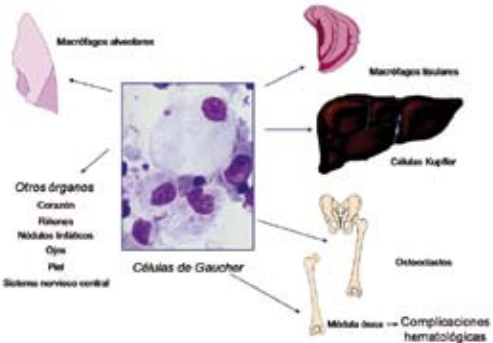
La enfermedad de Gaucher (EG) es un trastorno autosómico recesivo, consecuencia del déficit de la enzima glucocerebrosidasa (GBA1), lo que le hace incapaz de degradar el lípido glucosilceramida (GlcCer) y éste se acumula en los macrófagos causando las anomalías observadas en la EG. Esta acumulación es el resultado del balance entre su síntesis, catalizada por la glucosilceramida sintasa (GCS o UGCG), por un lado, y su catabolismo, catalizado por el

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	8
Comunicaciones en congresos nacionales	5
Comunicaciones en congresos internacionales	7

gen *GBA1*, por otro. Poliformismos en el gen *GCS*, podrían explicar, en parte, la gran diversidad fenotípica observada en la EG. Un objetivo del proyecto es estudiar la funcionalidad de diferentes polimorfismos del *GCS* asociados a la alteración de los niveles plasmáticos de glucosilceramida, encontrados en enfermos de Gaucher españoles. Se han diseñado y construido los haplotipos correspondientes a dos variantes polimórficas [g.(-222)ins10-pb localizada en la región promotora y el cambio g.148a>g en el intrón 1]. Resultados preliminares del análisis de la actividad luciferasa en dos tipos celulares, HepG2 y COS-7, muestran un ligero aumento de la misma para el haplotipo que contiene la inserción de 10 pb y un descenso del 25% en la variante 148G con respecto al haplotipo silvestre. Por otro lado, se están evaluando las modificaciones observadas en OC 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, con el fin de relacionar los hallazgos observados *in vitro* con las características clínicas y con la respuesta terapéutica de los pacientes. La transformación de monocitos de sangre periférica a OC se realizó utilizando Factor Estimulador de Formación de Colonias de Macrófago (M-CSF) y Ligando Receptor del Activador del Factor Nuclear Kappa-B (RANKL). La evolución de la transformación se analizó utilizando como marcador específico de OC la actividad fosfatasa ácida tartrato resistente (TRAP). De un total de nueve pacientes analizados tan solo se ha conseguido la transformación a OC en tres de ellos, a pesar de utilizar en todos los mismos lotes de medio de cultivo y suero fetal bovino y con el mismo M-CSF y RANKL, por lo que la variabilidad no parece ser debida a los reactivos sino más bien a la complejidad de la transformación misma y al sujeto en estudio. Al comparar con las células control cultivadas solo en presencia de MCSF y RANKL pero sin fármacos (M+R+0), el tratamiento con Miglustat a concentración 5 μM prácticamente no disminuye el número OC generados mientras que a 7,5 y 10 μM disminuye sensiblemente el número OC generados en la misma magnitud a ambas concentraciones. El tratamiento con Velaglucerasa entre 0,1 y 1 U/mL reduce el número OC generados, prácticamente en igual magnitud independientemente de la concentración de la Vela. Cuando las células se expusieron a Cerezyme entre 0,1 y 0,5 U/mL, se originó un número de OC tan solo ligeramente inferior a sin tratamiento. Sin embargo, a 1 U/mL aumentó el número de OC frente al control sin tratamiento. Estos resultados son válidos para

Manifestaciones clínicas en EG



este paciente en particular; lo previsible es que varíen de un paciente a otro dado que la respuesta a los distintos tratamientos no tiene porqué ser igual en todos los sujetos. Asimismo, de los cinco pacientes que han llegado a transformación final en los dos años de estudio, en tres de los casos la concentración de Miglustat no afectaba al número de osteoclastos generados, sin embargo en los otros dos sí lo hacía. Actualmente se están comparando los resultados obtenidos para los mismos con la clínica que presentan para ver si existe correlación entre ellos.

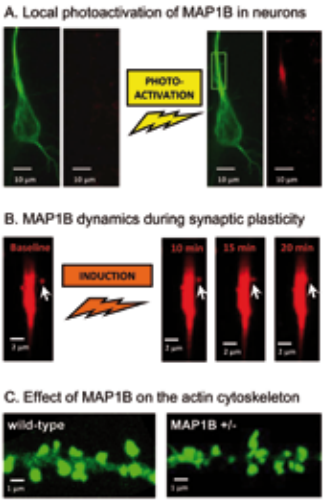
BASES MOLECULARES Y CELULARES DEL RETRASO MENTAL ASOCIADO AL SÍNDROME “X FRÁGIL”

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



El síndrome “X Frágil” (SXF) es una forma de retraso mental hereditario, que también está asociado a problemas de atención, hiperactividad y conductas autistas. En este proyecto se propuso estudiar MAP1B (*microtubule-associated protein 1B*) como un posible candidato para explicar las alteraciones sinápticas y cognitivas del SXF. Esta hipótesis se basa en que los niveles de MAP1B están alterados drásticamente en pacientes de SXF. Durante este proyecto se ha estudiado las consecuencias funcionales de la alteración en los niveles de MAP1B en las sinapsis. Utilizando técnicas de electrofisiología, se ha podido comprobar que esta proteína es un mediador fundamental en una forma de plasticidad sináptica conocida como “depresión a largo plazo” (*long-term depression* o LTD). Además, se ha identificado el mecanismo molecular por el cual MAP1B contribuye a la plasticidad sináptica. En concreto, por medio de experimentos de microscopía de fluorescencia confocal, se ha determinado que MAP1B es necesario para la eliminación de receptores de neurotransmisor que ocurre durante la plasticidad sináptica. En otra serie de estudios de microscopía de fluorescencia, se ha observado que MAP1B no es una proteína que

permanezca estáticamente unida al citoesqueleto de las neuronas, sino que se disocia de los microtúbulos en respuesta a la actividad sináptica. Estos experimentos indican que MAP1B es un regulador dinámico de la función sináptica, cuya redistribución en distintos compartimentos subcelulares puede ser importante para la plasticidad sináptica. En resumen, este proyecto ha permitido esclarecer los mecanismos moleculares asociados a una enfermedad mental como es el síndrome “X Frágil”.



PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	3
Comunicaciones en congresos internacionales	4

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 síndromes neuromusculares y carecen por el momento de tratamientos efectivos. Aunque dichas disfunciones se suelen atribuir al fallo en la producción energética, otras funciones de este proceso, entre ellas la generación de ROS, juegan un papel importante. El exceso de ROS, producido en muchos defectos OXPHOS, es dañino para el DNA mitocondrial (mtDNA) y para los complejos respiratorios, pudiendo inducir incluso muerte celular por apoptosis. Como posible terapia génica se propone la expresión en mamíferos de enzimas sustitutivos presentes en otras especies (xenoexpresión). Se ha demostrado previamente que uno de estos enzimas, la oxidasa monopeptídica AOX, permite transferir electrones de la ubiquinona al oxígeno, rescatando parcialmente mutantes del complejo III (CIII) y CIV y regulando la producción de ROS en células con defectos mitocondriales. Se han generado ratones transgénicos que expresan AOX y se pretende caracterizarlos y comprobar si esta proteína es capaz de revertir la letalidad embrionaria y los defectos funcionales en modelos de ratón que carecen de complejo IV. Se han obtenido colonias estables de animales AOX y AOX-Cre. La caracterización de éstos últimos ha permitido demostrar la expresión de AOX tanto a nivel de RNA como de proteína en diferentes tejidos (corazón, hígado, cerebro y músculo) sin efectos tóxicos o negativos para los animales. También se ha demostrado que la expresión de AOX en células derivadas de ratones AOX-Cre confiere resistencia al compuesto azida sódica, por lo que se puede concluir que en nuestro modelo de ratón, la proteína AOX se expresa, se dirige a la mitocondria y mantiene su funcionalidad. Para ensayar su potencial terapéutico se está llevando a cabo cruces de los ratones AOX-Cre con animales que carecen del complejo IV (Cox 10 *-/-* y Cox 15 *-/-*) tanto de forma ubiquitaria como específica de músculo y que presentan una severa miopatía.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	6
Comunicaciones en congresos internacionales	1

TERAPIAS ALTERNATIVAS PARA ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS

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



El objetivo principal de este proyecto consiste en investigar terapias alternativas para el tratamiento de ciertas enfermedades metabólicas hereditarias cuyo pronóstico es grave y el tratamiento actual no consigue corregir los daños clínicos y metabólicos producidos por el defecto genético.

Para ello las aproximaciones experimentales

se enmarcan en dos líneas de investigación terapéutica complementarias:
- Terapia enzimática para jarabe de arce y homocistinuria con el fin de eliminar los metabolitos tóxicos causantes del daño clínico: leucina y homocisteína respectivamente, empleando moléculas modificadas químicamente que metabolicen el exceso de estos compuestos.

- Terapia individualizada con chaperonas farmacológicas para aquellas enfermedades causadas por mutaciones que alteran el correcto plegamiento de la proteína como son: aciduria metilmalónica tipo *cbIB* y los desórdenes congénitos de la glicosilación (CDG) que potencialmente pueden ser rescatadas mediante el empleo de distintos tipos de moduladores moleculares.

Los resultados obtenidos hasta el momento son los siguientes:

En la aproximación de la terapia enzimática se está realizando un *screening* para seleccionar las moléculas con las propiedades biológicas y físico-químicas que permitan metabolizar el metabolito tóxico en cada enfermedad estudiada.

El desarrollo de la terapia con chaperonas moleculares se está realizando paralelamente en 2 enfermedades:

La búsqueda de potenciales chaperonas farmacológicas que provoquen una actividad estabilizante de la adenosilcobalamina transferasa (ATR) responsable de la aciduria metilmalónica tipo *cbIB*, se inició tras la puesta a punto del sistema de expresión, purificación y caracterización de la proteína ATR: así se obtuvo proteína en cantidades suficientes que está siendo ensayada en la librería comercial de compuestos MyriaScreen Diversity Collection (Sigma-Aldrich).



PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

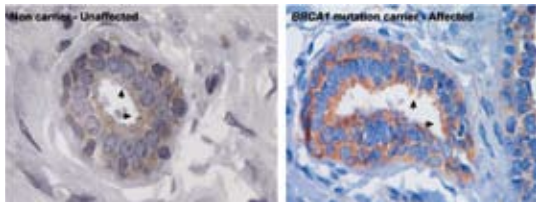
Artículos generados en Revistas	3
Comunicaciones en congresos internacionales	1

La segunda enfermedad candidata en esta aproximación es la que engloba los CDG. Se ha optimizado el sistema de expresión y purificación para obtener la cantidad de proteína fosfomanomutasa 2, PMM2, pura necesaria para iniciar el *screening* con una batería de chaperonas moleculares empleando la librería MyriaScreen Diversity Collection. Paralelamente se está realizando un extensivo estudio de mutaciones en el gen PMM2 causantes de enfermedad con el fin de caracterizar estas mutaciones encontradas en pacientes que potencialmente puedan responder a una terapia con chaperones farmacológicos.

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.

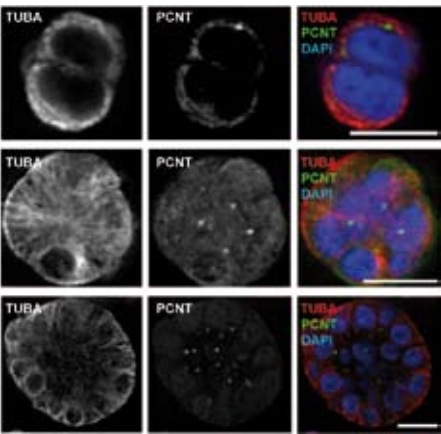
La vía de señalización molecular involucrada en la anemia de Fanconi (FA) y el cáncer de mama (BRCA) participa en múltiples procesos biológicos.



Genes de baja, media o alta penetrancia de cáncer de mama y 15 genes responsables de FA (FANCs) o

grupos de complementación codifican para proteínas de esta vía, y tres son comunes entre BRCA y FA. Además, modificadores de mutaciones de la penetrancia de mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2* son también componentes de la misma vía. Entre los procesos aún poco caracterizados y relacionados con *BRCA1* se encuentra la correcta diferenciación epitelial. A través de una aproximación integrativa de datos de genómica funcional en combinación con estudios experimentales, se ha identificado un modificador del riesgo de cáncer de mama en mujeres portadoras de mutaciones de *BRCA1*

(publicación en la revista *PLoS Biology*, noviembre 2011). Este trabajo incluye la descripción del mecanismo molecular que se ve alterado en el tipo de tumores que con mayor frecuencia se da en dichas portadoras. Por otro lado, se ha analizado mutacionalmente el reciente gen Fanconi *SLX4* (*FANCP*) en familias de



PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	4
Comunicaciones en congresos internacionales	2

cáncer de mama sin mutaciones en *BRCA1/2* (i.e. *BRCAx*); los resultados de este estudio se hallan en revisión para publicación.

IMPPLICACIÓN DE LOS ONCOGENES RAS EN EL DESARROLLO DE LOS SÍNDROMES COSTELLO Y NOONAN

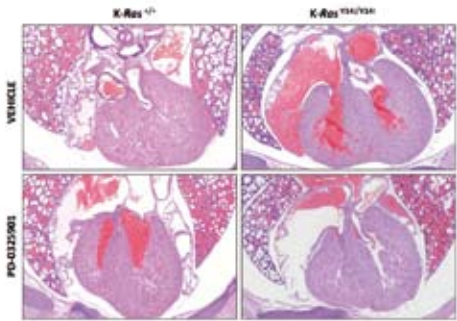
Investigadora Principal: Carmen Guerra González
Centro de Investigación: Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). Madrid.



