



Memoria Científica 2012 / Índice

1	Investigación en Ciencias de la Vida y de la Materia ---	94
	XV Concurso Nacional -----	96
	Producción de hidrógeno por procedimientos biológicos. Enfermedades raras y emergentes. Biología molecular de la epigenética. Nuevos materiales biocompatibles. Acuicultura. Biotecnología para la alimentación funcional	
	XVI Concurso Nacional -----	136
	Reprogramación celular y terapia regenerativa. Modelos biomiméticos y sus aplicaciones en medicina. Enfermedades raras. Epigenoma. Cambio climático. Ciencias del mar	
2	Investigación en Ciencias Sociales -----	180
	VIII Concurso Nacional -----	182
	Macroeconomía. Economía internacional. Economía laboral Economía industrial y regulación. Distribución comercial	
	IX Concurso Nacional -----	186
	Economía internacional. Economía pública. Economía laboral Economía industrial y regulación. Distribución comercial. Análisis de indicadores educativos internacionales	
	X Concurso Nacional -----	194
	Economía internacional. Economía pública. Distribución comercial. Análisis de indicadores educativos internacionales	
	XI Concurso Nacional -----	200
	Economía internacional. Economía pública. Economía de la salud. Economía laboral. Distribución comercial. Economía de la educación. Historia económica	

1. Investigación en Ciencias de la Vida y de la Materia

Dentro del área de las Ciencias de la Vida y de la Materia, el principal objetivo de la Fundación Ramón Areces consiste en 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. En este sentido, la Fundación Ramón Areces 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.



Esta Memoria recoge los proyectos vigentes correspondientes a las dos últimas convocatorias (XV y XVI) del concurso de Proyectos de Investigación en Ciencias de la Vida y de la Materia. Destacan temas directamente relacionados con el desarrollo sostenible, tales como la producción de energía a partir del hidrógeno generado por microorganismos, la mejora de la producción piscícola mediante el desarrollo de la acuicultura o la producción de alimentos funcionales mediante biotecnología. Asimismo, dado que el desarrollo sostenible requiere un especial respeto por el medio ambiente, en la última convocatoria se ha añadido el tema de “Cambio climático”, con objeto de añadir una dimensión universal al impacto del hombre sobre su entorno. De hecho, el tema de “Cambio climático” ha venido siendo objeto del interés de la Fundación desde hace más de diez años, un interés que se ha plasmado en la dotación de becas para estancias postdoctorales en el extranjero. Los proyectos ahora vigentes en este campo se encuadran dentro del amplio espectro de los temas relacionados con el

cambio climático, tales como el estudio de las corrientes oceánicas, la influencia de la estructura de los aerosoles producidos en la combustión, la eliminación de los gases de efecto invernadero mediante nanopartículas adsorbentes o la biorremediación de suelos, entre otros.

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, estos son problemas que han sido abordados por los proyectos financiados por la Fundación Ramón Areces en este campo. En este sentido, se han diseñado revolucionarios sistemas para aumentar las defensas inmunológicas de los peces en cautividad, así como sistemas para controlar la madurez sexual de los peces o el desarrollo de bancos de esperma limpios y eficaces.

En el ámbito de la biomedicina se han propuesto temas de enorme actualidad, unos relacionados con la investigación básica y otros directamente relacionados con la investigación translacional clínica. Entre los primeros destaca 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 y en la neurogénesis. Precisamente esto último está íntimamente relacionado con el tema de otros proyectos que relacionan la epigenética con el reloj biológico, la memoria, el autismo, el cáncer o la enfermedad de Alzheimer.

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 patrocinados por la Fundación Ramón Areces se están utilizando las más modernas técnicas, tales como la proteómica, genómica, transcriptómica, epigenómica y la secuenciación masiva del genoma exómico, 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, una acuaporina o el plegamiento anormal de una proteína que resulta en una enzima defectuosa. 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 aquel que sugiere la reactivación de la telomerasa para el tratamiento del síndrome de Werner, o el uso de lentivirus en la terapia de la enfermedad autoinmune de Goodpasture, o el tratamiento de ciertas enfermedades mitocondriales por la transfección de genes de otras especies (“xenoexpresión”). Estos son solo unos ejemplos de los proyectos en curso en el área de las enfermedades raras, un tema en el que la Fundación Ramón Areces tiene un especial interés, dado el dolor humano que representa el padecimiento de una de estas enfermedades.

En la última convocatoria se ha añadido el tema de investigación “Reprogramación celular y terapia regenerativa”, en un es-

fuerzo de contribuir al desarrollo de este campo en nuestro país, puesto que ofrece un futuro esperanzador en el tratamiento de las enfermedades que más inquietan a la sociedad actual. Así, la investigación sobre la reprogramación celular podría conducir a la cura de enfermedades tan devastadoras como la lesión medular o el Alzheimer y, posiblemente, introducir una nueva vía en la curación de la diabetes tipo I. En este sentido, los proyectos vigentes tratan de reprogramar las células progenitoras neurales con objeto de reparar el tejido nervioso dañado por las enfermedades neurodegenerativas y reemplazar las inter-neuronas dañadas en el síndrome de West, o abordar el tratamiento del Trastorno del Espectro Autista (TEA).

Para llegar allí donde los métodos de la reprogramación celular y la terapia regenerativa aún son incapaces de alcanzar, la Fundación Ramón Areces ha propuesto un tema de absoluta actualidad como es el de “Modelos biomiméticos y sus aplicaciones en medicina”, en el que se financian proyectos que mediante nuevos materiales intentan dirigir el crecimiento de los tejidos para la reparación de órganos o dirigir específicamente fármacos a determinados tumores y sus metástasis, etc.

En resumen, los resultados de los proyectos patrocinados son muy satisfactorios, puesto que cumplen los objetivos de fomento y desarrollo de la ciencia española en todas aquellas vertientes que preocupan a nuestro entorno social y que directamente influirán en su mejora y desarrollo.

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

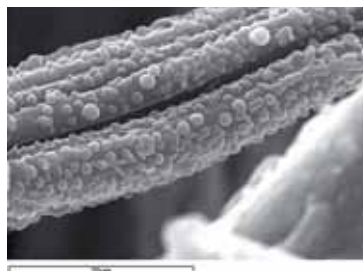
Centro de Investigación: Instituto de Catálisis y Petroleoquímica, CSIC, Madrid.



El proyecto contempla el desarrollo de celdas electroquímicas bacterianas basadas en microorganismos acidófilos del ecosistema del Río Tinto. Se ha procedido a la recogida de aguas ácidas y lodos de Río Tinto con los que se ha construido en el laboratorio un microcosmos que, reproduciendo las condiciones medioambientales imperantes en el Río Tinto, ha permi-

tido detectar la producción de altas densidades de corriente en electrodos colonizados por bacterias acidifílicas, utilizando glicerol y/o glucosa como fuente de energía en ausencia de mediadores redox. Se ha identificado que la bacteria electrogénica dominante en el ánodo pertenece al género *Acidiphilium*. Asimismo, se han identificado las bacterias *Acidithiobacillus ferrooxidans* y *Leptospirillum spp.* como principales colonizadores del cátodo.

El equipo investigador ha caracterizado las superficies de los electrodos colonizados por *Acidiphilium* con diversas técnicas. Para ello se ha desarrollado un método que permite la observación simultánea de la película bacteriana mediante técnicas de microscopía atómica de fuerzas (AFM) y de microscopía de fluorescencia en copos de grafeno modificados con las bacterias y depositados sobre un vidrio. Estos estudios han mostrado que las bacterias inmovilizadas sobre el grafeno permanecen vivas y se dividen. Este crecimiento de la película bacteriana va acompañada de la producción de sustancias poliméricas extracelulares (EPS) junto con la formación de par-



Producción científica

Artículos generados en Revistas	3
Comunicaciones en congresos internacionales	1

tículas nanométricas. Experimentos de XPS han permitido detectar la presencia de hierro en el biofilm. Otros experimentos llevados a cabo con técnicas de SEIRA indican la presencia de proteínas que contienen centros redox. Asimismo, en colaboración con la Universidad de Gante (Bélgica) se ha procedido a construir una biopila de combustible de doble compartimento utilizando cultivos puros de *Acidiphilium* y *Acidithiobacillus ferrooxidans* en los compartimentos anódico y catódico respectivamente. Actualmente, se está estudiando la producción de electricidad con esta pila de combustible microbiana.

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

Investigador Principal: Juan Imperial Ródenas

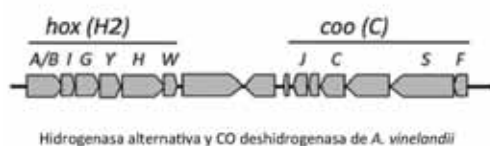
Centro de Investigación: Centro de Biotecnología y Genómica de Plantas. Universidad Politécnica de Madrid.



Azotobacter vinelandii es una bacteria estrictamente aeróbica con una gran capacidad para crecer fijando nitrógeno atmosférico. Tanto el proceso de fijación de nitrógeno como la principal enzima implicada, la nitrogenasa, son extremadamente sensibles al oxígeno, y durante años han resultado paradójicas las altas actividades nitrogenasa que presenta la bacteria. La

secuenciación del genoma de *A. vinelandii* ha permitido descubrir que existen otros sistemas enzimáticos anaeróbicos (formiato deshidrogenasa, CO deshidrogenasa, hidrogenasa) cuyo papel en el metabolismo de *A. vinelandii* no está claro. Basándose en estos datos, se propuso la posibilidad de utilizar esta bacteria como sistema modelo para expresar enzimas sensibles al oxígeno, ejemplificadas en las hidrogenasas de evolución, actualmente muy estudiadas para la bioproducción de hidrógeno. Se han utilizado sistemas hidrogenasas de *Chlamydomonas reinhardtii*, de *Clostridium acetobutylicum* y de *Shewanella oneidensis*, bien conocidos, y se han clonado, junto con sus genes accesorios, en *A. vinelandii*. Pese a que se han conseguido dichas construcciones y su expresión aeróbica en la cepa receptora, no se ha podido obtener actividades hidrogenasas relevantes en condiciones fisiológicas para *A. vinelandii*, lo que sugiere que esta bacteria no es capaz de proteger efectivamente del papel deletéreo del oxígeno a sistemas enzimáticos sensibles heterólogos, y que, por tanto, *A. vinelandii* no es un sistema modelo promisorio para la expresión heteróloga de dichos sistemas.

Un segundo objetivo pasa por estudiar el papel de una hidrogenasa alternativa detectada por



secuenciación genómica junto con una CO deshidrogenasa anaeróbica. Los estudios realizados demuestran que, insospechadamente, dicha hidrogenasa se expresa en cultivos, así como la CO deshidrogenasa que le acompaña, que tienen un papel en el crecimiento de *A. vinelandii* en condiciones diazotróficas, y que su expresión es importante también para la expresión de la hidrogenasa de captación que acompaña al sistema de fijación de nitrógeno.

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

Investigador Principal: Alberto Sola Landa

Centro de Investigación: Instituto de Biotecnología de León (IN-BIOTEC).



La producción de hidrógeno por la bacteria *Rhodobacter capsulatus* se debe a la acción de la enzima nitrogenasa, que lo libera como un producto secundario al fijar el nitrógeno molecular en ausencia de otra fuente de nitrógeno. La actividad de dicha enzima está altamente regulada debido a su gran consumo energético. En el presente proyecto

se han obtenido diferentes mutantes interrumpiendo los principales genes implicados en su regulación, como son *amtB*, que codifica un transportador de amonio; *hupABC*, que codifica una hidrogenasa asimilativa que consume parte del hidrógeno liberado; *draT*, que inhibe la actividad de la propia nitrogenasa, y *cbbLS* y *cbbM*, que codifican respectivamente las formas I y II de la enzima RubisCO, cuya eliminación hace que la bacteria tienda a disipar el poder reductor acumulado activando otras rutas, como la producción de hidrógeno. Los resultados preliminares muestran una mayor producción de hidrógeno por parte de los mutantes en condiciones en las que normalmente no se produce, como es en presencia de amonio.

Debido a la fuerte regulación de la fuente de nitrógeno sobre la nitrogenasa constantemente se están buscando nuevos compuestos que no disminuyan su actividad. En el presente estudio se ha demostrado la posibilidad de emplear gluten como fuente alternativa de nitrógeno. Su elección se debe a que la enfermedad celíaca, desencadenada por la ingesta de gluten, afecta al 1% de la población mundial y actualmente la única forma de combatirla es mediante la ingesta de una dieta libre de gluten. Una de las estrategias alternativas más prometedoras es la terapia oral con proteasas exógenas provenientes de microorganismos. La liberación de hidrógeno por *R. capsulatus* empleando gluten como fuente de nitrógeno abre la posibilidad de combinar en un solo proceso la producción de hidrógeno como fuente de energía y la de enzimas proteolíticas para el tratamiento de la enfermedad celíaca.

Producción científica

Comunicaciones en
congresos
nacionales

2

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-1b. 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. Durante la pasada anualidad se estudió la agregación de la proteína ASC para formar *specks*, paso necesario en la activación de la caspasa-1 que conduce a la producción y segregación de la IL-1 β , en células HEK293 que expresan de forma estable ASC fusionada a GFP. En esta línea celular se ha determinado la formación de *specks* por nuevas mutaciones de PSTPIP1 asociadas con el PAPA. También se ha estudiado cómo la fosforilación de tirosinas afecta a la formación de *specks* mediante la transfección en estas células con distintas kinasas, entre ellas ABL, y con LYP. Por otro lado, también se ha analizado la interacción de los nuevos mutantes de PSTPIP1 con LYP.

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

Producción científica

Artículos generados en Revistas	2
Comunicaciones en congresos nacionales	1

Producción científica

Artículos generados en Revistas	3
Comunicaciones en congresos internacionales	1



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

investigar sus orígenes y determinar sus consecuencias.

Previamente, se describió 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 ha propuesto 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 han identificado dos nuevos genes de hipoacusias no sindrómicas en humanos, *SMPX* y *OTOG*. El gen *SMPX*, cuyas mutaciones son responsables de la hipoacusia ligada al X de tipo DFN6, codifica una pequeña proteína cuya probable función es proteger al epitelio sensorial del oído frente al estrés mecánico que produce la transmisión de la señal auditiva. Por su parte, el gen *OTOG*, cuyas



Producción científica

Artículos generados en Revistas	5
Comunicaciones en congresos nacionales	2
Comunicaciones en congresos internacionales	11

mutaciones son responsables de la hipoacusia recesiva DFNB18b, codifica la otogelina, un componente de la membrana tectoria del oído interno. Además, se ha continuado el estudio de epidemiología genética de las hipoacusias no sindrómicas autosómicas recesivas en la población española. Hasta el momento se ha incluido en el estudio 140 casos familiares, cada uno con al menos dos individuos afectados. Se han investigado 40 genes, mediante genotipado de las familias para marcadores microsatélites próximos a cada gen y análisis de haplotipos. En las familias que mostraban compatibilidad con ligamiento (no exclusión), se procedió a secuenciar todos los exones y fronteras exón-intrón del gen en un individuo afecto. Se han encontrado las mutaciones responsables de la hipoacusia en 101 de las 140 familias investigadas (72.9%). La mayor contribución corresponde al locus DFNB1 (genes GJB2 y GJB6), con 63 casos (45.0%). Otros ocho genes muestran contribuciones superiores al 1%: *OTOF* (6.4%), *MYO15A* (5.0%), *SLC26A4*, *STRC*, *TMC1*, *MYO7A*, *TMPRSS3*, y *PCDH15*. Seis genes (*CDH23*, *TECTA*, *TRIOBP*, *PJVK*, *TMHS* y *LOXHD1*) presentaron contribuciones inferiores al 1%. En 24 genes no se encontraron mutaciones. La mayoría de las mutaciones encontradas eran nuevas y privadas. Este es el primer estudio epidemiológico de este grupo de trastornos realizado en una población de Europa Occidental, y proporciona datos muy relevantes para decidir las futuras estrategias diagnósticas. Asimismo, se ha continuado con los experimentos para generar un modelo murino *knock in* para una mutación específica en el gen *OTOF*.

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

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

Las helmintosis crónicas están asociadas a la producción de linfocitos reguladores que inducen protección frente al fenotipo Th2. *Anisakis simplex* es el único parásito asociado a una alta prevalencia de trastornos alérgicos agudos. Esto es debido a que los seres humanos no son hospedadores naturales de este parásito, sufriendo una parasitación aguda que, por lo tanto, carece de las características inmunorreguladoras típicas de las helmintosis crónicas. En este trabajo se han explorado las propiedades inmunomoduladoras

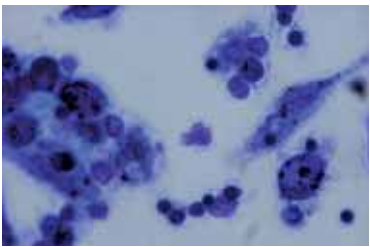


del extracto crudo (CE) y de los productos de excreción-secreción (ES) larvarios de *A. simplex* en células dendríticas derivadas de médula ósea (BMDDCs) de ratones BALB/c y C57BL/6. Se evaluaron los marcadores de membrana

Producción científica

Artículos generados en Revistas	1
Comunicaciones en congresos internacionales	6

(MHC-I y MHC-II) y la expresión de moléculas co-estimuladoras (CD80 y CD86). Las BMDDCs se cultivaron en presencia de GM-CSF y se estimularon con los antígenos CE y ES. También se añadieron los agonistas de TLR-4 (LPS) y de TLR-9 (GpG DNA)



en presencia de los antígenos de *A. simplex* y presencia de ambos antígenos; el mayor incremento se observó en la expresión de las moléculas co-estimuladoras. Los estímulos inflamatorios se incrementaron por la administración de los TLR-agonistas.

También se realizó la determinación de las citoquinas IL-12p40/p70 e IL-10 en BMDDCs estimuladas con el antígeno CE o los productos ES de larvas de *A. simplex*. La IL-12 se incrementó ligeramente tras la estimulación antigénica, aunque la expresión más alta se observó después de la co-estimulación con los antígenos y ambos TLR-agonistas con valores más altos que los observados utilizando LPS y CpG DNA solos. La expresión de IL-10 aumentó tras la estimulación con ambos antígenos. El tratamiento *in vitro* de las BMDDCs con los productos larvarios de *A. simplex* aumenta su capacidad para producir citoquinas anti-inflamatorias, tales como IL-10.

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), que le hace incapaz de degradar el lípido glucosilceramida (Glc-Cer) y éste se acumula en los

macrófagos causando las anomalías observadas. 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 gen GBA1, por otro. Polimorfismos en UGCG podrían explicar, en parte, la gran diversidad fenotípica observada en la EG. Se ha estudiado la funcionalidad de diferentes polimorfismos del UGCG asociados a la alteración de los niveles plasmáticos de glucosilceramida. Se han diseñado y construido los haplotipos correspondientes a tres variantes polimórficas del UGCG. Los datos indican que las variantes g.(-231)_(-222)ins10 y g.148A>G son factores modificadores de la severidad de

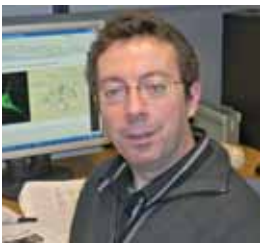
Producción científica

Artículos generados en Revistas	10
Comunicaciones en congresos nacionales	13
Comunicaciones en congresos internacionales	7

la EG y explican la variabilidad de la severidad de dicha enfermedad. También se ha identificado y analizado la variante c.(-203)A>G del gen *GBA*, observando que induce una reducción de la actividad del promotor de *GBA*. Este cambio podría inducir un fenotipo más severo en los pacientes que ya porten un defecto en este gen. También se ha estudiado las modificaciones observadas en osteoclastos derivados de monocitos de pacientes y en la osteoclastogénesis, tras adicionar al medio de cultivo las moléculas farmacológicas utilizadas en el tratamiento de la EG, con el fin de relacionar los hallazgos observados *in vitro* con las características clínicas y con la respuesta terapéutica de los pacientes. El tratamiento con Miglustat a concentraciones mayores de 7 μ M disminuye sensiblemente el número de osteoclastos, así como el tratamiento con Velaglucerasa entre 0,1 y 1 U/mL. Esta última es térmicamente más estable y menos proclive a la agregación y precipitación. Estos resultados apoyan el papel potencial de estas chaperonas farmacológicas en el tratamiento de la EG.

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 como un posible candidato para explicar las alteraciones sinápticas y cognitivas del SXF. Los objetivos específicos aborda-

dos han sido:

- 1) Evaluación de las consecuencias funcionales de la alteración en los niveles de MAP1B.
- 2) Evaluación de posibles manipulaciones experimentales para revertir estas alteraciones.

Con respecto al primer objetivo, se ha concluido que MAP1B es necesario para una forma de plasticidad sináptica conocida como *depresión a largo plazo* (o “*long-term depression*” – LTD). En concreto, se observó que en los animales heterocigotos para MAP1B (que expresan aproximadamente 50% de los niveles normales de la proteína) no es posible inducir LTD. Estos resultados refuerzan la hipótesis de MAP1B como un mediador de los trastornos cognitivos asociados al SFX.