Los ratones *knock-in* K-RasV14I recapitulan gran parte de las alteraciones asociadas al síndrome Noonan: retraso de crecimiento, dismorfia craneo-facial, cardiopatías y desarrollo de leucemias. Los ratones heterocigotos tanto en fondos B6:129 o 129 son viables. Sin embargo, es letal a partir de la quinta generación en fondo B6. Por

último, los ratones homocigotos presentan una elevada letalidad perinatal en cualquiera de los fondos. El modelo Noonan desarrolla un desorden mieloproliferativo, similar a la leucemia juvenil mielomonocítica (JMML), caracterizado por anemia, leucocitosis, esplenomegalia, hematopoyesis extramedular en bazo e infiltraciones perivasculares en diversos órganos como pulmón, hígado y riñón. Estas alteraciones se observan a los 4 meses de edad y dan lugar a letalidad a partir de los 6 meses de edad. Por citometría de flujo se ha determinado expansión de la serie mieloide (Gr1+/CD11b+) en bazo, médula ósea y en sangre. Las células de la médula ósea presentan hipersensibilidad a las citoquinas GM-CSF e IL3 (característica de JMML), dando lugar a un mayor número de colonias en medio metilcelulosa en presencia de concentraciones crecientes de estas citoquinas. Los precursores de la médula ósea presentan también crecimiento de colonias independiente de las citoquinas. Además, la médula ósea está enriquecida en células madre hematopoyéticas: Lin-, Sca1+, c-Kit+ (LSK).

La mutación V14I es una mutación activante de la proteína K-Ras que da lugar a una activación constitutiva de la ruta de RAF-MEK-ERK. Se está llevando a cabo tratamiento de estos ratones con el inhibidor específico de MEK (PD-0325901) para ver si es posible evitar o disminuir estas alteraciones (tratamiento prenatal) o paliar las alteraciones o evitar desarrollo de



PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Comunicaciones en congresos nacionales	3
Comunicaciones en congresos internacionales	2

JMML (tratamiento postnatal). Resultados preliminares muestran que el tratamiento prenatal de hembras gestantes desde día embrionario E7.5, rescata la letalidad embrionaria de ratones homocigotos y normaliza el tamaño y función cardiacos (estudios realizados a día 10 postnatal).

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.

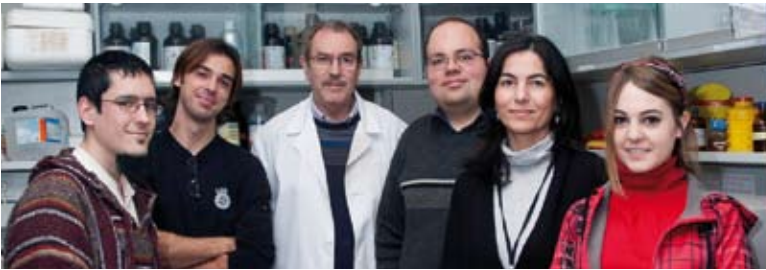


La leishmaniosis es una enfermedad endémica provocada por protozoos del género *Leishmania* que afecta a 15 millones de personas, con 2 millones de nuevos casos al año, en 88 países de las zonas tropicales y templadas (el 90% de ellos en vías de desarrollo) constituyendo, debido a sus síntomas generales, un obstáculo importante

para la realización de proyectos de desarrollo. Debido a su recrudecimiento en los últimos años ha sido declarada como enfermedad emergente por la Organización Mundial de la Salud. En Europa es endémica y ha tenido un incremento importante en los últimos años, fundamentalmente en personas inmunodeprimidas. En España el huésped intermediario es el perro con unos porcentajes de infestación que varían entre el 10 y el 25 por ciento, con zonas de incidencia más elevada, hasta un 34%. Además, la enfermedad canina es muy similar a la leishmaniosis visceral humana. El laboratorio de Parasitología Molecular del Centro de Investigaciones Biológicas del CSIC ha desarrollado una vacuna recombinante basada en el gen de una proteína del parásito responsable de la infección en Europa, *L. infantum*, que se ha mostrado efectiva en un 70% frente a la infección experimental en el perro. Los experimentos de protección con la vacuna han permitido detectar la activación de una respuesta celular de tipo Th1 en los animales protegidos frente la infección. Esta activación se ha detectado midiendo los niveles de IL-12 e IFN-g en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) mediante ensayos de PCR cuantitativa en tiempo real. Además, se ha confirmado dicha respuesta mediante ensayos de linfoproliferación de células CD4+ de PBMC y midiendo nuevamente la producción de las citoquinas IL-12 e IFN-g con unos niveles de 100 y 1500 pg/ml respectivamente frente a antígeno crudo de *L. infantum* y entre 100 y 450 pg/ml frente al antígeno protector LACK purificado, mientras que en muestras de perros

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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



infectados pero no vacunados está en torno a 10-25 pg/ml y 2-4 pg/ml. Asimismo, se está procediendo al análisis de las poblaciones responsables de la respuesta protectora en los órganos diana del parásito, fundamentalmente el ganglio linfático, mediante inmunofluorescencia con anticuerpos específicos. El uso de micromatrices está permitiendo detectar los genes que se sobre-expresan en las células activadas. Así, se ha comprobado que IL12p40 está sobre-expresada, lo que confirma la activación de la respuesta Th1. El análisis de estos genes permitirá obtener nuevas formulaciones de vacuna más efectivas frente a la infección.

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. Durante la ejecución del proyecto se ha podido obtener los siguientes resultados: por un lado se ha visto que la huntingtina y la sinucleína

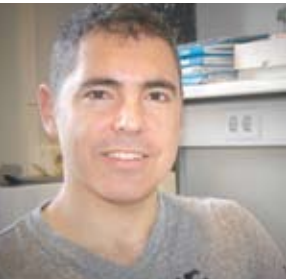
PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

forman microagregados filamentosos independientes. Esto sugiere que la co-localización de ambas proteínas en los CIs es debida a la coalescencia de filamentos independientes. Por otro lado, se han generado ratones huntingtonianos en fondo genético carente de a-syn. Estos ratones presentaban un fenotipo atenuado en las primeras etapas de la sintomatología, demostrando así que la a-syn es un modificador *in vivo* de la toxicidad inducida por la huntingtina mutada.

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.

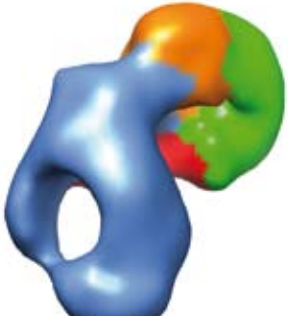


La reciente asociación del complemento con un gran número de enfermedades raras ha disparado el interés por entender los mecanismos moleculares implicados en la activación y regulación del sistema del complemento. En este proyecto se propone combinar estudios genéticos, bioquímicos y estructurales para resolver los mecanis-

mos que regulan la activación del complemento, y su papel en estas enfermedades.

Hasta la fecha se han cumplido los siguientes objetivos:

- (a) Se ha caracterizado una nueva mutación descubierta en pacientes españoles asociada a la enfermedad por depósito denso (DDD) (Martínez-Barricarte *et al.* 2010). Este trabajo ha permitido identificar las causas moleculares de esta enfermedad, y además ha proporcionado información sobre los mecanismos de regulación del complemento.
- (b) Se ha realizado una labor de recopilación de la mayor parte de las mutaciones descritas en complemento y un análisis de las bases estructurales que explican su asociación con la enfermedad.
- (c) Se ha determinado la estructura de la proteína del complemento C8, implicada en la formación del “complejo de ataque a la membrana” en las fases finales de activación del complemento.
- (d) El complemento está implicado en la eliminación de microbios y dispara la inflamación como parte de la respuesta de la inmunidad innata. Tras esta actividad inicial efectora el complemento cambia a una actividad regeneradora que modula y disminuye la inflamación así como activa la eliminación de restos



PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

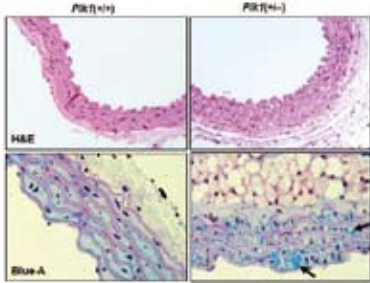
celulares y de bacterias. Las bases estructurales y moleculares que regulan el paso de una fase efectora a una regenerativa en el complemento son poco conocidas. Se ha avanzado en el conocimiento de estos procesos, mediante la resolución de la estructura de la proteína iC3b, un producto de proteólisis de la proteína de complemento C3b.

BASE GENÉTICA Y CELULAR DEL SÍNDROME DE MICRODELECIÓN 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.

El estudio se centra en el análisis de la quinasa Plk1 en el desarrollo del sistema nervioso y en la regulación de la división asimétrica en progenitores neuronales. Plk1 es una quinasa con funciones esenciales en la progresión del ciclo celular e interviene en la regulación de la función centrosomal, en la dinámica del huso mitótico y segregación cromosomal y durante citoquinesis.

El gen Plk1 está localizado en una región pericentromérica que sufre una delección recurrente en el cromosoma 16 (16p11.2-p12.2). Esta delección está asociada a un síndrome de retraso mental, alteraciones craneofaciales y problemas cardiovasculares en niños. Se han desarrollado ratones modificados genéticamente que portan una mutación que inactiva la quinasa



Plk1. En estos meses iniciales del proyecto se ha observado que los ratones heterocigotos Plk1(+/-) desarrollan diversos problemas cardiovasculares así como alteraciones craneofaciales y de conducta. El análisis patológico de estos animales muestra un defecto en la elasticidad de las paredes de las arterias que pueden provocar hipertensión y un síndrome de hipertrofia cardiaca. Se han realizado microarrays de expresión en las arterias de animales mutantes y se ha observado que las rutas moleculares que controlan el esqueleto de actomiosina son parcialmente deficientes en estos ratones. Actualmente se está analizando el papel de diversas GTPasas que controlan este proceso. Asimismo, se ha observado que los ratones Plk1(+/-) muestran problemas en el desarrollo del cerebro y alcanzan volúmenes cerebrales significativamente mayores que los controles.

Tras aislar neuroblastos de estos animales, se ha observado que la división celular en estos progenitores es normal y tienen una capacidad de diferenciación normal. Sin embargo, estas células progenitoras parecen presentar

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	17
Comunicaciones en congresos nacionales	14
Comunicaciones en congresos internacionales	13

un defecto en los niveles de división asimétrica, por lo que las células progenitoras generan una nueva célula progenitora y otra más diferenciada. Se está analizando actualmente los marcadores de asimetría en estos neuroblastos y cómo Plk1 puede controlar su localización subcelular.

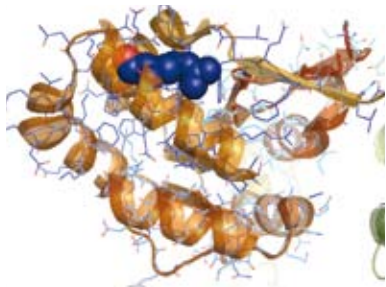
BASES MOLECULARES DE LA PORFIRIA ERITROPOYÉTICA CONGÉNITA. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LA UROPORFIRINÓGENO III SINTASA IN VIVO

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



Se denomina genéricamente porfiria al conjunto de patologías que se producen por una deficiente actividad en alguno de los enzimas de la biosíntesis del grupo hemo. Normalmente, la pérdida de actividad se produce por mutaciones en la secuencia de aminoácidos y la clase de porfiria depende del enzima específico que porta la muta-

ción. En particular, la porfiria eritropoyética congénita (CEP) se produce por un mal funcionamiento en la uroporfirinógeno III sintasa (UROIIIIS). A pesar de que CEP es una enfermedad muy rara (hay descritos menos de cien casos en la Península Ibérica), los síntomas que padecen los enfermos son muy pronunciados. Estudios anteriores en el laboratorio han revelado que un buen número de mutaciones patogénicas (hay más de 25 mutaciones descritas) desestabilizan la conformación nativa de la proteína *in vitro*. El metabolito que se une al enzima es altamente inestable y, en ausencia del enzima o cuando éste funciona incorrectamente, el precursor se degrada espontáneamente hacia subproductos de difícil catabólisis que tienden a acumularse en el organismo. Por tanto, en los pacientes de CEP (aquellos en los que la UROIIIIS resulta deficiente) se producen grandes cantidades de uroporfirinógeno I que se acumulan en bolsas bajo los ojos y deforman las extremidades. La inhibición del enzima precedente en la ruta (la porfobilinógeno deaminasa) implicaría la reducción de la cantidad de preuroporfirinógeno y por tanto una mejora de las condiciones de vida de los pacientes de CEP. En el laboratorio se están utilizando métodos computacionales para el diseño de inhibidores de la porfobilinógeno deaminasa (el enzima



PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

precedente en la ruta metabólica) con el fin de evitar la acumulación de subproductos de biosíntesis, responsables de numerosos síntomas en los pacientes de CEP.

DESARROLLO DE UNA VACUNA CONTRA FASCIOLA HEPÁTICA 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.