Con respecto al segundo objetivo, se han realizado manipulaciones moleculares encaminadas a revertir el defecto sináptico debido a la ausencia de MAP1B. En concreto, se ha observado que la sobreexpresión de la GTPasa Rac1 permite normalizar la plasticidad sináptica en neuronas deficientes en

Producción científica

Artículos generados en Revistas	3
Comunicaciones en congresos internacionales	7



MAP1B. Por tanto, estos experimentos permiten concluir que la activación de Rac1 es el factor determinante que explica la ausencia de LTD en los animales deficientes en MAP1B. Y lo que es más

importante, basta restaurar los niveles de Rac1 para recuperar la plasticidad sináptica en estas neuronas.

Estos resultados ofrecen información básica sobre la función de MAP1B en las sinapsis, pero además, tienen implicaciones importantes para el desarrollo de posibles terapias que permitan corregir los defectos en plasticidad sináptica y función cognitiva asociados al síndrome de “X Frágil”.

Ensayo de la xenoexpresión como terapia génica para las enfermedades mitocondriales

Investigador Principal: Patricio Fernández Silva

Centro de Investigación: Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. 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 im-

portante. Como posible terapia génica se ha ensayado la expresión en mamíferos de enzimas sustitutivos presentes en otras especies (xenoexpresión). Se ha demostrado previamente que uno de estos enzimas, la oxidasa monopeptídica de hongos 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, se han caracterizado y está previsto comprobar su potencial terapéutico.

La caracterización de animales AOX-Cre ha permitido demostrar la expresión de AOX en diferentes tejidos (corazón, hígado, riñón, cerebro y músculo) sin efectos tóxicos o negativos. También se ha demostrado que la expresión de AOX confiere resistencia al compuesto azida sódica, por lo que se puede concluir que en nuestro modelo de ratón, AOX se expresa, se dirige a la mitocondria y es funcional. Para ensayar su potencial terapéutico se han realizado cruces que originen ratones que expresan AOX y a la vez carecen del complejo IV (Cox 10 -/- y Cox 15 -/-) tanto de forma ubiquitaria como específica de

Producción científica

Artículos generados en Revistas	6
Comunicaciones en congresos internacionales	1

músculo. Mientras que los primeros sufren letalidad embrionaria en ausencia de AOX, los segundos presentan una severa miopatía. Los resultados preliminares con los modelos específicos de músculo son muy prometedores. A pesar de una notable variabilidad interindividuo en la severidad de la miopatía y de haber analizado un número pequeño de animales, se observa en general una clara mejoría con la expresión de AOX en parámetros como ganancia de peso, funcionalidad y morfología muscular.

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 terapéuticas complementarias:
- Terapia enzimática con el fin de eliminar los metabolitos tóxicos causantes del daño clínico 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 pero que retienen un cierto grado de actividad residual y que potencialmente puedan ser rescatadas catalíticamente 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 dos enfermedades como son el jarabe de arce y homocistinuria.

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

- Con el fin de buscar potenciales chaperonas farmacológicas que provoquen una actividad estabilizante de la adenosilcobalamina transferasa (ATR) responsable de la aciduria metilmalónica tipo *cb1B* se puso a punto el sistema de expresión, purificación y caracterización de la proteína ATR que fue ensayada en la librería comercial con 2.000 compuestos de la MyriaScreen Diversity Collection (Sigma-Aldrich). Tras el *screening* inicial, 6 compuestos fueron identificados como positivos y uno de ellos provocó una estabilización de la proteína

Producción científica

Artículos generados en Revistas	3
Comunicaciones en congresos internacionales	1



ATR en hígado y cerebro de ratón mediante ensayos *in vivo* que sugiere su potencial para ser empleado como chaperón farmacológico.

-La segunda enfermedad

candidata en esta aproximación es la que engloba los desordenes congénitos de la glicosilación (CDG). Se optimizó el sistema de expresión y purificación que permitió obtener la cantidad de proteína PMM2 pura necesaria para realizar el *screening* con una batería de chaperonas moleculares empleando la librería MyriaScreen Diversity Collection. Este *screening* también resultó en la identificación de una serie de *hits* positivos que están siendo caracterizados por diversas técnicas para valorar su potencial terapéutico. 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 los chaperones farmacológicos previamente seleccionados.

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, aunque entre ellos destaca la reparación del daño en el ADN. Genes de baja, media o alta penetrancia de cáncer de mama y genes responsables de FA (*FANCs*) codifican para proteínas de esta vía. Modificadores de la penetrancia de mutaciones de *BRCA1/2* son también componentes de la vía. Entre los procesos poco caracterizados y relacionados con *BRCA1* en el riesgo de cáncer de mama se encuentra la correcta diferenciación epitelial. Durante el año 2011 se publicó la identificación de un modificador del riesgo de cáncer de mama entre mujeres portadoras de mutaciones de *BRCA1* (*PLoS Biol.* 2011). Más allá de su papel en la reparación del daño en el ADN, este trabajo incluía la descripción del mecanismo molecular que se ve alterado en los tumores que con mayor frecuencia se dan en dichas portadoras (i.e. tumores del tipo receptor de estrógeno-negativo). Más recientemente, este grupo ha analizado el gen Fanconi *SLX4* (*FANCP*) en familias de cáncer de mama sin mutaciones en *BRCA1/2* (i.e. *BRCAX*); los resultados de este estudio han sido publicados recientemente, siendo en su mayor parte negativos respecto a la identificación de alteraciones patológicas (*BMC Cancer.* 2012). Asimismo, se ha publicado la identificación de genes/variantes genéticas adicionales posiblemente asocia-

Producción científica

Artículos generados en Revistas	8
Comunicaciones en congresos internacionales	3

dos al riesgo de padecer cáncer de mama (*Breast Cancer Res. y Breast Cancer Res. Treat.* 2011, *PLoS One* 2010). En conjunto, la ejecución del proyecto ha permitido identificar nuevos componentes de la vía de señalización FA/BRCA y su posible alteración en carcinogénesis.

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

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



Se han desarrollado dos modelos de ratón genéticamente modificados que portan mutaciones genéticas típicas de pacientes con síndromes Costello (H-RasG12V) y Noonan (K-RasV14I). La caracterización de estos modelos ha

demostrado que las mutaciones en estudio dan lugar a estos síndromes. Los modelos desarrollados recapitulan muchas de las alteraciones descritas en los pacientes. Estos modelos permitirán entender el desarrollo de las alteraciones de estos síndromes, ensayar mediadas preventivas y terapéuticas y estudiar la predisposición tumoral que puedan tener estos pacientes debido a la presencia de una de las principales vías de señalización constitutivamente activa (RAS/RAF/MEF/ERK), con fuerte implicación en cáncer, desde el desarrollo embrionario y en todas las células del organismo.

En resumen, las principales conclusiones del estudio son:

- Los ratones con síndrome Noonan presentan reducción de tamaño y peso, dismorfia craneofacial, cardiomiopatías y desarrollo de leucemia monomielo-cítica juvenil, que compromete en todos los casos la supervivencia. En algunos casos también se ha visto comprometida la supervivencia perinatal.
- Se ha podido comprobar que el fondo genético influye de forma muy significativa en la severidad de las diferentes manifestaciones de los síndromes Costello y Noonan, lo que abre la puerta al estudio de nuevos genes implicados, que pueden tener importantes futuras aplicaciones terapéuticas.
- Se ha descubierto que es posible eliminar todas las alteraciones del síndrome mediante inhibición farmacológica de la vía de señalización durante el desarrollo embrionario. Se está estableciendo la ventana terapéutica, ya que el tratamiento tras nacimiento no tiene ningún beneficio.
- Los ratones con síndrome Noonan presentan cierta predisposición tumoral cuando se eliminan determinados genes supresores de tumores y/o se les estimula con procesos inflamatorios, como la pancreatitis. Se han hechos estudios paralelos comparando el desarrollo tumoral en páncreas con modelos que expresan el oncogén K-rasG12V. Sin embargo, los ratones del síndrome Costello no presentan predisposición en las mismas condiciones.

Producción científica

Artículos generados en Revistas	3
Comunicaciones en congresos nacionales	5
Comunicaciones en congresos internacionales	4

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 producida 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). Debido a su incremento en los últimos años, ha sido declarada como enfer-

medad emergente por la Organización Mundial de la Salud y se ha descrito como parásito oportunista en personas inmunodeprimidas, fundamentalmente en enfermos portadores del HIV. Es una enfermedad endémica en la cuenca mediterránea, y en España la leishmaniosis visceral se considera un problema de salud pública, siendo el perro el reservorio de la enfermedad. El laboratorio de Parasitología Molecular del Centro de Investigaciones Biológicas del CSIC ha desarrollado una vacuna recombinante basada en el gen que codifica el antígeno LACK, análogo del receptor de la proteína quinasa C activada, que induce un 70% de protección frente a una infección experimental por *L. infantum*. 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. Los perros vacunados mostraron una disminución de la sintomatología y de la carga parasitaria, un incremento del nivel de activación celular en los principales órganos diana del parásito frente a antígenos específicos de *Leishmania* y un aumento de la expresión de las citoquinas relacionadas con este tipo de respuesta como son IL-12 e IFN- γ .

Asimismo, se está llevando a cabo el estudio de los perfiles de expresión génica en el ganglio linfático, lugar preferente para la presentación de antígeno, mediante la utilización de *microarrays* de



oligonucleótidos de perro. Estos análisis van a permitir determinar los mecanismos de protección desarrollados por el hospedador mamífero, inducidos por la vacuna, frente al protozoo parásito.

Producción científica

Artículos generados en Revistas	7
Comunicaciones en congresos nacionales	9
Comunicaciones en congresos internacionales	7

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 colocación 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 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. Se ha investigado también la posible alteración de los procesos de proteostasis tales como la autofagia y el sistema ubiquitina-proteasoma y el estrés de retículo endoplasmático.

Aproximación estructural a las bases moleculares de dos patologías renales raras

Investigador Principal: Óscar Llorca Blanco

Centro de Investigación: Centro de Investigaciones Biológicas. CSIC. Madrid.

El complemento es parte de la inmunidad innata y está formado por un conjunto de proteínas en sangre que se encuentra constantemente vigilante para detectar superficies celulares "extrañas" correspondientes a patógenos. Este sistema se encuentra altamente regulado para evitar el ataque a las

Producción científica

Artículos generados en Revistas	5
Comunicaciones en congresos nacionales	1
Comunicaciones en congresos internacionales	3

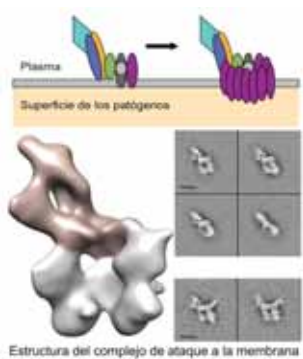


membranas de nuestras células. Mutaciones y polimorfismos en genes del complemento afectan a esta regulación, produciendo el ataque a nuestros propios tejidos, y se asocian con varias enfermedades raras tales como el síndrome hemolítico urémico atípico y la degeneración macular asociada con la edad.

Se están definiendo las bases estructurales y moleculares del complemento en varias patologías raras. Esta información molecular se está utilizando para el diseño de reactivos que bloqueen el complemento y puedan ser de interés como herramientas de investigación o como potenciales agentes terapéuticos.

Hasta la fecha los objetivos más relevantes alcanzados son:

- (a) Se han encontrado dos nuevas mutaciones en componentes del complemento asociadas a dos enfermedades raras en pacientes españoles, identificando las causas moleculares de la enfermedad en estos pacientes (Martínez-Barricarte *et al.* 2010 y un artículo enviado a publicar en diciembre de 2012).
- (b) Se ha recopilado la información sobre la mayor parte de las mutaciones descritas en complemento y que se asocian con la enfermedad (Rodríguez de Córdoba *et al.* 2011).
- (c) Se ha analizado el ensamblaje y regulación del “complejo de ataque a la membrana” que ataca patógenos, pero que agrede a los tejidos propios en diversas patologías (Bubeck *et al.* 2011 y Hadders *et al.*, 2012).
- (d) Se han comenzado a definir las bases moleculares que regulan el paso de una fase efectora a una regenerativa durante la activación del complemento (Alcorlo *et al.* 2011).
- e) Basándose en la información obtenida sobre los mecanismos moleculares del complemento, se están desarrollando anticuerpos que modulen el complemento (1 artículo en preparación).



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

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

El síndrome de microdelección 16p11.2-p12.2 se caracteriza por la delección recurrente de una región pericentromérica en el cromosoma 16 humano. Esta delección provoca diversos problemas en niños que incluyen retraso mental, alteraciones craneofaciales y problemas cardiovasculares. En la actualidad, no

Producción científica

Artículos generados en Revistas	6
Comunicaciones en congresos nacionales	3
Comunicaciones en congresos internacionales	5

Producción científica

Artículos generados en Revistas	24
Comunicaciones en congresos nacionales	15
Comunicaciones en congresos internacionales	21

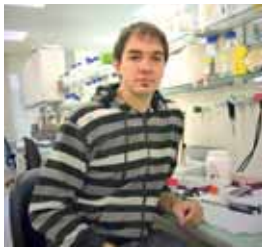


se conoce el gen o los genes responsables de estos defectos. Recientemente se ha generado un modelo animal con una mutación nula en la quinasa mitótica Plk1, localizada en humanos en la región

delecionada. Los ratones heterocigotos para esta mutación presentan varios de los problemas observados en el síndrome humano, incluyendo problemas cardiovasculares, craneofaciales y de conducta. Los resultados hasta el momento indican que parte de estos defectos se deben a la función de Plk1 en la elasticidad de las arterias y en la división asimétrica de neuroblastos. Por una parte, Plk1 es esencial para la activación correcta de la ruta molecular de RhoA en las células de músculo liso vasculares. Esta función está mediada por la capacidad de Plk1 de favorecer la activación de RhoA por diversas moléculas con actividad intercambiadora de nucleótidos. Por otra parte, la deficiencia parcial en Plk1 provoca una deficiencia en la división asimétrica de los precursores de neuronas durante el desarrollo. Esta deficiencia causa una formación anómala de las estructuras cerebrales durante el desarrollo. En la actualidad se están examinando las rutas moleculares que median este defecto ante la falta parcial de Plk1. Por otra parte, la ausencia completa de Plk1 provoca una letalidad celular que impide el desarrollo del cerebro como se ha observado mediante el uso de modelos animales condicionales. Estos datos pueden tener implicaciones relevantes en clínica dado el interés reciente en el uso de inhibidores de Plk1 en el tratamiento del cáncer.

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

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



Las porfirias constituyen una familia de enfermedades autosomales provocadas por la existencia de mutaciones en los diferentes enzimas responsables de la biosíntesis del grupo hemo. En particular, la pérdida de actividad catalítica en la uroporfirinógeno III sintasa es la responsable última de la porfiria eritropoyética congénita (CEP). Estudios anteriores han revelado que un buen número de mutaciones patogénicas desestabilizan la conformación nativa de la proteí-

Producción científica

Artículos generados en Revistas	4
Comunicaciones en congresos nacionales	6
Comunicaciones en congresos internacionales	1



na *in vitro*. En el presente proyecto de investigación se han estudiado, *in vivo*, los cambios de estabilidad del enzima en su forma silvestre y para los mutantes patogénicos más frecuentes. Los resul-

tados obtenidos han permitido establecer que la mutación más frecuente y la más agresiva encontrada (C73R) debe su patogeneicidad a una pérdida de la estabilidad de la proteína. La introducción de mutaciones adicionales de carácter correctivo permite reestablecer la actividad en líneas celulares eucariotas, si bien se observa la presencia de agregados proteicos. Con el fin de establecer las bases para posibles tratamientos terapéuticos, se está estudiando el efecto de distintas “chaperonas químicas o moleculares” sobre la estabilidad *in vivo* de las proteínas mutantes. Se están utilizando métodos computacionales para el diseño de inhibidores de la porfobilinógeno deaminasa (el enzima 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. Los resultados preliminares en esta línea de investigación han demostrado que la estabilización de la uroporfirinógeno III sintasa mediante chaperonas moleculares *in vitro* es factible y se ha encontrado un sitio de unión con afinidad moderada-débil.

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

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



La fasciolosis es una helmintosis zoonótica emergente en el ser humano. En los dos primeros años del proyecto se diseñaron nuevos candidatos a vacunas y se estudió la respuesta inmunológica utilizando el novedoso sistema ADAD de vacunación, utilizando inmunomoduladores naturales y sintéticos. Después de realizar un análisis estadístico multivariante de producción de citocinas, dinámica de anticuerpos (IgG, IgG1, IgG2a, IgM, IgA e IgE) y subpoblaciones linfocitarias, se seleccionaron los péptidos denominados PB1, PB2, PB5, PB6, PT2, PT3 y PT4 para los estudios de protección *in vivo* en modelo murino tras la infección experimental con metacercarias de *Fasciola hepatica*. Para ello, grupos de siete ratones de la cepa CD1 fueron inmunizados con

Producción científica

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



los péptidos individuales, pero también se emplearon las siguientes mezclas de péptidos con respuestas inmunológicas definidas: (B6+T2), (B1+B5+B6), (T2+T3+T4),

(B1+B2+B5+B6+T2+T3+T4) formulados en el sistema ADAD de vacunación y empleando el inmunomodulador de síntesis química AA0029. Los ratones fueron infectados por vía oral con siete metacercarias de *F. hepatica* dos semanas después del procedimiento de inmunización.

Los resultados mostraron que la inmunización de los ratones con los péptidos sintéticos disminuye las lesiones hepáticas ocasionadas por la infección, reduce el número de vermes adultos desarrollados y aumenta la supervivencia de los ratones. Los ratones que fueron inmunizados con la mezcla de péptidos (PT2+PT3+PT) y con el péptido PB2 presentaron los mejores resultados de protección, mostrando porcentajes de supervivencia del 80% y 67% respectivamente. Los ratones de estos grupos mostraron mayores niveles de IL-4 y de IL-6 comparado con los ratones no protegidos y menores niveles de IFN- γ .

Los resultados obtenidos sugieren el uso de péptidos diseñados mediante herramientas de bioinformática y sintetizados químicamente como candidatos a vacuna contra la fasciolosis causada por *F. hepatica*; sin embargo, serán necesarios posteriores estudios de inmunización en modelos experimentales de campo, tales como ovejas, para confirmar estos resultados.

Iminoazúcares sp2 como chaperonas químicas: una estrategia general para el tratamiento de desórdenes de almacenamiento lisosomal

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



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, una familia de glicomiméticos que presentan una elevada selectividad de unión a glicosidasas y son susceptibles de adap-

Producción científica

Artículos generados en Revistas	12
Comunicaciones en congresos nacionales	2
Comunicaciones en congresos internacionales	10

tarse 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 G_{M1} .

Basándose en el análisis previo de estructuras de rayos X o modelos computacionales de complejos entre iminoazúcares sp^2 y las enzimas β -glucocerebrosidasa, α -galactosidasa y β -galactosidasa lisosomales, cuyas mutaciones son responsables de las enfermedades mencionadas, se diseñaron chaperonas que explotan interacciones no glicónicas para garantizar la selectividad de acción frente a cada una de estas enzimas. Como alternativa, se ha explorado la posibilidad de implementar el concepto de multivalencia para incrementar la afinidad de iminoazúcares frente a glicosidasas. Los resultados más destacados son:

- (i) Desarrollo de nuevas chaperonas farmacológicas para el tratamiento de variedades neuronopáticas de la enfermedad de Gaucher y demostración de su eficacia en neuronas obtenidas mediante diferenciación de células pluripotentes inducidas; los nuevos candidatos incluyen compuestos activos frente a la mutación L444P.
- (ii) Diseño de ligandos específicos de β -galactosidasa con actividad chaperona en una amplia gama de mutaciones asociadas a gangliosidosis G_{M1} y demostración de su eficacia *in vivo* en ratones que expresan la mutación R201C.
- (iii) Identificación de compuestos con actividad chaperona en una amplia gama de mutaciones asociadas a la enfermedad de Fabry tanto en fibroblastos de pacientes como en transfectantes que expresan las mutaciones correspondientes.
- (iv) Demostración de la existencia de efecto multivalente en la interacción glicomimético: glicosidasa para determinadas enzimas y primeras evidencias de su potencial en el desarrollo de nuevas chaperonas farmacológicas.

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 caracterizado por anomalías cutáneas, 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

Producción científica

Artículos generados en Revistas	4
Comunicaciones en congresos nacionales	6



piel y el intestino. El acortamiento de los telómeros en la sangre periférica de los pacientes con DC la ha identificado 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 de este 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 nos 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, y es posible rescatar la actividad telomerasa con los mencionados lentivirus. 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. También se han obtenido nanopartículas que pueden descargar su contenido en células senescentes que expresan el marcador β -galactosidasa ácida. Finalmente, se ha recibido de la EMA la denominación del péptido GSE24.2 como medicamento huérfano para el tratamiento de DC (EU/3/12/1070-EMA/OD/136/11).

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 de Madrid.

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



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

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

-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.

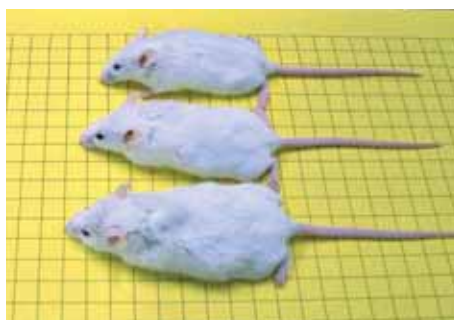
-Efectos del Ap_4A y PPADS sobre las aquaporinas.