La fasciolosis humana se considera actualmente una enfermedad emergente a nivel mundial, en España es incluida en el listado de enfermedades raras ya que solo existen casos esporádicos. Numerosos esfuerzos se han realizado para identificar moléculas que sirvan como base en el desarrollo de una vacuna efectiva contra esta parasitosis. El desconocimiento de su genoma y la falta de caracterización de su respuesta inmune integral han sido grandes limitantes hasta el momento. El inicio de nuevas y poderosas herramientas bioinformáticas han permitido identificar “*in silico*” a partir de secuencias genéticas conocidas, péptidos compatibles con respuestas inmunológicas potencialmente protectoras. Así han sido identificados 24 péptidos correspondientes a diferentes familias de moléculas, los cuales fueron sintetizados y purificados. Se evaluó su toxicidad en macrófagos peritoneales de ratón derivados de la línea celular J774.2, comprobándose su ausencia de toxicidad. Los estudios encaminados al análisis de su respuesta inmunológica fueron realizados utilizando ratones BALB/c, ensayando 50 protocolos diferentes. Se utilizó la combinación de los 24 péptidos con dos inmunomoduladores (PAL, AA0029), además de sus correspondientes grupos controles. Se estudió su perfil inmunológico,



PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

tanto de la respuesta inmune innata (receptores TLR, NODs) como de la adaptativa (linfocitos B, T, Tc Th, memoria, citocinas, anticuerpos específicos, etc.) identificándose siete de ellos con potenciales respuestas protectoras. Se han iniciado experimentos de protección con estas pautas vacunales que concluirán en febrero de 2012. Además se han realizado estudios de expresión diferencial de genes a partir de RNA de esplenocitos obtenidos de ratones infectados a diferentes tiempos. Los resultados muestran que 647 genes están “*down-regulated*” y 546 “*up-regulated*” al comparar los ratones infectados a los 7 y 21 días postinfección. Se están analizando las rutas metabólicas implicadas en estos procesos que serán comparadas con la expresión del transcriptoma de ratones inmunizados con los péptidos que generen mayor índice de protección.

IMINOAZÚCARES SP² COMO CHAPERONAS QUÍMICAS: UNA ESTRATEGIA GENERAL PARA EL TRATAMIENTO DE DESÓRDENES DE ALMACENAMIENTO LISOSOMIAL

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



En este proyecto se propuso 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 centró en el estudio de iminoazúcares sp² 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 planteó desarrollar chaperonas farmacológicas para la enfermedad de Gaucher, la enfermedad de Fabry y la gangliosidosis GM1. Las tareas realizadas durante esta anualidad del proyecto, de acuerdo con el plan de trabajo propuesto, se han centrado en la extensión de la estrategia previamente validada para el caso de chaperonas farmacológicas activas en fibroblastos de Gaucher a los casos de la enfermedad de Fabry y de la gangliosidosis GM1. Se han identificado nuevos iminoazúcares sp² con la configuración adecuada y se ha llevado a cabo la evaluación de su actividad biológica frente a enzimas comerciales. Tras la selección de los candidatos más prometedores, se ha iniciado su estudio como chaperonas farmacológicas para el tratamiento de estas enfermedades de almacenamiento lisosomal.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	6
Comunicaciones en congresos nacionales	1
Comunicaciones en congresos internacionales	2

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.



La disqueratosis congénita (DC) es un síndrome de envejecimiento prematuro caracterizado por anomalías cutáneas, encanecimiento y pérdida de pelo, fibrosis pulmonar, fallo de médula ósea y tumores. Es una enfermedad rara y fatal que lleva a la pérdida de las células madre de los tejidos de crecimiento rápido como son la médula ósea, la piel y el intestino. El acortamiento de los telómeros en la sangre periférica de los pacientes con DC ha identificado DC como una enfermedad de disfunción de telómeros. La forma más predominante de esta enfermedad está causada por mutaciones en la disquerina, proteína que forma parte junto con hTERT (subunidad catalítica de la telomerasa) y hTR (RNA molde) del complejo telomerasa. La telomerasa es el enzima encargado de reparar los telómeros situados al final de los cromosomas después de cada división celular y asegurar que se mantiene su tamaño en los límites necesarios para la viabilidad celular. El objetivo del proyecto es utilizar un fragmento interno de la disquerina para rescatar la actividad telomerasa de disqueratosis congénita, anemia aplásica y fibrosis pulmonar y avanzar en su aplicación clínica. Se han obtenido lentivirus con fines terapéuticos que permiten obtener un aumento de actividad telomerasa en linfoblastos de pacientes con DC ligada al cromosoma-X y autosómica-dominante. Se

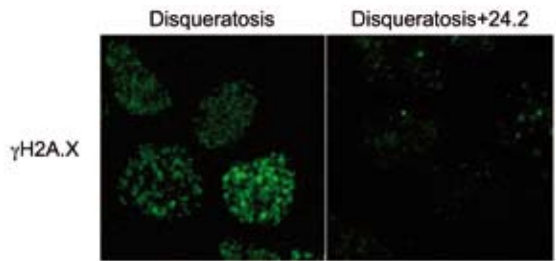


han desarrollado modelos celulares para anemia aplásica y fibrosis pulmonar idiopática en células VA13, utilizando diferentes construcciones de hTERT obtenidas por mutagénesis dirigida y correspondientes a las mutaciones que aparecen en ambas enfermedades. Esto permitirá ensayar el res-

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	3
Comunicaciones en congresos nacionales	3

cate de telomerasa en estas células. Se han obtenido finalmente nanopartículas con el péptido GSE24-2 encapsulado que son capaces de aumentar los niveles de hTR en modelos celulares de DC. Finalmente se ha procedido a solicitar a la EMEA la denominación del péptido GSE24-2 como medicamento huérfano para el tratamiento de DC.

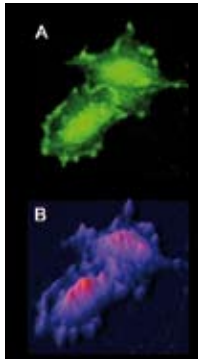


APORTACIONES DE LAS AQUAPORINAS Y DE LAS PROTEÍNAS DE TRANSDUCCIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA ACONDROPLASIA

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

- Los objetivos del proyecto son los siguientes:
- 1.- Estudio de la presencia y distribución de la 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 Ap4A 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.

Resultados: en este último año se ha investigado la evolución de la aquaporina 1 en la maduración de los condrocitos normales y acondroplásicos tal y como figura en los apartados 1 y 3, con resultados francamente inte-



resantes en los que se está trabajando para preparar un artículo científico. Los resultados demuestran que los condrocitos acondroplásicos incrementan la presencia de aquaporina 1 en la membrana plasmática de las células y que este efecto puede ser mitigado por el dinucleótido Ap4A y por el análogo de la vitamina B, PPADS. Este hecho es relevante pues se piensa que la muerte del condrocito acondroplásico está relacionada con un proceso apoptótico en el que la hipertrofia de los condrocitos como paso previo a su muerte es muy

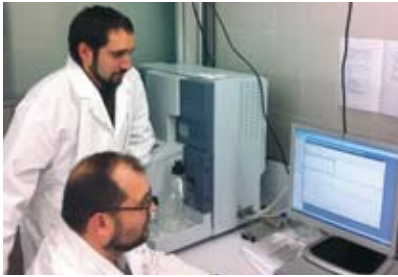
PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

dependiente de la mayor o menor presencia de la aquaporina 1. Quedan como objetivos ensayar el silenciamiento de la aquaporina 1 y su efecto en éstas células, así como los experimentos con las proteínas de transcripción.

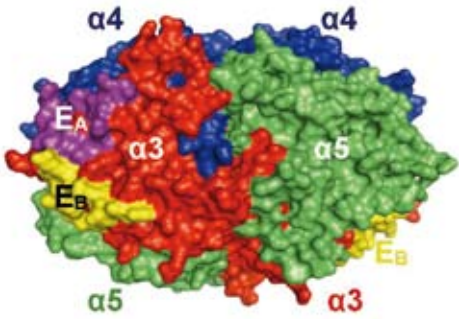
CARACTERIZACIÓN DEL EPÍTODO DEL AUTOANTÍGENO EN EL SÍNDROME GOODPASTURE MEDIANTE EL USO DE LA TÉCNICA DE PHAGE DISPLAY

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 epítipo del autoantígeno Goodpasture (GP) mediante la combinación de potentes técnicas poco utilizadas en nuestro entorno científico. Hasta el momento, para la consecución de este objetivo se ha llevado a cabo la producción de las formas recombinantes tanto de la cadena $\alpha 3(\text{IV})$ NC1 como de los 3 dominios no colagenosos $\alpha 3(\text{IV})$, $\alpha 4(\text{IV})$, $\alpha 5(\text{IV})$ 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 epítipo se ha realizado mediante la combinación de mutagénesis dirigida $\alpha 3(\text{IV})$ 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).

El segundo objetivo del proyecto ha sido estudiar el efecto de la proteína de unión al antígeno de Goodpasture (GPBP) en la hipótesis de diversificación conformacional. Ante la sospecha de que la proteína de unión al antígeno GP (GPBP) podría intervenir en la diversificación conformacional del dominio NCI- $\alpha 3$ y en la etiología de la enfermedad, se ha coexpresado, utilizando un mismo vector en células de insecto, el dominio NCI- $\alpha 3$ y la proteína GPBP. Luego, se ha analizado las diferencias entre este material y el dominio NCI- $\alpha 3$ obtenido en ausencia de GPBP. El estudio



PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

mediante SPR de complejos de ambas formas del dominio NCI- $\alpha 3$ con mAb3 ha revelado diferencias conformacionales entre ambas formas.

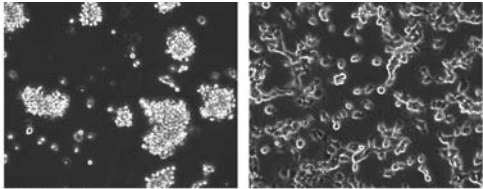
EFFECTO DEL FACTOR NEUOTRÓFICO, ÁCIDO OLEICO, EN UN MODELO ANIMAL DE SÍNDROME DE DOWN. IMPLICACIONES EN EL DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

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



El objetivo es estudiar el mecanismo de acción del ácido oleico en un modelo celular del síndrome de Down. Estudios histológicos del cerebro de individuos con síndrome de Down (SD) mostraron una formación aberrante de la corteza cerebral. Algunos autores atribuyen este efecto a la falta de sustratos que dirigen propiamente la migración de

las neuronas. Estudios previos mostraron que el ácido oleico es un factor neurotrófico que induce la diferenciación neuronal. Para conocer el efecto del ácido oleico en un modelo celular de SD, se han utilizado líneas celulares inmortales derivadas de la corteza de un ratón trisómico, Ts16, (CTb). Como control se han utilizado líneas inmortales derivadas de un ratón normal (CNh). Los resultados obtenidos muestran que el ácido oleico induce diferenciación en la línea normal pero no en la trisómica. Además, el ácido oleico induce la expresión de la colina-acetiltransferasa (ChAT), un marcador de diferenciación colinérgica en CNh pero no en CTb. Estos resultados sugieren que la copia extra de genes en la línea trisómica inhibe el efecto del ácido oleico sobre la diferenciación neuronal. Por ello, se propuso estudiar el gen Dyrk1A. Dyrk1A es un gen localizado en el cromosoma 21 en humanos y codifica una proteína kinasa que puede ser responsable del retraso mental de la enfermedad de Alzheimer y de los pacientes de SD. Este proyecto describe que la sobreexpresión de Dyrk1A inhibe la diferenciación promovida por el ácido oleico, ya que cuando se inhibe la expresión de Dyrk1A mediante el silenciamiento del RNA, se induce la diferenciación en presencia de ácido oleico en las células de la línea trisómica. Además, cuando se cultivan neuronas derivadas de un ratón transgénico que sobreexpresa Dyrk1A, el agrupamiento neuronal, la elongación de los axones y la expresion de GAP-43 está disminuida en presencia de ácido oleico. Por tanto, estos resultados sugieren que el ácido oleico está implicado en la formación de la corteza cerebral en los pacientes de SD.



PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	1
Comunicaciones en congresos nacionales	2

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.



Objetivo 1: Análisis de la distribución espacio-temporal de las distintas isoformas de la proteína Hth, así como sus distintas funciones durante el desarrollo. Haciendo uso de las deficiencias generadas en el laboratorio, se han llevado a cabo dos tipos de experimentos. Por un lado, experimentos de qRT-PCR para analizar las cantidades relativas de cada tipo de isoforma presente en las deficiencias. Por otro lado, se han introducido una a una las distintas isoformas en las deficiencias y se ha analizado su capacidad para rescatar el fenotipo larvario. Los resultados de estos experimentos indican que existe una regulación cruzada entre las diferentes isoformas que las estabiliza entre sí. Si se intenta introducir cualquiera de las isoformas en un fondo mutante para todas ellas, ésta se desestabiliza y no funciona. Además, se ha constatado que las isoformas se expresan a muy diferentes niveles en los embriones silvestres, y que eliminada cualquiera de ellas varían las cantidades relativas de las otras. Por otro lado, se han generado anticuerpos específicos contra tres tipos de isoformas: dos isoformas cortas y una larga. Uno de los anticuerpos contra una de las isoformas cortas no da señal en los embriones (sí lo hace en ELISA). Los otros dos anticuerpos muestran una distribución diferencial de las proteínas, que no se corresponde con lo publicado. Al menos una de las isoformas no codifica para proteína sino que actúa como RNA no codificante.

Objetivo 2: Función de *eyg/toe* durante las divisiones sincitiales de *Drosophila*. Se han analizado los embriones pre-blastodérmicos de *Drosophila* y detectado distribución de la proteína *Eyegone/Twin of Eyegone* de origen materno. La proteína se acumula en puntos dispersos dentro del núcleo que se intenta identificar. Al eliminar el componente materno de Eyg a los embriones en desarrollo, se producen defectos de segregación cromosómica. Se ha analizado el estado de algunos tipos de cromatina constitutivamente cerrada en estos embriones mutantes (como la región 1360 del cromosoma 4 o la región genómica del rDNA) y se ha comprobado que éstas se encuentran en los mutantes “abiertas” o menos “empaquetadas”.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	2
Comunicaciones en congresos internacionales	4

Lo mismo parece ocurrir con las regiones teloméricas que en los mutantes están malformadas y dan lugar a fusiones teloméricas que se están estudiando en detalle.