-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 obtenidos:

Se han continuado estudios sobre los efectos del Ap_4A y el PPADS sobre la aquaporina 1 y se ha estudiado el papel del silenciamiento de esta proteína.

Los experimentos demuestran que los condrocitos acondroplásicos humanos evolucionan hasta morir por efecto del FGF9 (hasta ahora se había realizado en células de ratones). Paralelamente, se ha podido comprobar cómo el dinucleótido Ap_4A y el compuesto PPADS son capaces de prevenir este fenómeno al igual que lo hacía en las células de ratón; sin embargo, y esto es importante, esta vez en los condrocitos acondroplásicos humanos. Este hecho es muy esperanzador, pues permite seguir apostando por estos compuestos para el tratamiento de esta patología. El estudio detallado de la aquaporina 1, con el objeto de conocer si participaba o no en el papel protector que desempeña el Ap_4A y el PPADS, mostró que el tratamiento con FGF9 tiende a ubicar las aquaporinas en localizaciones periféricas de la célula, cuando se compara con la distribución más general, o incluso perinuclear, de las células control. Se ha dado un paso más en la investigación y se ha podido realizar ensayos en un modelo de acondroplasia. Se trata de un ratón que tiene el gen humano que causa la enfermedad. Los experimentos demuestran que los efectos de la sustancia PPADS han resultado sorprendentes en los ratones. El tratamiento comenzó a los dieciséis días del nacimiento de los animales y a partir de la administración de la cuarta dosis del medicamento –cada espécimen recibía dos inyecciones semanales– los ratones acondroplásicos han comenzado a experimentar cambios; es decir, han comenzado a crecer más que los no tratados. Parece que este es un paso sin precedentes en la prácticamente inexistente farmacología para la acondroplasia.



Producción científica

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

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

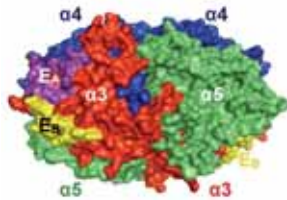
Investigador Principal: Jesús Rodríguez Díaz
Centro de Investigación: Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos (IATA). CSIC. Valencia.



El presente proyecto pretende llevar a cabo una caracterización profunda del epítodo del autoantígeno Goodpasture (GP) mediante la combinación de potentes técnicas poco utilizadas en nuestro entorno científico. Hasta el momento, para la consecución de este objetivo se ha llevado a cabo la pro-

ducción de las formas recombinantes tanto de la cadena $\alpha 3(IV)$ NC1 como de los 3 dominios no colagenosos $\alpha 3(IV)$, $\alpha 4(IV)$, $\alpha 5(IV)$ de forma conjunta en el sistema de baculovirus, produciendo así el antígeno GP para la caracterización de los anticuerpos circulantes y unidos a riñón de pacientes GP. La caracterización fina del epítodo se ha realizado mediante la combinación de mutagénesis dirigida $\alpha 3(IV)$ 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 mediante SPR de complejos de ambas formas del dominio NCI- $\alpha 3$ con mAb3 ha revelado diferencias conformacionales entre ambas formas.



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

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

El síndrome de Down (SD) es un trastorno cromosómico que produce cierto

Producción científica

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



grado de retraso mental. 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.

Objetivo: Estudiar el mecanismo de acción del ácido oleico, como factor neurotrófico, en un modelo celular del síndrome de Down.

Metodología: Se han utilizado líneas celulares inmortales derivadas de la corteza de un ratón trisómico, Ts16, (CTb). Como control se usaron líneas inmortales derivadas de un ratón normal (CNh).

Resultados: Los resultados obtenidos muestran que el ácido oleico induce la expresión de la colina-acetiltransferasa, 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, un gen localizado en el cromosoma 21 en humanos y que codifica una proteína kinasa que puede ser responsable del retraso mental. 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 se revierte el efecto en línea trisómica. El ácido oleico se localiza preferentemente en la membrana citoplasmática en las células normales. Sin embargo, en las trisómicas su localización es difusa. Se han analizado componentes de la membrana plasmática en ambas líneas celulares para conocer el porqué de esta diferencia y se ha visto que las células trisómicas tienen un porcentaje menor de fosfatidilcolina. En estos momentos se está analizando la expresión de las enzimas implicadas en la síntesis de fosfatidilcolina y, posteriormente, se analizarán otros componentes de la membrana como el colesterol.

3. BIOLOGÍA MOLECULAR DE LA EPIGENÉTICA

Factores de transcripción y la formación de heterocromatina en *Drosophila*

Investigadora Principal: Natalia Azpiazu Torres

Centro de Investigación: Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa”. CSIC-UAM.

Los factores de transcripción son proteínas capaces de unir AND y regular la transcripción de genes subsidiarios. Históricamente han sido considerados como claves durante el desarrollo en *Drosophila melanogaster* ya que están situados en la parte alta de las cascadas de regulación génica. Su función es unirse al ADN en regiones promotoras y/o *enhancers* para facilitar o reprimir la

Producción científica

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

Producción científica

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



transcripción de sus genes diana durante el desarrollo. El grupo ha centrado sus estudios en dos tipos de factores de transcripción: los de la familia Hox-TALE *homothorax (hth)/extra-denticle (exd)* y los de la familia Pax *eyegone (eyg)/twin of eyegone (toe)*. Se trata de genes con un alto grado de conservación en el Reino Animal y con múltiples funciones descritas tanto en *Drosophila* como en vertebrados. Hace unos años describieron por primera vez una función inesperada de *hth* uniéndose a secuencias satélites y facilitando su transcripción durante el desarrollo embrionario temprano en *Drosophila*. Esta transcripción es necesaria para el correcto ensamblaje de la heterocromatina constitutiva que forma los centrómeros y telómeros. En ausencia de *hth* las primeras divisiones sincitiales ocurren de manera aberrante (Salvany *et al.*, 2009). Se ha podido también demostrar que *Eyg/Toe*, factores que actúan siempre como represores transcripcionales, reprimen a su gen diana *wingless (wg)* durante el desarrollo del ojo formando una estructura heterocromática cerrada en el *enhancer* específico de ojo (Salvany *et al.*, 2012). En vertebrados ha sido descrito en los últimos meses que los genes de la familia Pax son capaces también de unirse a secuencias satélites para regular su transcripción (Bulut-Karslioglu *et al.*, 2012), aunque no se conoce la relevancia de esta nueva función durante el desarrollo. El grupo está estudiándola en el embrión temprano de *Drosophila*. Los resultados indican que la ausencia de *eyg/toe* durante las divisiones sincitiales tiene como consecuencia la desincronización de las divisiones y una gran cantidad de fragmentación cromosómica. Actualmente, se está analizando la causa de este fenotipo.

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. Recientemente, se ha descubierto que alteraciones de factores epigenéticos ocurren en procesos fisiológicos en el animal adulto (por ejemplo, el envejecimiento). En el sistema nervioso las alteraciones epigenéticas pueden ser la base molecular de síndromes que causan deterioro cognitivo, así como participantes activos de los procesos cognitivos. Durante los dos primeros años de proyecto, se ha descubierto que la PARi-lación proteica es necesaria para el establecimiento de memorias duraderas

Producción científica

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



y para el establecimiento de cambios sinápticos de larga duración. Además, se ha determinado que en estos proce-

sos juega un papel fundamental la PARilación de la histona H1 y su posterior eliminación de promotores de genes relacionados con la plasticidad neuronal. A continuación, 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, metilación de la histona H3 en la lisina 9 y 27, y metilación de DNA) durante el establecimiento de memorias. 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, sugiriendo una jerarquización en estos procesos durante la consolidación de memorias.

Durante el último año de la ejecución del proyecto, se ha estudiado el papel de la metilación del DNA en promotores específicos. Se ha enfocado los estudios al promotor de gen que codifica para *bdnf*. En estos momentos se están analizando los resultados obtenidos en dichos promotores a distintos tiempos después de la sesión de entrenamiento. Además, a nivel conductual se han buscado estrategias epigenéticas que puedan restablecer el efecto de la inhibición de PARP1. Así se ha descubierto que el tratamiento con inhibidores de histonas desacetilasas bloquea el efecto conductual de la inhibición de PARP1.

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. Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL). Barcelona.

Los objetivos que se persiguen en este proyecto se fundamentan en la búsqueda de la funcionalidad de T-UCRs (y concretamente, el *Uc.283+a*) epigenéticamente alterados por metilación. Por ende, los objetivos de este proyecto se enumeran a continuación:

1. – Estudio de interacción RNA-RNA.
 - 1.1.- Averiguar si el *Uc.283+a*, puede actuar como un NAT (*"Natural Antisense Transcript"*), respecto a genes codificantes de proteína.
 - 1.2.- Estudio del *Uc.283+a* como competidor endógeno (*ceRNAs*) de pequeños ARNs no codificantes, como los microRNAs, infiriendo en la alteración de las dianas naturales de dichos microRNAs (*"efecto esponja"*).

Producción científica

Artículos generados en Revistas	9
Comunicaciones en congresos nacionales	2
Comunicaciones en congresos internacionales	3



2. – Estudio de interacción RNA-Proteína.

3. – Estudios estructurales.

En los estudios se llegó a la conclusión de que el *Uc.283+a* actúa como competidor endógeno de, al menos, dos ARNs (*RGS14* y pre-miR-195).

Ambas interacciones fueron corroboradas por varios métodos, como la mutagénesis dirigida de los nucleótidos implicados en la interacción, el bloqueo con Oligo-2' O-Methyl (O-Me) nucleotides y, para el caso de *RGS14*, se realizó BIACORE, tecnología de biosensores basada en el fenómeno de resonancia de plasmón de superficie que permite ver en tiempo real el proceso de interacción entre biomoléculas.

En vista de los resultados obtenidos, el objetivo a corto plazo es profundizar en la implicación funcional de estos hallazgos. Se intentará apoyar y reforzar los resultados con estudios de RNA FISH e inmunocitoquímica que ayude a dilucidar el papel regulador que pueda estar ejerciendo *Uc.283+a*, sobre *RGS14* y, en consecuencia, con sus *partners* directos, así como el *Uc.283+a* sobre el miR-195, por ende, en sus dianas naturales.

En cuanto al estudio RNA-Proteína, se utilizará el sistema de la asociación entre la proteína recombinante MS2-MBP, la cual se une a una serie de 12x *hairpins* en la región *upstream* del *Uc.283+*, para la identificación de aquellas proteínas que estén físicamente unidas al T-UCR de interés, y que estén implicadas en el procesamiento o funcionalidad del mismo.

Y por último, y en relación al análisis estructural, existen muchas preguntas que todavía no tienen respuesta en lo que se refiere al significado funcional que esconde la secuencia primaria de un RNA no codificante largo. ¿Están los diferentes motivos funcionales embebidos en la secuencia primaria? ¿Cómo una secuencia primaria se 'traduce' en motivos compuestos por estructuras secundarias?