Objetivo 3: Estudio de la diferencia en la cromatina entre los sincitios y los embriones pre-blastodérmicos celulares. Para llevar a cabo este último objetivo se va a inmunoprecipitar cromatina de embriones pre-blastodérmicos y post-blastodérmicos por separado con varios anticuerpos que reconocen modificaciones específicas de histonas y se va a secuenciar y comparar el DNA inmunoprecipitado.

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 factores epigenéticos están implicados en el desarrollo embrionario de animales complejos y en procesos patológicos como el cáncer. En la última década, se ha descubierto que alteraciones de factores epigenéticos ocurren en procesos fisiológicos en animales adultos (por ejemplo, el envejecimiento). En el sistema nervioso se han propuesto que alteraciones epigenéticas pueden ser la base molecular de ciertas síndromes que causan deterioro cognitivo. Pero también las alteraciones del epigenoma están relacionadas con procesos como el aprendizaje y la memoria.

En el primer año de proyecto, se ha descubierto que la PARilación proteica es necesaria para el establecimiento de memorias duraderas y para el establecimiento de cambios sinápticos de larga duración. Además se ha determinado que en estos procesos juega un papel fundamental la PARilación de la histona H1. Cuando ocurre la PARilación de la histona H1 se produce la degradación de ésta y el remodelado cromatínico en regiones del genoma donde se encuentran genes relacionados con procesos de plasticidad sináptica, los cuales aumentan su expresión. Este trabajo, que revela un nuevo punto de control molecular del proceso de almacenamiento de información, ha valido su publicación en la prestigiosa revista *Journal of Neuroscience*.

Durante el segundo año de ejecución del proyecto, se ha estudiado la relación entre distintas modificaciones epigenéticas (PARilación de histona H1, expresión de histona H1, acetilación de histona H3 en la lisina 9, me-

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

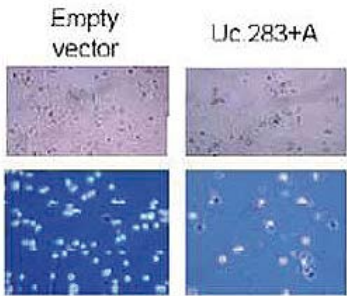
Artículos generados en Revistas	5
Comunicaciones en congresos nacionales	3
Comunicaciones en congresos internacionales	7

tilación de la histona H3 en la lisina 9 y 27, y metilación de DNA) durante el establecimiento de manorias. Hasta ahora, se ha comprobado que existen cambios de estos marcadores durante el proceso de almacenamiento de información, y que además estos cambios ocurren de forma ordenada, donde parece tener un papel dominante la PARilación y degradación de la histona H1, sugiriendo una jerarquización en este proceso.

ASOCIACIÓN ENTRE RNAS NO CODIFICANTES DE REGIONES ULTRACONSERVADAS (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.

Los T-UCRs representan una nueva clase de RNAs no codificantes, conservados 100% entre humano, ratón y rata, lo cual revela una prometedora función biológica. Estudios previos demostraron que los niveles de algunos T-UCRs se veían afectados a nivel transcripcional en diferentes tipos de cáncer. A través de un enfoque farmacológico, se observó que el tratamiento de líneas celulares de colon (HCT-116) con el agente hipometilante (5-aza-2’ deoxicitidina), resultaba en una reactivación a nivel transcripcional de aquellos T-UCRs (Uc.283+A, Uc.346+ y Uc.160+) cuyos promotores estaban metilados en HCT-116 y no en su correspondiente tejido normal. Similar comportamiento se obtuvo al observar dichos niveles en la línea HCT-116 DKO (*DNMT1*-/-, *DNMT3b*-/-), reforzando el vínculo entre la hipermetilación de promotores y el silenciamiento de T-UCRs. Asimismo, se vio que dicha represión transcripcional asociada a la hipermetilación, se ve acompañada de una arquitectura cromatínica acorde con el silenciamiento. Esta hipermetilación específica está también presente en diferentes tipos de tumores: colon, mama, pulmón, linfomas y leucemias. Por ello, este hallazgo provee de una nueva herramienta farmacológica en el futuro tratamiento de pacientes. Con objeto de descubrir funciones biológicas asociadas, se reintrodujo el Uc.283+A en HCT-116 y se observó un remarcado cambio en la fisiología celular. Con tal motivo, actualmente se llevan a cabo múltiples enfoques que permitan dilucidar el mecanismo de acción de estos T-UCRs en la progresión tumoral. Para tal fin, se han realizado *arrays* de expresión de microRNAs y genes codificantes con ánimo de demostrar la capacidad de estos T-UCRs para actuar como “esponjas” de RNAm y/o microRNAs, privándolos así de su actuación fisiolo-



PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	9
Comunicaciones en congresos nacionales	2
Comunicaciones en congresos internacionales	2

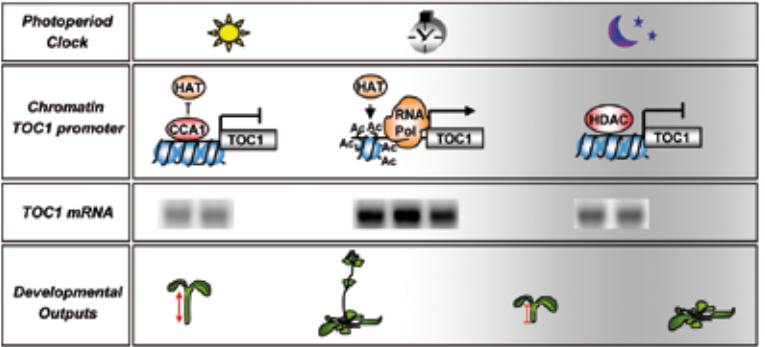
lógica natural. Asimismo, se llevan a cabo ensayos de interacción directa RNA-RNA y RNA-proteína (*MS2 pull down* y *RNA Trap*) y, se ahondará en el estudio de la estructura secundaria de dicho Uc.283+A.

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.



La regulación epigenética mediada por cambios en la estructura de la cromatina constituye uno de los mecanismos de regulación más estudiados en los últimos años. Dada su naturaleza sésil, las plantas han desarrollado un alto grado de plasticidad en su adaptación y sus respuestas a las condiciones cambiantes medioambientales. No es de extrañar, por tanto, que las plantas también utilicen mecanismos de regulación epigenética en sus repuestas al medio ambiente. Entre los mecanismos de modulación de la expresión génica destacan las modificaciones de histonas, tales como acetilación o metilación, que controlan el grado de compactación de la cromatina y regulan el estado transcripcional celular. En relación al reloj biológico, los estudios realizados en el laboratorio han sido pioneros en la identificación de un mecanismo de regulación circadiana basado en cambios en la estructura de la cromatina. Estos estudios demostraron que un componente esencial del reloj, CCA1 (*Circadian Clock Associated 1*), reprime la expresión génica mediante la modulación del patrón circadiano de acetilación/desacetilación de histonas. En el proyecto de investigación se propone extender estos estudios para examinar en más detalle las modificaciones de histonas en *Arabidopsis thaliana*, caracterizando la función del reloj así como de la fase circadiana, y por otro lado, identificar patrones de modificación de histonas directamente regulados por componentes del



PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

reloj. Hasta el momento se ha completado satisfactoriamente el análisis de la especificidad de los anticuerpos que reconocen las formas modificadas de las histonas. Se ha puesto a punto y desarrollado la técnica de la inmunoprecipitación de cromatina que se ha ensayado en muestras tomadas en diferentes fases circadianas. Se han realizado análisis exhaustivos de patrones diferenciales de modificación de histonas fundamentalmente en los genes del oscilador circadiano. Los resultados muestran una regulación rítmica circadiana fundamentalmente en las marcas epigenéticas asociadas a activación. Se ha determinado que CCA1 no parece regular de forma diferencial otras modificaciones de histonas exceptuando la acetilación. En la actualidad, se están realizando estudios con otros componentes del reloj, incluyendo RVE8/LCL5 y TOC1.

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 objetivo básico del presente proyecto es contribuir al conocimiento de la etiología y al diagnóstico genético de los trastornos del espectro autista, mediante el desarrollo de un *array* de oligonucleótidos específico. Objetivo 1: Diseño del *array* de oligonucleótidos. Se ha diseñado un *array* de oligonucleótidos en el que se encuentran representados

430 genes candidatos con una densidad de sondas que permite cubrir todas las regiones codificantes y promotoras de los mismos. A partir del diseño inicial, en vista de los resultados obtenidos con las primeras muestras estudiadas, se han hecho dos modificaciones posteriores en las que se han eliminado sondas que producían artefactos y se han añadido nuevos genes de interés descritos recientemente. Objetivo 2: Identificar nuevos genes o *loci* causantes de trastornos del espectro autista. Los primeros resultados indican que no hay alteraciones recurrentes, como cabía esperar dada la heterogeneidad propia de los trastornos del espectro autista (TEA). Se han identificado algunos cambios de dosis en distintos genes que podrían ser factores de predisposición, aunque los resultados son todavía preliminares. En estos momentos se están realizando estudios complementarios para confirmarlos, caracterizarlos y demostrar su contribución a la etiología de los TEA. Por otra parte, como estudio piloto se han analizado los niveles globales de metilación en 17 pacientes con alguna alteración génica conocida implicada

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	2
Comunicaciones en congresos internacionales	4



en la regulación epigenética y 36 controles normales con una distribución de edad y sexo comparable a nuestro grupo de pacientes mediante HPLC. Esta determinación se realizó en colaboración con el grupo del Dr. Esteller. No se encontraron diferencias significativas entre el porcentaje de citosinas metiladas de ambos grupos, por lo que no se completó el estudio con el resto de pacientes. Además se ha estudiado la metilación de sitios CpG presentes en secuencias Alu en 30 de los casos analizados previamente por HPLC, mediante un método de diseño propio, no observando alteraciones en ningún caso.

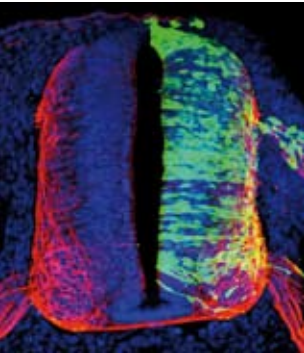
CONTROL EPIGENÉTICO DE LA DIFERENCIACIÓN CELULAR Y LA PLURIPOTENCIALIDAD POR LAS PROTEÍNAS BRAF35 E IBRAF

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



La diferenciación neuronal a partir de células progenitoras requiere que un conjunto de genes específicos de neuronas, que se encontraban silenciados, se induzcan. Este proceso se dispara por factores neurogénicos y conlleva un extenso cambio de las marcas epigenéticas (modificaciones postraduccionales) de las histonas. Uno de los factores esenciales para el

mantenimiento de los progenitores neurales y para su diferenciación es la demetilasa de la lisina 4 de la histona H3 LSD1. Para que LSD1 sea capaz de llevar a cabo su actividad *in vivo* requiere ensamblarse en un complejo con otras 4 proteínas llamado el complejo LSD1/CoREST. Dicho complejo reprime genes neuronales en tejidos no neuronales, por lo que durante el proceso de diferenciación su actividad tiene que ser regulada. Se ha descubierto que la actividad del complejo LSD1/CoREST está regulada por la modificación mediante



PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

sumoilación (unión covalente por la proteína SUMO) de una de las subunidades del complejo, la proteína BRAF35. iBRAF es una proteína homóloga a BRAF35 con un papel antagónico. En la actualidad se investiga cuál es la relación entre iBRAF y BRAF35 a nivel molecular y cómo los niveles de ambas proteínas controlan el equilibrio entre pluripotencialidad de los progenitores neurales y su diferenciación.

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. Durante el periodo de vigencia de este proyecto se ha caracterizado en detalle la función de la metilación de la histona H3 en la lisina 79 (H3K79me) en el *checkpoint* de recombinación meiótica. Los resultados muestran que H3K79me es necesaria para el reclutamiento de la proteína adaptadora Hop1 a los cromosomas meióticos y, consecuentemente, para la activación por autofosforilación de la kinasa efectora del *checkpoint* Mek1. La deficiencia en H3K79me, que resulta de la ausencia

de la metil-transferasa Dot1 (conservada desde levaduras a humanos), da lugar a una progresión inapropiada de la meiosis cuando



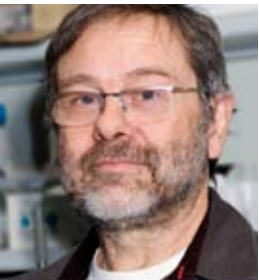
PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	3
Comunicaciones en congresos internacionales	5

existen defectos en la dinámica de los cromosomas originando productos meióticos (gametos) defectivos. En humanos, los errores meióticos son la principal causa de abortos espontáneos y enfermedades genéticas como el síndrome de Down. Además, también se está avanzando en el estudio de la relevancia biológica de otras modificaciones de la cromatina (H3K56-ac y H4K16-ac), así como de la variante de histona H2A.Z en diversos aspectos de la dinámica de los cromosomas.

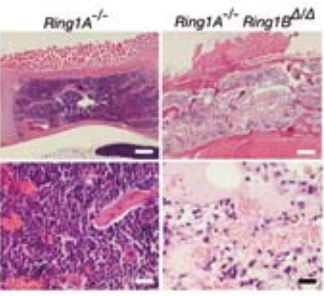
REGULACIÓN EPIGENÉTICA MEDIADA POR RING1A/RING1B, LAS UBIQUITIN LIGASAS DEL SISTEMA POLYCOMB

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



Se pretende determinar, por un lado, si la heterogeneidad bioquímica de complejos con subunidades Ring1A y Ring1B, productos Polycomb con actividad monoubiquitin ligasas modificadora de la histona H2A, se corresponde con regulación transcripcional selectiva de dianas y, por otro, si el papel que estos complejos tienen en la homeostasis de

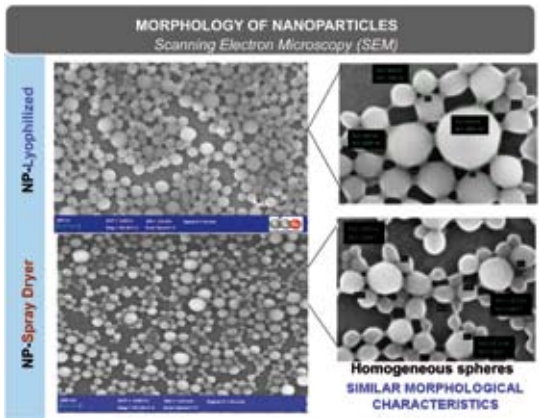
progenitores es específico de linaje celular.
Objetivo 1: Identificación de dianas de complejos Ring1A/B-Fbxl10 y Ring1A/B-Wdr. Fbxl10 y Wdr68 son subunidades de complejos separables para las que no existen anticuerpos que permitan identificar en experimentos de asociación a cromatina sitios de unión genómica. Una solución es la expresión de formas “etiquetadas” que son reconocidas por anticuerpos contra la “etiqueta” (péptidos). Hemos generado líneas de células ES que expresan de modo inducible estas formas de Fbxl10 y Wdr68 que han sido generadas y los ensayos preliminares. La disponibilidad de anticuerpos específicos de una subunidad común a ambos complejos, RYBP, ha permitido obtener mapas de unión a cromatina y compararlos con los de Ring1B. Los resultados muestran que además de regiones genómicas enriquecidas en RYBP complejos Ring1A/Ring1B coexisten independientemente de su contenido en RYBP que contienen RYBP PRC1 (que no contienen RYBP) coexisten con complejos que expanden aún más la complejidad del sistema.
Objetivo 2: Establecer si la función de Ring1A/Ring1B en los procesos de determinación/diferenciación celulares es específica de tejido. En este aspecto del proyecto se ha



PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

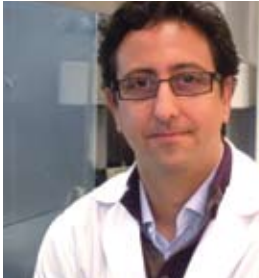
Comunicaciones en congresos internacionales	2
---	---

necesario estudiar una posible alergia al cacahuete en aquellos pacientes alérgicos al melocotón. Además, se ha estudiado en el modelo ratón el perfil inmunogénico de distintas formas del cacahuete: tostado, crudo, fracciones completas o delipidadas, demostrando que el procesamiento influye definitivamente en el patrón inmunológico. El extracto tostado con lípidos fue el menos alergénico (niveles más bajos de IgE específica) pero el mejor inductor de anticuerpos neutralizantes IgG e IgA. Este extracto fue posteriormente encapsulado con éxito (altos niveles de encapsulación) en diferentes formulaciones de nanopartículas del polímero PVMA. La administración de esta formulación en ratones indujo altos niveles de IgG e IgA siendo así un buen candidato para su empleo como vacuna inmunoterapéutica. Por último, se ha puesto a punto un modelo animal alérgico al cacahuete con objeto de estudiar el efecto protector de esta nueva inmunoterapia. Durante este último año (2012) se realizarán los estudios en el modelo ratón con objeto de demostrar la capacidad protectora de las formulaciones nanoparticuladas.



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.

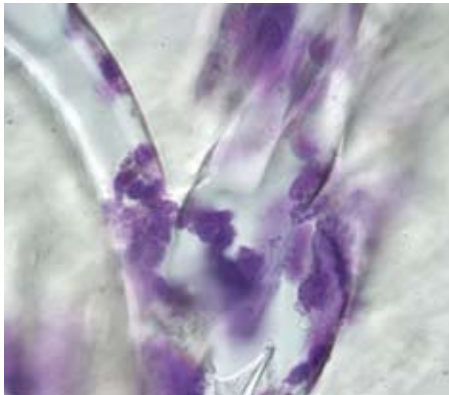


El daño en el sistema nervioso central de los mamíferos puede causar minusvalías irreparables debido a la limitada capacidad de autorregeneración del tejido neural. Las terapias celulares con técnicas de ingeniería tisular son un campo de investigación emergente en el tratamiento de las degeneraciones del sistema nervioso central. Requieren diversos componentes: la identificación de poblaciones celulares con potencialidad regeneradora, su expansión *in vitro*, estrategias de inmunosupresión en su

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

caso, y la reconstrucción del microentorno específico (con una matriz y señales de crecimiento y adherencia celular) necesario para la diferenciación celular y la histogénesis. El proyecto tiene por finalidad contribuir al avance en la obtención de materiales sintéticos que ayuden tanto en las etapas *in vitro* como *in vivo* de las estrategias para la regeneración del sistema nervioso central y, más específicamente, del tejido cerebral. Por tanto la hipótesis principal es que biomateriales específicos o combinados con sustancias antioxidantes podrían ser de gran utilidad en el diseño de nuevas estrategias neurodegenerativas. Los resultados *in vitro* obtenidos indican que aquellos biomateriales poliméricos porosos permiten la supervivencia de células endoteliales HUVEC y la diferenciación de células madre neurales obtenidas de rata adulta. Este paso resulta crucial para su posterior implante en animales con daño cerebral. En segundo lugar, el tratamiento farmacológico utilizado como antioxidante fue capaz de atravesar la barrera hematoencefálica *in vivo* y producir su efecto aumentando la capacidad antioxidante total del medio, así como la estimulación de la producción de GSH produciendo como consecuencia una disminución significativa de la muerte celular y un aumento de la proliferación en la zona lesionada. Por otra parte, y de forma significativa, se observó que el tratamiento farmacológico produjo un aumento significativo de la angiogénesis local en la zona de lesión cerebral, lo cual acompañó al efecto general de regeneración del tejido neural.



NUEVOS MATERIALES NANOESTRUCTURADOS MULTIFUNCIONALES PARA APLICACIONES BIOMÉDICAS

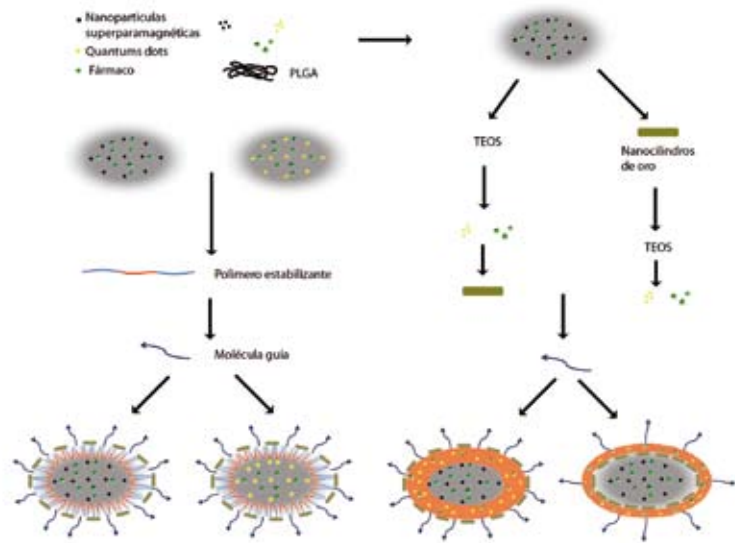
Investigador Principal: Pablo Taboada Antelo
Centro de Investigación: Facultad de Física. Universidad de Santiago de Compostela.

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 tratamiento y el consiguiente riesgo para la salud del paciente. Por ello, en este proyecto se ha propuesto el desarrollo de nanoplataformas

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	20
Comunicaciones en congresos nacionales	3
Comunicaciones en congresos internacionales	24

teragnósticas multifuncionales inyectables por vía parenteral que puedan ser empleadas 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, fototérmica, magnetotérmica, y/o fotosensibilizadora. Así, se han creado varias plataformas teragnósticas hasta ahora. Por poner un ejemplo, con simetría esférica se ha desarrollado un nanosistema basado en nanopartículas de PLGA-PEG cargadas con un fármaco antitumoral (doxorubicina) y/o nanopartículas magnéticas, sobre las cuales se hace crecer una fina capa de oro metálico que le otorga capacidad fototérmica. A la superficie metálica se une un anticuerpo específico (cetuximab), que posee afinidad por los receptores de membrana HER2 sobreexpresados en un 30% de los tumores de mama, con el objetivo de conseguir un direccionamiento específico del nanosistema (aparte de una acción citotóxica del anticuerpo). Además, se ha realizado la adhesión de SiRNA en la nanopartícula contra HER3 para bloquear totalmente la generación de las proteínas sobreexpresadas en este tipo de tumores y aumentar la acción citotóxica. De esta manera, se cuenta con una plataforma que posee la acción de diagnóstico por MRI o microscopía, y la acción terapéutica mediante la combinación de las capacidades citotóxicas de la fototermia (capa de oro), química (doxorubicina y cetuximab) y génica (siRNA). Los resultados obtenidos hasta el momento con estos sistemas indican una nula toxicidad inherente de los mismos, una adecuada retención y estabilidad en los modelos animales empleados, unas capacidades fototérmicas óptimas, así como una elevada toxicidad frente a las líneas tumorales objetivo.



5. ACUICULTURA

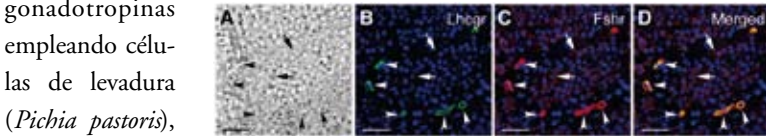
PRODUCCIÓN DE GONADOTROPINAS RECOMBINANTES DE LENGUADO SENEGALÉS: APLICACIONES PARA LA MONITORIZACIÓN Y EL CONTROL DE LA MADURACIÓN SEXUAL EN ACUICULTURA

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 del proyecto es obtener por primera vez en el lenguado senegalés (*Solea senegalensis*), una especie de pez plano de gran interés comercial en el sur de Europa y Asia, información acerca de la función biológica de las gonadotropinas, hormona estimulante del folículo (FSH) y hormona luteinizante (LH), durante la gametogénesis. Con ello se pretende descifrar la regulación endocrina

de la espermatogénesis de esta especie, así como desarrollar nuevos métodos para el control de la diferenciación y maduración sexual en acuicultura. Los objetivos específicos son: (a) producción en masa de FSH y LH recombinantes (rFSH y rLH, respectivamente); (b) desarrollo de inmunoensayos específicos para cuantificar las gonadotropinas endógenas; y (c) determinar los efectos fisiológicos de la FSH y LH recombinantes sobre la espermatogénesis del lenguado *in vitro* e *in vivo*. Hasta el momento se han obtenido con éxito rFSH y rLH de lenguado de cadena única utilizando una línea celular de mamífero (células CHO), las cuales activan de forma dosis-dependiente sus correspondientes receptores específicos expresados en células HEK293T de mamífero. Se ha observado no obstante que el receptor de LH es específico para su ligando, mientras que el receptor de FSH es ligeramente promiscuo (e.g. es activado tanto por FSH como LH). Asimismo, se ha visto que ambas gonadotrofinas recombinantes estimulan la producción de andrógenos en explantes de testículo *in vitro* de una forma dosis-dependiente. Para investigar el mecanismo de acción de la FSH se han producido anticuerpos específicos contra los receptores de FSH y LH de lenguado y se han llevado a cabo análisis inmunocitoquímicos. Estos experimentos demuestran que las células de Leydig, principales células esteroideogénicas en el testículo, poseen receptores para FSH y LH, como ocurre en algunas otras especies de peces, lo cual puede explicar el efecto esteroideogénico de la FSH. Finalmente, se han obtenido con éxito formas recombinantes de las subunidades de las gonadotropinas



PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

las cuales están siendo empleadas para la producción de anticuerpos y el desarrollo de inmunoensayos específicos.

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.



Los tres objetivos principales de este proyecto son: (1) realizar un diagnóstico molecular de la calidad espermática de los machos reproductores mediante el estudio del perfil de mRNA de células de la línea germinal y otras células testiculares, (2) analizar el daño genético inducido por la criopreservación en células de la línea germinal mediante qPCR y (3) analizar la metilación de promotores de genes específicos tras la criopreservación. Los tres objetivos están dirigidos a mejorar la creación de bancos de germoplasma en teleósteos.

Los genes seleccionados mediante un análisis *in silico* para el diagnóstico molecular de la calidad espermática (objetivo 1) fueron: *bdnf*, *hspa8*, *acvr1l*, *lhcg*, *lepa*, *bik*, *dmrt1*, *fshb*, *hsd17b4*, *kita* y *myca*. Los estudios de qPCR demostraron que, en pez cebra, la expresión de todos ellos, a excepción de *bik* y *hsd17b4*, decrece de forma evidente en aquellos individuos con menor potencial reproductor, mientras que *bik* y *hsd17b4* tienen una mayor expresión en estos últimos. Este estudio representa un primer e importante paso en el diagnóstico molecular de la calidad espermática. El daño genético tras la criopreservación (objetivo 2) se evaluó mediante la técnica del *comet assay* y también por qPCR. Mientras que la proporción de daño en las muestras criopreservadas con el protocolo valorada con *comet assay* no difirió significativamente del control, el empleo de qPCR detectó entre 2,6 y 4,6 lesiones por cada 10 Kb en el genoma nuclear de las células criopreservadas y entre 6,7 y 4,1 lesiones por cada 10 Kb en el genoma mitocondrial. Por tanto, la introducción de esta técnica totalmente novedosa en la valoración de daños tras la criopreservación ha resultado de gran utilidad aportando una valiosa información complementaria a las técnicas tradicionales. El análisis de la metilación de promotores de genes específicos (objetivo 3) se está realizando actualmente y los resultados serán comparados con los estudios de expresión y daño genético, antes y después de la criopreservación.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

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.