En asociación con dilucidar las proteínas asociadas, es de vital importancia conocer la estructura secundaria, que por supuesto tendrá este ARN no codificante (2.5 kb). Para ello, se realizará un SHAPE-SEQ (*Selective 2'-hydroxyl acylation analyzed by primer extension sequencing*) que, en resumen, se trata de una estrategia de modificación química por la cual se debe someter al *Uc.283+a* a una reacción con un reactivo (1M7) y que este reaccionará con cada nucleótido de la secuencia a estudio en función de la accesibilidad o no, seguido de un RNA-Seq.

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

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

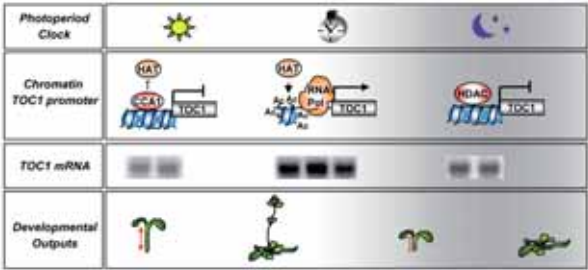


El reloj circadiano es un mecanismo endógeno que percibe las señales ambientales y las traduce en información temporal para generar ritmos biológicos. La función circadiana depende de la modulación temporal de la actividad transcripcional en prácticamente todos los organismos multicelulares examinados hasta la fecha.

En *Arabidopsis*, el sistema circadiano depende de la actividad de dos osciladores, diurno y nocturno, así como de la compleja regulación entre ambos. El uso de métodos de inmunoprecipitación de cromatina seguidos de secuenciación masiva ha permitido obtener resultados que han cambiado el paradigma de la función circadiana en *Arabidopsis* y han sacudido los pilares fundamentales imperantes durante los últimos 10 años. El grupo ha descrito la función de un componente esencial del reloj denominado TOC1, que actúa como represor generalizado de los osciladores (diurno y nocturno) circadianos. El mecanismo de represión es esencial para el correcto funcionamiento del reloj y depende de la unión circadiana de TOC1 a los promotores de los genes que regula. Los resultados han sido publicados en la revista *SCIENCE*.

Entre los mecanismos de modulación de la expresión génica también destacan modificaciones de las histonas, tales como acetilación o metilación, que controlan el grado de compactación de la cromatina y regulan el estado transcripcional celular. 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. Los trabajos más recientes también han permitido identificar uno de los componentes implicados en la deposición de dichas

marcas epigenéticas y su mecanismo de funcionamiento, basado en una regulación muy precisa de la unión de los



represores del reloj (incluyendo TOC1) a los promotores de los genes circadianos que regulan. Los resultados de este trabajo han sido publicados en la revista *Proceedings of the National Academy of Sciences*.

Producción científica

Artículos generados en Revistas	7
Comunicaciones en congresos nacionales	3
Comunicaciones en congresos internacionales	8

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.

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.

Los resultados de este grupo y los publicados recientemente por otros grupos indican que hay muy pocas alteraciones genéticas recurrentes en TEA, la mayoría son eventos únicos. Esta gran heterogeneidad genética dificulta la interpretación de los resultados. No obstante, se han identificado algunos cambios de dosis en distintos genes que causan TEA o que podrían ser factores de predisposición.

La prevalencia de microduplicaciones o microdeleciones causantes de patología en la serie de pacientes se sitúa entre el 10% y el 15%. Sin embargo, hay que considerar que se trata de una serie muy seleccionada de autismo sintromico y que los resultados son todavía preliminares.

Se ha completado un formulario de recogida de datos de todos los pacientes que incluye: anomalías congénitas, rasgos dismórficos, patrones de comportamiento, datos neurológicos y antecedentes familiares. Todo ello se ha recogido en una base de datos de valor incalculable, a la que se han ido añadiendo los resultados de los estudios genéticos de los pacientes. Sin embargo, dada la gran heterogeneidad genética de los TEA, es imposible encontrar cualquier correlación trabajando con genes individuales por la baja implicación de cada uno de ellos. Por ello, se está intentando integrar los genes implicados en rutas funcionales con el fin de tenerlos agrupados y buscar relaciones con las diferentes características clínicas recogidas.

A la vista de los resultados de este grupo y los obtenidos por los diferentes grupos que investigan en autismo, en el último año, ha quedado demostrado que la heterogeneidad genética del autismo es mucho mayor de lo que se esperaba. En la actualidad, se estima una cifra de entre 500 y 1.000 genes que podrían intervenir de alguna



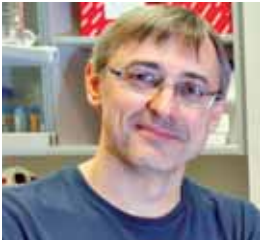
Producción científica

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

manera en este trastorno, cada uno de ellos participaría en una muy pequeña proporción de los casos. Por tanto, por el momento resulta ineficaz reducir el estudio a un número limitado de genes por la baja prevalencia de cada uno de ellos en los TEA.

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 celular conlleva un extenso cambio en el patrón de expresión génico. Este proceso requiere cambios epigenéticos; es decir, cambios en los patrones de expresión que se hereden de células madre a células hija sin alterar la secuencia del DNA. En este proyecto se estudia la regulación del complejo de la demetilasa de la lisina 4 de la histona H3 LSD1/CoREST, un complejo que reorganiza modificaciones epigenéticas. Se ha descubierto que la actividad del complejo LSD1/CoREST está regulada por la modificación mediante 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. El equilibrio entre iBRAF y BRAF35 controla la diferenciación de progenitores neurales. El complejo LSD1/CoREST también regula otros procesos de diferenciación. La última parte del proyecto se está centrando en la transición de célula epitelial a célula mesenquimal, un proceso esencial en el desarrollo y en la formación de metástasis. Se ha demostrado que iBRAF y BRAF35, asociados al complejo LSD1/CoREST, reprimen coordinadamente caracteres epiteliales. En resumen, los resultados demuestran que la alteración en los niveles de los factores iBRAF y BRAF35 conlleva alteraciones en la diferenciación celular. Esto correlaciona con el hecho de que ambos genes se encuentran sobreexpresados en ciertos tipos de tumores.

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 cromatina juegan un papel fundamental en la detección, señalización y reparación de las lesiones en el genoma y, por tan-

Producción científica

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



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 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.

En este proyecto se ha caracterizado 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. Los resultados apuntan que la presencia de H3K79me expuesta en los nucleosomas excluye de los cromosomas a Pch2, que queda recluida en la región heterocromática del rDNA y, de este modo, posibilita la unión de Hop1 a los cromosomas. 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 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, se está avanzando en el estudio de la relevancia biológica de otras modificaciones de la cromatina (H3K56-ac, H4K16-ac) y de la incorporación de variantes de histonas (H2A.Z) implicadas en diversos aspectos de la dinámica meiótica 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.

El proyecto investiga la heterogeneidad bioquímica de complejos con subunidades Ring1A y Ring1B, productos Polycomb con actividad monoubiquitin ligasa específica de la histona H2A y su contribución a la homeostasis de células embrionarias y adultas. Durante la caracterización de complejos que contienen Ring1A y Ring1B se han determinado los sitios de unión a cromatina de células stem embrionarias

to, en el mantenimiento de la integridad genómica. En este proyecto se estudian los mecanismos moleculares epigenéticos implicados en la dinámica meiótica de los cromosomas, con

Producción científica

Artículos generados en Revistas	4
Comunicaciones en congresos nacionales	1
Comunicaciones en congresos internacionales	6

Producción científica

Artículos generados en Revistas	1
Comunicaciones en congresos internacionales	3

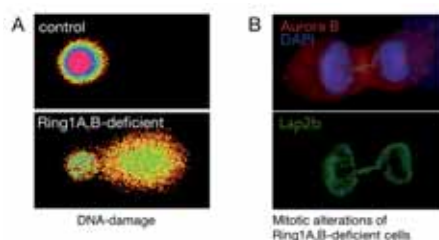


de RYBP, una subunidad común a varios de estos complejos. Uno de ellos contiene una proteína apenas conocida con repeticiones WD, Wdr68/Dcaf7. El estudio funcional de estos complejos,

a través de la inactivación de esta subunidad específica de complejo es complicado debido a la toxicidad y detención del ciclo celular resultantes. Una estrategia alternativa es la identificación de un mutante Ring1A/B que no interaccione con Wdr68 y su uso en experimentos de rescate del fenotipo de pérdida de Ring1B. En un primer paso, la identificación de los dominios de contacto, se observa que la unión directa de Wdr68 y Ring1B tiene lugar a través del extremo N-terminal de Ring1B y que es facilitada por otra subunidad, Pcgf5.

Ring1A y Ring1B son esenciales para el mantenimiento del compartimento hematopoyético, como muestra la aplasia medular que se observa en ratones deficientes en estos productos. Sin embargo, esta alteración no es (o no solo) la consecuencia de la acumulación de inhibidores de proliferación celular, conocidas dianas de Ring1A y Ring1B, ya que ratones en los que estos inhibidores son eliminados también desarrollan aplasia en ausencia de proteínas Ring1.

Al investigar la posibilidad de funciones no transcripcionales se ha detectado la presencia de daño en el DNA que no es reparado y presumiblemente resulta en alteraciones mitóticas que están siendo estudiadas.



4. NUEVOS MATERIALES BIOCOMPATIBLES

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

Investigador Principal: Manuel Arruebo Gordo

Centro de Investigación: Instituto Universitario en Nanociencia de Aragón. Universidad de Zaragoza.

En el desarrollo del presente proyecto de investigación se planteó la generación de nanopartículas de oro como biomateriales aplicables en el tratamiento antitumoral por hipertermia fotoinducida mediante un láser en el infrarrojo cercano (NIR), en combinación con una aproximación de terapia génica que refinaría el procedimiento, evitando la destrucción de tejidos adyacentes sanos,

Producción científica

Artículos generados en Revistas	1
Comunicaciones en congresos internacionales	4



y reforzaría la destrucción de la zona tumoral afectada. Los objetivos concretos incluían: i) sintetizar y caracterizar nanopartículas con

propiedades de resonancia de plasmón superficial; ii) demostrar su estabilidad física en medios fisiológicos y su estabilidad después de liofilización para poder conseguir un preparado farmacológicamente estable; iii) determinar las dosis subcitotóxicas de las nanopartículas que se emplearán en los ulteriores experimentos de fototerapia y transferencia génica; iv) poner en marcha un equipo experimental de fototerapia inducida por láser NIR; v) evaluar la capacidad de las nanopartículas sintetizadas para elevar la temperatura de las células mediante hipertermia fotoinducida mediante láser NIR; y vi) explorar la capacidad de las nanopartículas para activar un gen reportero controlado por un promotor del gen humano hsp70, tras la aplicación de un láser NIR y producir la elevación de la temperatura localizada; finalmente, vii) diseminar los resultados con el objeto de evaluar la calidad de la investigación, ampliar el conocimiento, interactuar con otros grupos del área, y continuar con la investigación iniciada.