El desarrollo de *nanocarriers* inteligentes que puedan transportar compuestos bioactivos diversos, con tasas de liberación controladas y diseñadas para ser descargadas en tejidos o células diana concretas proporciona una mayor eficacia y menos efectos secundarios en su aplicación a salud humana y salud animal.

Asimismo, el marcaje fluorescente *in vivo* de moléculas de interés terapéutico permite una mirada directa sobre la fisiología de los organismos vivos, ayudando a comprender como interaccionan las moléculas bioactivas con los distintos tejidos de un organismo y a la vez ayudando a determinar cuáles son los tejidos diana. En estrecha colaboración con el equipo de investigación del Institut Català de Nanotecnologia (CIN2 (ICN-CSIC), UAB) se ha desarrollado una metodología para la fabricación de NanoLiposomas (NLs) con compuestos inmunoestimulantes encapsulados. Hasta el momento se han obtenido NLs con una gran capacidad para encapsular distintos inmunoestimulantes (lipopolisacáridos (LPS) y poli I:C) además de poseer una toxicidad nula cuando son evaluados *in vitro* sobre una línea celular de pez cebra (ZFL) y sobre una línea celular de hepatocitos humanos (HepG2). Las condiciones ideales para obtener los NLs que maximicen su eficiencia de encapsulación, su homogeneidad y estabilidad, se han estudiado mediante la síntesis sistemática por extrusión de una familia de NLs con tamaños comprendidos entre 50 y 60 nm y compuestos por el lípido 1,2-dilauroyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DLPC) y colesterol, en diferentes proporciones y polietilenglicol (PEG, 5%). Los dos primeros componentes son la base de los NLs, mientras que el PEG se ha utilizado porque provoca una disminución en la heterogeneidad y multilameralidad de los NLs y previsiblemente ayuda a incrementar algunos parámetros fármaco-cinéticos como el tiempo de vida media de los liposomas *in vivo*. Además se ha caracterizado la respuesta inmune de las células ZFL mediante Q-PCR y *microarray* lo que permitirá evaluar en la siguiente etapa la eficiencia inmunoestimuladora de los NLs *in vitro* así como el mecanismo de *uptake* de los NLs *in vitro*. La última fase del proyecto se empezará en breve y consistirá en la evaluación del *uptake* y capacidad inmunoestimuladora de los NL-LPS/poli I:C en cultivo primario de macrófagos de trucha y la evaluación de la biodistribución y de la eficiencia de protección de los NL-LPS/poli I:C *in vivo* en pez cebra.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

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.



La agricultura sostenible demanda variedades vegetales que produzcan altos rendimientos por unidad de superficie y favorezcan la recolección automatizada. Por ello es fundamental la optimización de la arquitectura

de las plantas y en concreto, de sus patrones de ramificación. El gen *BRANCHED1 (BRC1)*, conservado en todas las angiospermas analizadas, tiene un papel central en el control de la ramificación. En tomate y patata, por ejemplo, la falta de función de los genes *BRC1* genera plantas con patrones de ramificación alterados que pueden ser de gran interés agronómico. El objetivo general de este proyecto es confirmar, en condiciones de crecimiento intensivo real, el potencial productivo de estas plantas con función de *BRC1* alterada, y posteriormente, identificar y caracterizar mutaciones puntuales (no OGMs) en los genes *BRC1* que causen los mismos y puedan ser directamente utilizables en mejora y producción. Durante este proyecto se han realizado cuatro escrutinios en busca de mutaciones puntuales en los genes *SIBRC1a* y *SIBRC1b* en las variedades de tomate M82 y Red Setter. Se han identificado 13 mutaciones para *SIBRC1a* y 8 para *SIBRC1b*. Los potenciales mutantes fuertes (con alteraciones en exones y que provocan cambios aminoacídicos no conservativos) se han retrocruzado con sus líneas parentales y se han obtenido individuos F1 heterocigotos. Además se han realizado cruzamientos para generar dobles mutantes entre *Sibrca* y *Sibrclb*. Actualmente se están produciendo, a partir de los individuos F1, grandes cantidades de semillas que se germinarán y cuyas familias F2 se analizarán en condiciones de invernadero de producción en colaboración con la empresa NINSAR. Por otro lado están creciendo líneas de patata con falta de función en *StBRC1a* y *StBRC1b* en condiciones similares a las de producción, para estudiar la repercusión del exceso de ramificación de estolones y tallos aéreos en la producción de tubérculos y en su cantidad de almidón.



PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

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. (2) Se estudiará el posible efecto terapéutico de estos compuestos en un modelo de síndrome de intestino irritable. (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.

Durante 2011 se han llevado a cabo las siguientes actividades:

1. Se está culminando un estudio en inflamación intestinal con la rutina con el objeto de caracterizar el mecanismo de acción. Los experimentos *in vivo* están terminados, y faltan algunos experimentos *in vitro*. Actualmente hay dos manuscritos en fase de redacción.
2. Se ha llevado a cabo el primer ensayo de la rutina en el modelo de transferencia. Los datos confirman que el flavonoide es eficaz también en el modelo de transferencia linfocitaria (dependiente de linfocitos). Actualmente está en marcha un segundo ensayo, además de un nuevo experimento con el glúcido AHCC.
3. Puesta a punto del modelo de intestino irritable. En colaboración con el grupo del Dr. Azpiroz se ha conseguido reproducir un modelo de síndrome de intestino irritable por estrés psicosocial, el cual se traduce en cambios morfológicos y pérdida de peso, entre otros. Próximamente se iniciarán los ensayos con los productos según lo previsto.
4. Se están llevando a cabo experimentos de maduración intestinal con glúcidos no absorbibles.



PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	3
Comunicaciones en congresos nacionales	11
Comunicaciones en congresos internacionales	6

A través de los VIII, IX y X Concursos de Investigación en Ciencias Sociales, la Fundación Ramón Areces está financiando actualmente 31 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, la productividad de la economía española, la sostenibilidad medioambiental, y la distribución comercial.

En el área educativa, el profesor Alegre dedica su atención a los factores que determinan la política educativa en los países avanzados y, con ello, condicionan los logros formativos. El profesor Méndez estudia los determinantes culturales del rendimiento educativo, mientras que el profesor Klose estudia si existe una brecha de género en los resultados educativos y trata de caracterizar sus causas. El profesor Landeras estudia el modo en que el esfuerzo individual de los estudiantes está determinado por su entorno familiar y escolar, condicionando con ellos los potenciales resultados educativos.

Por último, el profesor Brañas estudia los efectos que la separación por género en algunos centros educativos españoles tiene sobre los resultados académicos alcanzados. En un área próxima, dos investigadores están analizando aspectos de la desigualdad de oportunidades: el profesor Marrero estudia la desigualdad de oportunidades existente en Europa, y en España en particular, sus causas, y sus implicaciones para el diseño de políticas públicas. La profesora Calsamiglia analiza la igualdad de oportunidades y la elección de escuela.

Otro bloque de trabajos analiza aspectos de la productividad de la economía española: la profesora Nicolini analiza el modo en que el fuerte proceso de inmigración vivido en los últimos años ha podido influir sobre la productividad en España. El profesor Barge estudia el impacto del gasto en investigación y el desarrollo sobre la innovación y la productividad. En un nivel más descentralizado, la profesora Cosculluela está analizando el efecto del *stock* de capital de las CCAA sobre la producción



y el empleo. Por último, el profesor Desmet estudia los ciclos largos de innovación y crecimiento, y establece un análisis comparado de productividad entre Europa y Estados Unidos.

Estos dos bloques de investigaciones arrojarán luz sobre el impacto que el sistema educativo, la estructura productiva y la dotación de factores productivos pueden tener en el futuro a medio y largo plazo de la economía española.

Un tercer bloque de estudios se refiere a la preservación del medio ambiente, y a la producción y consumo eficientes de energía. El profesor Broner estudia la influencia de la estructura institucional sobre el medio ambiente. La profesora Loureiro analiza las preferencias sociales acerca de las distintas políticas de control del cambio climático. El profesor Galarraga estudia la eficacia de políticas alternativas de apoyo a la eficiencia energética.

En cuarto lugar, a través de la cátedra extraordinaria en Distribución Comercial, la Fundación Ramón Areces presta especial atención a investigaciones

en dicha área. La profesora San Martín analiza el futuro de la compraventa por teléfono móvil. El profesor Rodríguez estudia el marco jurídico de la distribución comercial en el seno de la Unión Europea, con especial atención a las libertades en la prestación de servicio y establecimiento. La profesora Rubio considera la influencia de la marca en el establecimiento de la relación entre clientes y empresa y el valor que para ambos tiene que tales relaciones sean duraderas. El profesor Tenhiälä estudia el uso de herramientas de gestión de existencias en la cadena de producción. Un último grupo de estudios se refieren a diversas cuestiones: el profesor Arranz estudia los efectos de las prestaciones por desempleo en cuanto a posibilitar la vuelta al empleo anterior, reincidencia. En el marco de los estudios sectoriales, el profesor Fageda analiza aspectos de competencia y regulación en el sector aéreo. El profesor Tezanos analiza el papel que las migraciones han jugado en la reorientación geográfica de la ayuda española al desarrollo. La profesora Reynal estudia las raíces económicas del terrorismo doméstico. El profesor Martín estudia las crisis de deuda pública y el sistema bancario.

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 era analizar si existían 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 entre: (1) los países que se unieron a la Unión Monetaria Europea (UME) en 1999 y (2) los países de la Europa de los 15 que prefirieron mantener su propia moneda. Los resultados muestran que los mercados (1) son menos vulnerables a la influencia de los factores de riesgo del mundo, y más vulnerables a los factores de riesgo de la UEM. Sin embargo, están sólo parcialmente integrados. Por su parte, los mercados (2) presentan una mayor vulnerabilidad a los factores de riesgo externos. El segundo objetivo consistía en proporcionar evidencia empírica, por primera vez, sobre la naturaleza dinámica de la integración de los mercados de bonos de los países de la UE-15 (euro y no-euro participantes) y el grupo de economías del Centro y el Este de Europa (CEE) que se convirtieron en miembros de la Unión Europea en 2004, aunque estas no han adoptado el euro. Los resultados sugieren que el nivel de integración es variable en el tiempo disminuyendo en todos los países con el comienzo de las tensiones del mercado financiero en agosto de 2007; y que el impacto de la crisis financiera y económica ha sido mucho más perjudicial para los mercados de bonos de los países miembros de la UME, ya que se ha observado un paso atrás importante en su proceso de integración.



PRODUCCIÓN
CIENTÍFICA

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

2. CALIDAD DEL SISTEMA EDUCATIVO, COMPOSICIÓN DE LA
EDUCACIÓN Y CRECIMIENTO ECONÓMICO

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



El objetivo de este proyecto es analizar los canales a través de los cuales los estudiantes reaccionan a la calidad del sistema educativo cuando deciden invertir en educación superior (secundaria y terciaria) y estudiar cómo esta decisión afecta a las tasas de crecimiento de las economías. En un modelo de equilibrio general dinámico, la educación primaria es obligatoria y los individuos pueden adquirir educación superior con una inversión extra de recursos privados. Un sistema educativo de alta calidad aumenta los rendimientos de la inversión en educación y, por tanto, los incentivos a acumular capital humano. En particular, la calidad del sistema educativo tiene dos efectos sobre la inversión en capital humano. En primer lugar, 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 sugieren que los canales propuestos son cuantitativamente importantes y que el efecto de la calidad y cantidad de la educación 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.



La estructura jerárquica de una organización permite asignar cada tarea al nivel de responsabilidad adecuado. Sin embargo, esta misma estructura jerárquica puede permitir la ocultación de la habilidad de los gestores mediante la delegación de sus decisiones a niveles inferiores de la organización incluso en casos en que no sea óptimo hacerlo. En este proyecto se analiza la estructura óptima de la organización mediante un modelo que hace explícita la tensión entre la creación de niveles de organización para asignar óptimamente las decisiones y los incentivos al delegar en exceso estas decisiones. Este modelo permite, además, caracterizar los contratos que los accionistas de la empresa deben ofrecer a sus gestores con el fin de minimizar estas distorsiones.

PRODUCCIÓN
CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	2
Comunicaciones en congresos nacionales	1
Comunicaciones en congresos internacionales	7

4. INCERTIDUMBRE, SELECCIÓN E INSTITUCIONES ÓPTIMAS

Investigador Principal: Gino Gancia
Centro de Investigación: Centre de Recerca en Economia Inter-nacional. Barcelona.



Objetivos: estudiar cómo las instituciones po-líticas y contractuales óptimas compaginan la selección de políticos y directivos con sus in-centivos hacia decisiones de largo plazo.
Resultados: (1) hay una transición endógena en la contratación óptima de los directivos: desde contratos de largo plazo en las primeras etapas del desarrollo, a los de corto plazo en las más avanzadas. (2) Períodos de alta incertidumbre favorecen la adopción de reformas, pues su coste po-lítico se reduce. Es óptimo limitar los mandatos y pagar más a los políticos por niveles, respectivamente, intermedios y altos de incertidumbre.

5. LA INFORMACIÓN SOBRE EL RENDIMIENTO RELATIVO: ANÁLISIS DE MOTIVACIÓN Y BIENESTAR

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



En la Economía Laboral un supuesto básico es que los agentes económicos responden sola-mente a incentivos económicos. Si un contrato ofrece compensación por trabajo realizado (*pie-ce-rate incentives*), los agentes económicos elegi-rían el esfuerzo óptimo igualando el valor de la productividad marginal con el coste marginal del esfuerzo. Si los agentes económicos son provistos de información sobre su rendimiento relativo, es decir, si pueden comparar su rendimiento individual con el rendimiento de los demás agentes económicos, esta información no debería tener ningún efecto sobre su decisión de esfuerzo. Sin embargo, hay evidencia empírica de que esto no es así.

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 Cuen-ca. Universidad de Castilla-La Mancha.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	2
Comunicaciones en congresos nacionales	3
Comunicaciones en congresos internacionales	6

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	2
Comunicaciones en congresos nacionales	2
Comunicaciones en congresos internacionales	14



Durante el año 2011 se ha avanzado en el de-sarrollo de la herramienta basada en máquinas de vectores soporte (SVM) de tipo semipara-métrico para analizar el comportamiento de respuesta promocional del consumidor en entornos físicos minoristas. Parte de dicha herramienta ha sido publicada exitosamen-te en el primer volumen de la revista *Systems Engineering Procedia*. El resto de la metodología se encuentra en proceso de revisión en otras dos revistas internacionales. Asimismo, se han seguido analizando otros aspectos relacionados con las promociones de ventas y el comportamiento del consumidor en ambientes de tipo minorista, haciendo pequeñas incursiones en el ámbito de la investigación *online*. Se desea des-tacar el hecho de que uno de los trabajos publicados en el año 2010 en la revista *Journal of Retailing and Consumer Services* con financiación expresa de la Fundación Ramón Areces ha recibido una Mención Honorífica de la Editorial Elsevier por ser el artículo 18º entre los 25 primeros artículos más valorados de dicha revista durante el año 2010.

7. INSTITUCIONES DEL MERCADO DE TRABAJO Y CICLOS ECONÓMICOS

Investigadora Principal: Evi Pappa
Centro de Investigación: Universidad Autónoma de Barcelona.



Este proyecto estudia cómo las característi-cas 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 las estadís-ticas 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 desem-pleados de corto y largo término, se logra reproducir la evidencia, indicada por VAR estructurales, según la cual los estímulos fiscales aumentan la par-ticipación laboral, el empleo y los salarios reales. Esta es una contribución importante, dados los problemas de las teorías estándar en explicar dicha evidencia. Finalmente, se estudian los efectos de la política monetaria sobre la tasa de desempleo en un modelo Neo-Keynesiano con una decisión en-dógena de participación al mercado de trabajo.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	6
Comunicaciones en congresos nacionales	2
Comunicaciones en congresos internacionales	8

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	3
Comunicaciones en congresos nacionales	2
Comunicaciones en congresos internacionales	14

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.



El objetivo es explicar 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. Se muestra 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, pueden ser factores explicativos de la existencia de esta anomalía. Los resultados de la investigación se traducen en tres artículos de investigación en evaluación: i) “Monetary policy uncertainty and the forward bias for foreign exchange”, en la revista *Review of Finance*; ii) “Estimating US persistent and transitory monetary shocks: implications for monetary policy”, en *Computational Statistics and Data Analysis*; iii) “Time-varying inflation targeting after the nineties”, en *Journal of Banking and Finance*; y dos artículos publicados: i) “Private consumption and sector price behaviour in the Spanish economy: a business cycle approach”, *Applied Economics Letters*, nº 19, 863-868; y ii) “Optimal green tax reforms yielding double dividend”, *Energy Policy*, nº 39, 4253-63.

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.

El objetivo básico del proyecto es explorar, a través de la comparativa internacional, el margen de actuación de que dispone la política educativa a la hora de incrementar los resultados educativos de la población, reduciendo a su vez el peso de las desigualdades sociales en la explicación de tales resultados, siempre teniendo en cuenta las limitaciones derivadas de factores contextuales exógenos al ámbito estrictamente escolar. En su primer año de

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	5
Comunicaciones en congresos internacionales	2



del efecto del estatus socioeconómico individual y de centro escolar sobre los resultados educativos.

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 estudiar el efecto de las prestaciones por desempleo sobre la duración del paro y la reincidencia en el Sistema de Protección por Desempleo (SPD) en España durante el periodo 2005 a 2010. El análisis se realiza con los registros administrativos de la Muestra Continua de Vidas Laborales (MCVL) elaborada por la Seguridad Social, el Instituto Nacional de Estadística y la Agencia Tributaria. Los principales objetivos del estudio son conocer el volumen de episodios de prestaciones que se producen cada año, el número de personas que son beneficiarias, conocer las características personales y laborales de los individuos que reinciden en el SPD, realizar un seguimiento de los individuos que pierden un empleo para conocer su situación posterior, y conocer el perfil de las personas que retornan a la misma empresa tras pasar por el SPD.

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 objetivo del trabajo consiste en estimar el impacto diferenciado de la investigación y del desarrollo en distintos resultados innovadores de las empresas y en su productividad, así como analizar los determinantes de cada una de estas actividades y la existencia o no de complementariedades entre las mismas.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Comunicaciones en congresos nacionales	2
--	---



Los resultados obtenidos hasta el momento muestran que la investigación y el desarrollo tienen un efecto diferenciado en los diferentes resultados innovadores de las empresas. Mientras que la investigación resulta muy explicativa de las innovaciones de proceso introducidas por las empresas, las actividades de desarrollo tecnológico presentan un efecto mucho mayor en la probabilidad de obtención de nuevos productos y, sobre todo, en la valoración que el mercado hace de los mismos. Además, la desagregación por grupos de sectores muestra que el retorno del desarrollo tecnológico y, sobre todo, de la investigación es más importante en sectores poco intensivos en I+D, lo que sugiere que existe una oportunidad económica en la aplicación de ciencia y tecnología en los llamados “sectores tradicionales”.

4. INSTITUCIONES, VENTAJA COMPARATIVA Y EL MEDIO AMBIENTE

Investigador Principal: Fernando A. Broner Pasik
Centro de Investigación: Centre de Recerca en Economia Internacional y Universidad Pompeu Fabra. Barcelona.



Durante las últimas décadas ha habido una preocupación creciente sobre los efectos de la actividad económica en el medio ambiente. Estos incluyen la contaminación de tierra, agua y aire y la sobreexplotación de los recursos naturales. Varios países han respondido a esta preocupación a través de la introducción de políticas medioambientales. Sin embargo, estas políticas no se han implementado en la misma medida en todos los países. En particular, los países avanzados tienen una regulación medioambiental más fuerte que los países en desarrollo. El objetivo del proyecto es determinar si estas diferencias de regulación medioambiental pueden llevar a una relocalización de industrias contaminantes a países con baja protección. El análisis que se ha llevado a cabo hasta ahora demuestra que los países con regulación débil, efectivamente, tienden a exportar bienes contaminantes. En este momento se está intentando determinar si esta correlación refleja causalidad de políticas a ventaja comparativa, lo cual es fundamental para poder hacer recomendaciones de política.



PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Comunicaciones en congresos internacionales	2
---	---

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 es 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. Se trata de estimar y comparar los efectos que tiene la inversión en cada uno de los 4 tipos de *stock* de capital macro agregados –y los 12 sub-agregados– en diferentes horizontes temporales, así como identificar aquellas inversiones en capital que más contribuyen al crecimiento económico y las que más empleo generan. Los resultados obtenidos hasta el momento, utilizando los nuevos datos por comunidades autónomas, son muy diversos, pero se mantiene una relación de cointegración entre el PIB, el empleo en tasas de crecimiento, y, en algunas comunidades autónomas también intervienen en dicha relación tanto el capital complementario como el capital que se quiere estudiar.



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.

El proyecto tiene como objetivo analizar y entender:

- cómo el crecimiento a largo plazo se puede sostener incluso si el empleo tiende a desplazarse hacia los sectores de baja productividad;
- cómo se puede explicar el aumento en la productividad de los servicios en la última década y media en Estados Unidos;
- cómo los grandes cambios tecnológicos surgen endógenamente;
- por qué existen resistencias en la adopción de nuevas tecnologías.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	2
Comunicaciones en congresos internacionales	2

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

Resultados:

- En un primer trabajo se ha desarrollado un modelo de crecimiento endógeno que demuestra que la transformación estructural puede explicar el despegue de la productividad en el sector servicios. Enfatiza que la distribución geográfica de la actividad económica es clave para el crecimiento. El modelo teórico se completa por un análisis empírico y cuantitativo.
- En un segundo trabajo se ha analizado la relación entre el tamaño de mercado, el grado de competencia, y la resistencia a la adopción de nuevas tecnologías. Se argumenta que la resistencia surge sobre todo en mercados de tamaño intermedio. Se aporta evidencia empírica consistente con la teoría.

7. COMPETENCIA, REGULACIÓN Y EFECTOS DE RED EN EL TRANSPORTE AÉREO

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



Línea de investigación 1: Modelos de negocio de las aerolíneas y efectos en la red de rutas. Se analiza teórica y empíricamente la forma en que las aerolíneas eligen su modelo de negocio y la configuración de sus redes de rutas, tanto en Europa como en Estados Unidos. Se halla evidencia de que las aerolíneas

de red pueden tener incentivos a ofrecer servicios en rutas punto a punto que no conectan sus aeropuertos *hub*. Según la distancia y la proporción de viajeros por negocios, se opta por el modelo de las aerolíneas regionales o de bajo coste. En este sentido, se constatan diferencias significativas en Europa y Estados Unidos.

Línea de investigación 2: Diseño y efectos de las políticas de servicio universal en el transporte aéreo en Europa. Se analiza teórica y empíricamente los efectos de implementar descuentos a residentes en las islas y las obligaciones de servicio público (*price caps* y *frequency floors*). Se halla evidencia de que las aerolíneas aumentan precios en rutas con descuentos por la mayor demanda y menor elasticidad a los precios de los residentes en islas. Por otro lado, las regulaciones de precios y frecuencias parecen ser políticas efectivas para garantizar el servicio aéreo en condiciones adecuadas.



PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

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.



El proyecto pretende por un lado, estimar la desigualdad agregada, de oportunidades (DO) y de esfuerzo (DE) en 23 países de Europa, haciendo especial énfasis en el caso español. Se encuentra que España es de los países europeos con mayor DO. Y dentro de España que las regiones peor situadas son

Extremadura, Castilla-La Mancha, Baleares y La Rioja. En cuanto a los determinantes, encontramos que, además del grado de desarrollo del país, los aspectos relacionados con la educación (abandono escolar y educación secundaria, principalmente), así como los gastos sociales en sanidad, cuidado de niños e integración son factores significativos a la hora de reducir la DO. Realizar un estudio similar para EE.UU. y evaluar si los resultados son similares o difieren significativamente es otro de los objetivos. Finalmente, se pretende formalizar el impacto de la DO y de la DE sobre el crecimiento, usando para ello tanto un modelo teórico basado en la acumulación de capital humano, como un análisis empírico basado en las regiones de EE.UU. De manera preliminar, los resultados arrojan evidencia clara de que la relación habitualmente ambigua entre desigualdad y crecimiento se debe a que la DO afecta de modo negativo al crecimiento, mientras que la DE afecta de modo positivo al crecimiento.



PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

9. INMIGRACIÓN Y PRODUCTIVIDAD: EL RETO ESPAÑOL

Investigadora Principal: Rosella Nicolini
Centro de Investigación: Universidad Autónoma de Barcelona.



Con este proyecto de investigación se propone estudiar 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 objetivo de este estudio es establecer en qué medida la entrada de inmigrantes no puede consi-

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

derarse en sí misma la causa de este empeoramiento, cuyo resultado se debe más a un fracaso de adaptación o de formación de los nativos a las nuevas tareas laborales. Las novedades de este análisis se identifican en la explotación de informaciones a nivel individual (nativos e inmigrantes) y a nivel de empresa, así como se incorporan, también, factores geográficos y sectoriales como factores discriminantes en el estudio de los diferenciales de productividad.

10. LAS RAÍCES ECONÓMICAS DEL TERRORISMO DOMÉSTICO

Investigadora Principal: Marta Reynal Querol
Centro de Investigación: Universidad Pompeu Fabra. Barcelona.



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 perpetrados por grupos cuyo país de origen es el mismo que el país que atacan. Utilizando los datos del “Global Terrorism Database” (GTD), se ha separado qué casos son domésticos y cuáles son internacionales, basándose en el origen de los grupos terroristas. Conociendo las limitaciones del análisis *cross-country*, se han localizado geográficamente (GIS) todos los eventos terroristas para poder hacer el análisis *within-country*. Esto ha permitido analizar la relación entre pobreza y terrorismo doméstico utilizando solamente la variación dentro del país. Se encuentra evidencia de que no hay ninguna relación entre pobreza y terrorismo doméstico, utilizando evidencia empírica *between-country* y *within-country*. La última se encuentra dividiendo el mundo en *grids* de 120 km. También se halla evidencia de que en las zonas geográficas con más terrorismo doméstico hay también más eventos de terrorismo internacional.

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 y Universidad Pablo de Olavide, Sevilla.



Los objetivos inicialmente marcados en la memoria del proyecto fueron analizar la situación del marketing móvil en la actualidad con especial énfasis en nuestro país; identificar el perfil de comprador potencial por teléfono móvil y poder ayudar a las empresas

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

a anticipar el diseño de estrategias de venta por móvil dirigidas a compradores. Para ello, se han diseñado modelos innovadores en el campo del marketing móvil que tengan una buena fundamentación teórica y a su vez, recojan información de usuarios de teléfono móvil españoles que ya han comprado alguna vez por teléfono móvil, frente a otros estudios que solo analizan usuarios de teléfono móvil que no son compradores y con encuestas *online* que no controlan la composición de la muestra. Así, se ha recogido ya información mediante paneles de compradores por teléfono móvil en nuestro país. Además, para complementar esa visión de los compradores con la de las empresas, se ha recogido información mediante un panel de empresas (de las que al menos el 50% ya vende por Internet) y conocido sus impresiones sobre las posibilidades, estrategias y proceso de implantación en el uso del teléfono móvil para el marketing y, más concretamente, para la venta de productos o servicios.