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

Investigadora Principal: Marta Ferrer Puga

Centro de Investigación: Clínica Universidad de Navarra. Universidad de Navarra.

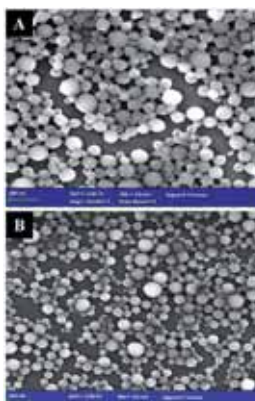


Se ha descrito por primera vez que el sensibilizante primario en España al cacahuete parece ser que es el melocotón, siendo el alérgeno responsable su *Lipid transfer protein* (LTP), Pru p 3. Se ha estudiado asimismo el comportamiento diagnóstico de la LTP del cacahuete. A raíz de este trabajo, se ha incluido en la micromatriz ISAC

CR103 (ThermoFisher) el Ara h 9 en su panel. En segundo lugar, se ha demostrado que el procesamiento influye en el patrón inmunológico. Los extractos de cacahuete tostados presentaron mayor inmunogenicidad (IgG1, IgG2a e IgA) y alergenicidad (IgE) en ratón que los extractos crudos, especialmente tras su administración por vía intradérmica. Los extractos de cacahuete con lípidos presentaron una mayor respuesta TH1 que los extractos delipidados. A continuación, se encapsularon extractos de cacahuete en diferentes formu-

Producción científica

Artículos generados en Revistas	6
Comunicaciones en congresos nacionales	4
Comunicaciones en congresos internacionales	8

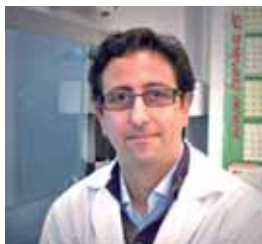


laciones de nanopartículas del polímero PVMA y se realizaron los estudios de alergenicidad en modelo de ratón. Este es el primer trabajo que describe la encapsulación de extractos de cacahuete completos en nanopartículas poliméricas. La antigenicidad no varió tras su encapsulación. Las nanopartículas indujeron una fuerte respuesta TH1, con mayores niveles de anticuerpos IgG2a e IFN- γ , menor producción de IgG2a y IL-5, y menor inducción de IgE. Las nanopartículas también aumentaron la inmunogenicidad de los extractos de cacahuete por vía oral, con una inducción de una respuesta de TH2/TH1 balanceada. Además, fueron capaces de disminuir de manera significativa la producción de citoquinas pro-TH2 (IL-4, IL-5 e IL-6), aumentar los niveles de IFN- γ (marcador TH1) y de aumentar la liberación de IL-10, lo que sugiere su efecto modulador sobre las células T reguladoras. Finalmente, se han probado estas formulaciones con extracto de cacahuete en el modelo de ratón alérgico al cacahuete, observando asimismo que conferían un grado significativo de protección. Las propiedades observadas hacen de las nanopartículas un coadyuvante muy prometedor para la inmunoterapia con cacahuete.

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.

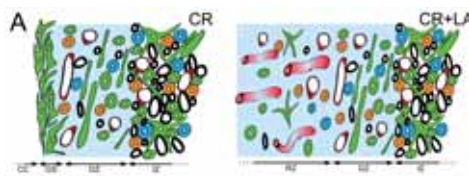


El daño en el sistema nervioso central de los mamíferos puede causar minusvalías irreparables debido a la limitada capacidad de autorregeneración del tejido neural. Las terapias celulares con técnicas de ingeniería tisular son un campo de investigación emergente en el tratamiento de las degeneraciones del sistema nervioso central.

Requieren diversos componentes: la identificación de poblaciones celulares con potencialidad regeneradora, su expansión *in vitro*, estrategias de inmunosupresión en su 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

Producción científica

Artículos generados en Revistas	3
Comunicaciones en congresos nacionales	2
Comunicaciones en congresos internacionales	7



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 una segunda fase se planteó como objetivo evaluar el potencial de estos biomateriales en animales y su capacidad para regenerar zonas dañadas. Así, mediante experimentos *in vivo* en roedores se ha demostrado la viabilidad de biomateriales poliméricos basados en etilacrilato como estructura soporte en la regeneración del sistema nervioso. Como último objetivo se planteó la estrategia de utilizar tratamiento farmacológico antioxidante con fines neuroregenerativos y angiogénicos; el objetivo fue conseguido mediante la aplicación de ácido lipoico capaz de atravesar la barrera hematoencefálica en animales con daño cerebral. Se demostró *in vivo* la capacidad antioxidante del ácido lipoico, 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. En la actualidad se trabaja en la terapia combinada mediante la aplicación conjunta de células madre, biomateriales y tratamiento farmacológico antioxidante.

Nuevos materiales nanoestructurados multifuncionales para aplicaciones biomédicas

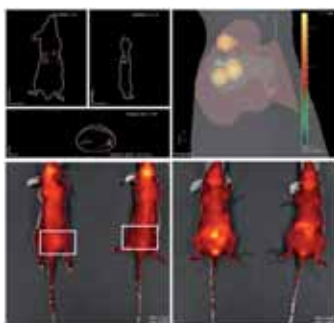
Investigador Principal: Pablo Taboada Antelo
Centro de Investigación: Facultad de Física. Universidad de Santiago de Compostela.



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 teragnósticas multifuncio-

Producción científica

Artículos generados en Revistas	26
Comunicaciones en congresos nacionales	3
Comunicaciones en congresos internacionales	24



nales 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. Se están desarrollan-

do varias nanoplataformas teragnósticas híbridas, esto es, con componentes orgánicos e inorgánicos para dotar a las mismas de las propiedades objetivo deseadas. Así, se ha desarrollado un nanosistema basado en nanopartículas de polímeros biocompatibles con simetría esférica cargadas con un fármaco antitumoral (doxorrubicina) y/o nanopartículas magnéticas, sobre las cuales se hace crecer una fina capa de oro metálico que le otorga capacidad fototérmica. Estas nanocápsulas se funcionalizan en su superficie con un ligando específico que se une a los receptores sobreexpresados en las células tumorales con el objetivo de conseguir un direccionamiento específico del nanosistema. Además, la posibilidad de modular el proceso de obtención de estas nanocápsulas permite modificar/añadir nuevas funcionalidades para abordar nuevas estrategias terapéuticas o de diagnóstico por imagen como, por ejemplo, la adhesión de RNA de interferencia que complemente la acción terapéutica del compuesto farmacológico. De esta manera, se cuenta con una plataforma que posee la acción de diagnóstico por imagen mediante resonancia magnética, microscopía y/o fluorescencia, y una acción terapéutica combinada mediante las capacidades citotóxicas de la terapia fototérmica, química y/o génica.

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 información acerca de la función biológica de las gonadotropinas, hormona estimulante del folículo (FSH) y hormona luteinizante (LH), durante la espermatogénesis del lenguado senegalés (*Solea senegalensis*), una especie de pez plano de gran interés comercial en el sur de Europa y Asia. Con ello se pretende desarrollar nuevos

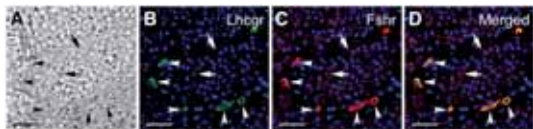
Producción científica

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



métodos para el control de la diferenciación y maduración sexual de esta especie en acuicultura. Los objetivos 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 rFSH y rLH sobre la es-

permatogénesis del lenguado *in vitro* e *in vivo*. Se han obtenido con éxito rFSH y rLH de lenguado de cadena única utilizando una línea celular de mamífero, las cuales activan de forma específica sus correspondientes receptores, aunque el receptor de FSH responde también a la LH como ocurre en otros teleósteos. Mediante la producción de anticuerpos específicos contra los receptores de FSH y LH de lenguado, se ha demostrado que la capacidad esteroideogénica de la FSH en el testículo de esta especie es debido a la activación de sus receptores en las células de Leydig, un mecanismo que solo existe en algunos peces. Asimismo, se ha demostrado por primera vez en vertebrados la presencia del receptor de LH en las espermatidas y su función en la diferenciación a espermatozoides, lo cual ha revelado uno de los mecanismos endocrinos que controlan la espermatogénesis semicística del lenguado. Actualmente se está analizando el efecto de la rFSH y rLH sobre la expresión génica y esteroideogénesis en el testículo de animales mantenidos a dos temperaturas diferentes, así como desarrollando inmunoensayos específicos para la determinación de los niveles circulantes de las gonadotropinas *in vivo*.



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 están dirigidos a mejorar la creación de bancos de germoplasma:

- Realizar un diagnóstico molecular de la calidad espermática de los machos reproductores mediante el estudio del perfil de mRNA de espermatozoides.

Estos estudios se realizaron en la especie modelo pez cebra y en dorada (como especie de alto interés comercial). Los resultados mostraron que existe una clara correlación entre la presencia de algunos transcritos en células germinales y testiculares y la eficiencia reproductora.

Producción científica

Artículos generados en Revistas	8
Comunicaciones en congresos nacionales	4
Comunicaciones en congresos internacionales	6



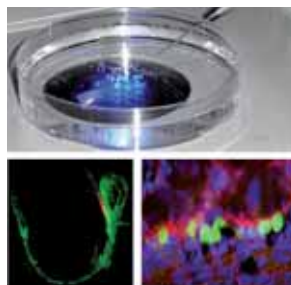
En pez cebra, 8 de los 11 genes estudiados estaban reprimidos en las células testiculares de los malos reproductores. De forma paralela, las muestras seminales con baja movilidad de dorada presentaron una presencia inferior de los transcritos que aquellas muestras con alta movilidad. En ambos casos, tanto en células testiculares (transcripcionalmente activas en su mayoría) como en células espermáticas (transcripcionalmente inactivas) es posible utilizar marcadores moleculares predictores del éxito reproductor.

- Analizar el daño genético inducido por la criopreservación en secuencias concretas mediante una técnica cuantitativa (qPCR).