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.



Aunque el “eclecticismo” con el que se distribuye geográficamente la Ayuda Oficial al Desarrollo (AOD) no tiene visos de cambiar, sí se han alterado las prioridades del sistema internacional, “redefiniéndose” el mapamundi de la ayuda del siglo XXI. Uno de los fenómenos más relevantes es la intensificación de los flujos migratorios emitidos por los países en desarrollo y recibidos por los países desarrollados. No obstante, hasta la fecha no se ha estudiado la influencia que la inmigración ejerce en la asignación geográfica de la ayuda. Este proyecto analiza en qué medida los flujos migratorios han modificado el patrón de asignación de la AOD española y revela que la inmigración es relevante tanto para la selección de países socios, como para la asignación de cuotas de ayuda, lo que agrava la fragmentación de los recursos y “difumina” la estrategia geográfica de la cooperación oficial española.



PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	1
---------------------------------	---

X Concurso Nacional

De 15 de diciembre de 2011
a 15 de diciembre de 2013

1. EFECTOS DE LA SEPARACIÓN POR GÉNERO EN LA EDUCACIÓN EN ESPAÑA

Investigador Principal: Pablo Brañas Garza

Centro de Investigación: Universidad de Granada.



La interacción entre niños de distinto sexo en la escuela puede tener efectos considerables sobre su resultado educativo –en términos de aprendizaje– y sobre su formación como persona. Los colegios donde los niños se relacionan con otros del mismo sexo (y no con otros del sexo contrario) prescinden de esta interacción y consecuentemente podría tener consecuencias positivas o negativas en su formación. Además puede ocurrir que el propio profesorado imparta una materia específica y diferencial –además de comportarse de manera distinta– en un entorno que en otro.

Tanto la falta de interacción con personas de otro sexo como la educación específica pueden tener un efecto sobre los individuos y dichos efectos pueden modelar sus preferencias y, finalmente, su modo de tomar decisiones. El objetivo de este proyecto es estudiar si la educación diferencial, en época escolar, acaba mostrando un efecto visible sobre el comportamiento en experimentos económicos. Concretamente en situaciones donde hay una tensión entre lo personal y lo colectivo, donde la generosidad, el altruismo y la justicia emergen como reglas básicas en la toma de decisiones. Es lo que la Economía ha denominado preferencias sociales.

2. IGUALDAD DE OPORTUNIDADES Y SCHOOL CHOICE

Investigadora Principal: Caterina Calsamiglia Costa

Centro de Investigación: Universidad Autónoma de Barcelona.



En este proyecto se pretende enfatizar el papel del mecanismo de asignación de niños a escuelas como elemento fundamental para determinar la igualdad de oportunidades y la eficiencia del sistema educativo. En una primera parte se explora un experimento natural ocurrido en Barcelona para verificar empíricamente que el mecanismo utilizado actualmente en España,

y en muchos países del mundo, obliga a las familias a escoger las escuelas de su barrio aunque estas no sean las que más les gusten. Esto implica que la distribución de familias en barrios vendrá condicionada por el mecanismo y que las fuerzas segregadoras son potencialmente muy relevantes. En la segunda parte se analiza formalmente la relación entre el mecanismo de asignación y la distribución de las familias en barrios y escuelas resultante, y por tanto el grado de igualdad de oportunidades que ofrecen los distintos mecanismos planteados en la literatura. Para ellos se combinan el análisis del mecanismo y su interacción con la decisión de las familias al elegir su residencia.

3. POLÍTICAS DE APOYO A LA EFICIENCIA ENERGÉTICA: IMPUESTOS VS SUBVENCIONES

Investigador Principal: Ibon Galarraga Gallastegui

Centro de investigación: Basque Centre for Climate Change BC3. Bilbao.



El objetivo principal de esta propuesta se centra en la comprensión de los factores que explican las pautas de consumo desde la óptica de mejorar las políticas para la promoción de hábitos de consumo más sostenible y bajos en carbono; con una atención especial a las políticas de promoción de la eficiencia energética en el consumo residencial. El trabajo analizará

los instrumentos de política diseñados para favorecer cambios en las pautas de consumo hacia hábitos más sostenibles. En particular se centrará en uno de los tres grupos de bienes que representan gran parte de la huella ecológica y de carbono en el consumo residencial: los electrodomésticos, como indicadores del consumo de energía en el hogar.

4. EL ESFUERZO INDIVIDUAL Y SU DEPENDENCIA DEL ENTORNO FAMILIAR Y ESCOLAR COMO FACTORES CLAVE DEL RENDIMIENTO ESCOLAR

Investigador Principal: Pedro Landeras Cicero

Centro de Investigación: Fundación de Estudios de Economía Aplicada. Madrid.

El objetivo de este trabajo de investigación es analizar empíricamente: 1) la relación que existe entre el esfuerzo de los estudiantes en su proceso de aprendizaje y el rendimiento escolar; 2) la dependencia de ese esfuerzo respecto del entorno familiar y escolar en el que el estudiante se educa; y 3) ello en un contexto comparado entre países, utilizando la información que



proporciona el “Programme for International Student Assessment” (PISA) del año 2006. Las preguntas básicas que se tratan de responder son: 1) ¿Más horas de estudio implican mejor rendimiento?; 2) ¿Influye el nivel socioeconómico familiar y el entorno familiar en ese esfuerzo y, por consiguiente, en el rendimiento escolar?; ¿cuánto?, ¿cómo?; 3) ¿Pueden distintas culturas de esfuerzo explicar en parte las diferencias que se observan entre el rendimiento escolar entre países?; y 4) ¿Cuál es la situación de España en el contexto internacional?

5. ANÁLISIS DE LA ELECCIÓN PÚBLICA Y PREFERENCIAS SOCIALES POR POLÍTICAS DE CONTROL DEL CAMBIO CLIMÁTICO: EL CASO DE LA ENERGÍA VERDE Y LOS COMBUSTIBLES LIMPIOS EN ESPAÑA

Investigadora Principal: María Loureiro García
Centro de investigación: Universidad de Santiago de Compostela.

El análisis de la elección pública y preferencias sociales hacia las varias políticas de energías alternativas y transporte verdes es de crucial importancia para diseñar políticas públicas coherentes con las preferencias sociales. Este proyecto tiene como objetivo fundamental el estudiar las preferencias sociales hacia energías menos contaminantes y los combustibles verdes en España, con el fin de determinar qué políticas públicas se deben llevar a cabo basándose en las capacidades tecnológicas existentes y las preferencias ciudadanas. Dicho objetivo será alcanzado a través del análisis tanto de las preferencias declaradas en una encuesta nacional sobre actitudes referentes a políticas de control del cambio climático, como a través del análisis de datos de mercado (preferencias reveladas) de demanda de combustibles verdes.

6. LA BRECHA DE GÉNERO EN EL LOGRO EDUCATIVO: UN ANÁLISIS INTERNACIONAL DE SUS CAUSAS, MAGNITUD Y RELEVANCIA

Investigador Principal: Pau Marí-Klose
Centro de Investigación: Instituto de Políticas y Bienes Públicos. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Madrid.

En los últimos años, en diversos países el logro educativo de las mujeres es, de forma sistemática y consistente, superior al de los varones. Explicar esta brecha se ha convertido en uno de los desafíos principales de la sociología de la educación. El estudio que se propone plantea un análisis comparativo e internacional de estas brechas. Un proyecto así supone un avance en las



estrategias de análisis de esta cuestión, habitualmente circunscritas al estudio de contextos locales y nacionales (muchas veces a través del estudio cualitativo de casos). En la literatura especializada apenas se han comenzado a analizar variaciones entre países, sus posibles causas, y su relevancia para entender relaciones de género en otros ámbitos sociales. Para analizar estas cuestiones se plantean dos líneas de investigación: 1) una primera de carácter macro, que analizará la evolución de los indicadores agregados de logro educativo por género y los procesos sociales que impulsan estos cambios, 2) una segunda de carácter micro, que estudiará los determinantes sociales del logro educativo individual y su variación entre países.

7. CRISIS DE DEUDA PÚBLICA Y EL SISTEMA BANCARIO

Investigador Principal: Alberto M. Martín
Centro de Investigación: Centre de Recerca en Economia Internacional (CREI). Barcelona.



A lo largo de las últimas décadas, las sucesivas crisis de deuda pública han demostrado tener un elevado costo doméstico a través del sistema financiero. En efecto, el *default* por parte de un gobierno parece generar incertidumbre en los mercados financieros domésticos, sobre todo por el impacto que sufre el sistema bancario. En este proyecto de investigación, se pretende ser los primeros en utilizar datos desagregados para analizar las consecuencias de los *defaults* públicos sobre el sistema bancario doméstico. Para ello, se utiliza la base de datos Bankscope, la cual contiene información detallada de aproximadamente 30.000 bancos procedentes de todo el mundo a lo largo de un periodo de 16 años. Se espera que los resultados permitan entender mejor los costos de los *defaults* públicos y sirvan de guía para el diseño de política económica en lo referido a (i) al impacto de las reformas financieras sobre la sostenibilidad de la deuda pública y (ii) a la regulación óptima de la tenencia de deuda pública por parte del sistema bancario doméstico.

8. LOS DETERMINANTES CULTURALES DEL RENDIMIENTO EDUCATIVO

Investigador Principal: Ildelfonso Méndez Martínez
Centro de Investigación: Universidad de Murcia.

El objetivo del proyecto es analizar la influencia que la cultura, entendida



como el conjunto de valores y cualidades que una sociedad considera relevantes en una persona en un momento histórico concreto, tiene en el rendimiento escolar, en el abandono prematuro de los estudios y en el nivel educativo alcanzado. Se pretende

identificar los valores y cualidades concretos que influyen positivamente en el rendimiento escolar y en el nivel de estudios alcanzado, y negativamente en el abandono escolar. Posteriormente, se estudiará cómo ha cambiado esta forma de cultura en las últimas décadas, así como los factores determinantes del cambio cultural, prestando especial atención a la relación entre cambio cultural y cambio en las tasas de fertilidad y de participación laboral femenina. Finalmente, se analizará las implicaciones que los resultados obtenidos tienen para el diseño de intervenciones públicas tendentes a reducir el abandono escolar temprano e incrementar el rendimiento educativo.

9. HACIA UN MARCO INTEGRADO DE LA DISTRIBUCIÓN COMERCIAL EN LA UNIÓN EUROPEA: LAS LIBERTADES DE PRESTACIÓN DE SERVICIOS Y DE ESTABLECIMIENTO

Investigador Principal: Raúl Ignacio Rodríguez Magdaleno
Centro de Investigación: Universidad de Oviedo.



El mercado interior de la Unión Europea se basa en las libertades fundamentales. De las que afectan a la distribución comercial, la libre circulación de servicios y libertad de establecimiento son de especial importancia. Este proyecto se propone extraer de la Juris-

prudencia del Tribunal de Justicia de la Unión Europea los elementos esenciales de estas libertades aplicables a la distribución comercial, estudiando las medidas nacionales que tratan de impedir o dificultar su implantación al distribuidor comercial de otro Estado miembro de la Unión. La integración presupone la igualdad de los competidores y de acceso al mercado; hallar las garantías de estos principios y libertades es el fin de este proyecto.

10. EL CAPITAL CLIENTE EN MERCADOS MINORISTAS DE GRAN CONSUMO

Investigadora Principal: Natalia María Rubio Benito
Centro de Investigación: Universidad Autónoma de Madrid.

Este proyecto pretende aportar evidencia empírica a la necesidad de adop-



tar la Lógica Dominante de los Servicios (LDS) a los mercados de bienes de consumo y aportar evidencia empírica a los modelos teóricos de Capital Cliente (CC) propuestos desde la perspectiva del consumidor. Este proyecto tiene tres objetivos funda-

mentales. El primero, la identificación para establecimientos comerciales de bienes de consumo de (1) los componentes del servicio que generan valor para los consumidores y la medida en que estos componentes determinan el Capital Valor (CV) del establecimiento comercial, (2) los componentes que determinan el Capital de Marca (CM) de las marcas propias que comercializa el establecimiento y (3) los componentes que definen el valor de los programas de fidelización de los establecimientos comerciales y generan Capital Relacional (CR). Además, se pretende examinar la relación de estos tres componentes (CV, CM y CR) y el efecto de cada uno de ellos en la lealtad, el gasto y la frecuencia de compra del cliente en el establecimiento comercial, aspectos definitorios del CC perseguido por las empresas con enfoque de orientación de mercado.

11. EL USO EFECTIVO DE LOS SISTEMAS DE REABASTECIMIENTO AUTOMÁTICO EN LAS CADENAS DE SUMINISTRO DE LOS DETALLISTAS

Investigador Principal: Antti Tenhiälä
Centro de Investigación: IE Business School. Madrid.



Los sistemas de reabastecimiento automático (SRA) son herramientas de *software* que pretenden mejorar la eficiencia de los inventarios de las empresas minoristas y reducir la falta de existencias. Sin embargo, es conocido que a pesar de que algunas implementaciones de la SRA

han sido exitosas, muchas de ellas han fracasado. En este proyecto serán analizados datos relativos a la implementación de 60 SRA, abarcando cientos de productos, con el fin de explicar por qué los SRA funcionan mejor en ciertos entornos que en otros. Las hipótesis preliminares explican que los beneficios de los SRA dependen de aspectos tales como la naturaleza del patrón de demanda de los productos, los tiempos de entrega de los proveedores y la forma en que se organiza al personal de compras en las empresas minoristas. Con esta investigación será posible educar mejor a los gerentes sobre cuándo y cómo implementar SRA en sus organizaciones.