Los resultados obtenidos con espermatozoides de dorada demostraron una distinta sensibilidad a la criopreservación según el gen estudiado. La técnica de qPCR logró poner de manifiesto lesiones que otras técnicas como el *Comet assay* o la valoración de la longitud de telómeros no lograron revelar. La relevancia de esta técnica en la valoración de daños tras la criopreservación llevó a ampliar este objetivo utilizando también espermatozoides humanos. Al igual que en dorada, se observó una sensibilidad muy distinta al daño dependiendo del gen estudiado. Tras la criopreservación, el máximo número de lesiones producido se observó en los genes *snord116/PWAS* (4.56 ± 1.84) y *prm1* (3.91 ± 1.75). Las lesiones generadas durante la criopreservación pueden ser especialmente negativas cuando afectan a genes cruciales en el desarrollo embrionario temprano o a regiones relacionadas con algunos síndromes concretos (ej. *Snord116/PWAS* relacionado con el síndrome de Prader-Willi). Por tanto, esta técnica proporciona una herramienta importante para la detección de dichas alteraciones en regiones concretas.

- Análisis de la metilación de promotores de genes específicos tras la criopreservación.

Los resultados de los estudios epigenéticos demostraron que la criopreservación de PGCs solo indujo hipermetilación en los promotores de algunos genes, y, entre ellos, solo en algunos se observaba una correlación entre metilación y disminución de transcritos (*vasa* y *cxc4b*). Para saber qué estaba sucediendo con los otros transcritos (cuyos niveles descendían pero no parecía evidente una regulación a nivel transcripcional), se utilizó un modelo de célula transcripcionalmente inactiva: los es-



permatozoides. Se observó que también en estas células algunos transcritos permanecían estables tras el proceso (β -actin) mientras que otros sufrían una clara disminución (eIF2S1). Una posible explicación sería que la criopreservación, aparte de poder producir una hipermetilación en los promotores de algunos genes, pudiera además desestabilizar los mRNAs haciéndoles potencialmente más susceptibles a degradación.

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 cómo 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 han fabricado nanoliposomas (NLs) con una gran capacidad para encapsular compuestos inmunoestimulantes (lipopolisacárido [LPS] y poly I:C), además de poseer una toxicidad nula *in vitro* (líneas celulares ZFL y HepG2) e *in vivo* en embriones, larvas y adultos de pez cebra. 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 alrededor de 100nm y compuestos por el lípido 1,2-dilauroyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DLPC) y colesterol, en diferentes proporciones y polietilenglicol (PEG 5%).

Los NLs fluorescentes con LPS/Poly I:C encapsulados son eficientemente endocitados por macrófagos de trucha por una vía dependiente de caveolas, y además son muy efectivos estimulando la respuesta pro-inflamatoria y anti-viral *in vitro* e *in vivo* en trucha y pez cebra. Los objetivos finales del proyecto son el estudio de la biodistribución de los NLs *in vivo* y el uso de modelos de infección experimentales para demostrar la eficacia protectora de los NLs frente a infecciones (e.g. *Pseudomonasaeruginosa*).

Producción científica

Artículos generados en Revistas	3
Comunicaciones en congresos nacionales	4
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 no transgénicas que produzcan altos rendimientos por unidad de superficie. Un factor determinante de la produc-

ción es una arquitectura optimizada, en concreto unos patrones de ramificación que favorezcan el aporte de nutrientes a las partes de la planta de interés para el consumo.

El gen *BRANCHED1* (*BRC1*), conservado en todas las angiospermas, tiene un papel central en el control de la ramificación. El objetivo de este proyecto es confirmar, en condiciones de crecimiento intensivo real, el potencial productivo de plantas de tomate y patata con función *BRC1* alterada, y posteriormente, identificar y caracterizar mutaciones puntuales (no GMs) en los genes *BRC1* que causen los mismos y puedan ser directamente utilizables en mejora y producción.

A partir de mutantes puntuales de tomate obtenidos el primer año, se obtuvo (el segundo año) individuos F1 heterocigotos mediante retrocruzamiento con sus líneas parentales y dobles heterocigotos para mutaciones en los dos genes. Durante el presente año (en colaboración con NINSAR Agrosiences y Semillas Fitó) se generaron semillas F2 de varios individuos F1 de cada retrocruzamiento, fueron genotipadas automatizadamente y se recolectaron semillas F3 de plantas hermanas homocigotas mutantes, homocigotas silvestres y, en su caso, dobles mutantes. Se estudiaron, en condiciones de invernadero, los fenotipos de los mutantes más fuertes y se encontró que las plantas con un alelo fuerte para *BRC1a* presentan una clara reducción de la ramificación basal, rasgo muy interesante para reducir la poda en plantas de producción.

En patata, por el contrario, el incremento de la ramificación causado por las mutaciones de estos genes *BRC1* aumenta el número de tubérculos formados pero no la producción total de almidón.



Producción científica

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

Además, la falta de sincronía en la tuberización y la brotación temprana de los tubérculos reduce el interés de estos alelos mutantes.

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. La investigación 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) Evaluará la actividad antiinflamatoria intestinal de la rutina, glicomacropéptido y 3 glúcidos no absorbibles en el modelo de transferencia linfocitaria en ratones. (2) Estudiará el posible efecto terapéutico de estos compuestos en un modelo de síndrome de intestino irritable. (3) 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 2012 se han llevado a cabo las siguientes actividades:

1. Caracterización del mecanismo de acción de la rutina: se realizó un nuevo ensayo con rutina oral y se ha enviado el estudio para publicación. Diversos ensayos sugieren un mecanismo desconocido hasta ahora y que puede ser susceptible de patente, el cual se está explorando en la actualidad.
2. Estudio de productos naturales en el modelo de colitis por transferencia linfocitaria: se ha llevado a cabo un segundo ensayo con rutina, así como un ensayo con glicomacropéptido, otro con AHCC y un tercero con fructooligosacáridos. Los datos indican que AHCC y FOS (además de la propia rutina) tienen efectos beneficiosos en este modelo, mientras que el glicomacropéptido parece ser inactivo.
3. Modelo de intestino irritable: se realizó un ensayo con rutina en el modelo de síndrome de intestino irritable por estrés psicosocial, sin resultados destacables. Se está poniendo a punto un segundo modelo mediante la administración de enemas de butirato, y se espera realizar un ensayo con productos en los próximos meses.



Producción científica

Artículos generados en Revistas	5
Comunicaciones en congresos nacionales	11
Comunicaciones en congresos internacionales	6

XVI Concurso Nacional

De 27 de junio de 2012 a 27 de junio de 2015

1. REPROGRAMACIÓN CELULAR Y TERAPIA REGENERATIVA

Estudio *in vivo* y epigenético del papel del ácido retinoico en la regeneración de las células ciliadas

Investigadora Principal: Berta Alsina Español

Centro de Investigación: Universidad Pompeu Fabra-PRBB.
Barcelona.



Las células ciliadas son las células mecanorreceptoras encargadas de recibir y transmitir los estímulos acústicos. Uno de los déficits sensoriales más prevalentes en la población industrializada es la pérdida de audición progresiva debido a agresiones acústicas o ciertos fármacos, y a la imposibilidad de regenerar las células ciliadas en

mamíferos. Este proyecto pretende abordar el papel del ácido retinoico en la regeneración del oído interno y la línea lateral en el vertebrado pez cebra para una futura terapia en mamíferos. Se están combinando experimentos funcionales de manipulación de vías de señalización de ácido retinoico y FGF, con la visualización *in vivo* de la regeneración y la proliferación celular para entender el efecto del ácido retinoico en la regeneración de las células ciliadas. Actualmente se ha podido demostrar que la síntesis de ácido retinoico se activa en las células de soporte (que actúan como células madre) en condiciones de regeneración. Cuando se induce la regeneración de las células ciliadas mediante ablación celular o daño ototóxico, se ha visto que el bloqueo de la señalización del ácido retinoico o bloqueo de los receptores RAR suprime la generación *de novo* de células ciliadas y la proliferación de las células de soporte está inhibida. Se ha podido demostrar *in vivo* y en el animal intacto que las nuevas células ciliadas provienen de las células de soporte. Actualmente, se empezará el análisis de las modificaciones epigenéticas de la cromatina en condiciones de regeneración mediante ChIP-seq.



Producción científica

Comunicaciones en
congresos
internacionales

4

Terapia celular para el síndrome de West

Investigador Principal: Manuel Álvarez Dolado

Centro de Investigación: CABIMER. CSIC. Sevilla.

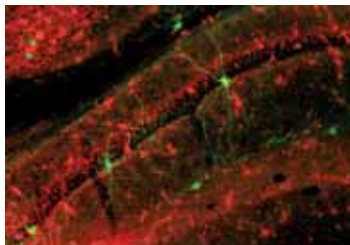


El Síndrome de West (SW) es la encefalopatía epiléptica infantil más común, aunque por su frecuencia se incluye entre las enfermedades raras (1:5.000). Se caracteriza por crisis recurrentes denominadas espasmos, retraso psicomotor progresivo y un EEG típico llamado hipsarritmia. Se debe a mutaciones en el gen *ARX*, que codifica

para un factor de transcripción *homeobox* fundamental para la generación, migración y desarrollo de las interneuronas GABAérgicas del estriado, corteza cerebral y el hipocampo. Animales mutantes para *ARX* presentan una reducción en el número de interneuronas en dichas áreas.

Los niños con SW son, en su mayoría, refractarios al tratamiento con fármacos, por lo que necesitan de una alternativa terapéutica. La terapia celular podría ser esta, ya que se pueden reemplazar las neuronas que han desaparecido. Resultados previos de este grupo demuestran que progenitores neurales fetales derivados de la eminencia ganglionar media (MGE) se diferencian hacia interneuronas GABAérgicas tras ser implantadas en el cerebro neonatal y adulto. Estos progenitores son capaces de integrarse plenamente en los circuitos existentes, modulando la actividad inhibitoria en las regiones donde se implantan, lo que permite reducir los niveles de hiperactividad y tener una actividad anticonvulsivante.

Actualmente, se ha iniciado una serie de trasplantes de estos precursores neuronales en un modelo animal que porta la mutación $(GCG)_{10+7}$, las más frecuentes entre los pacientes de SW. En este modelo se ha estudiado la distribución, supervivencia, diferenciación y funcionalidad de las células derivadas del trasplante, así como los efectos sobre la sintomatología característica de este síndrome, y se evaluará el potencial e interés clínico de este tipo de terapia celular.



Células troncales embrionarias de pollo. Estudio de la diferenciación entre linajes somático y germinal y entre linajes mesodérmico y endodérmico

Investigadora Principal: Federica Bertocchini Bertocchini

Centro de Investigación: Universidad de Cantabria. Santander.

En este proyecto se propone el uso de células troncales embrionarias de pollo (cESC) para estudiar los mecanismos que restringen su potencialidad parti-

Producción científica

Artículos generados en Revistas	3
Comunicaciones en congresos internacionales	1



cularmente entre el linaje somático y germinal, y entre el linaje mesodérmico y endodérmico. Finalmente, se propone el uso del modelo experimental de extremidades recombinantes para examinar la capacidad morfogenética de las células troncales mesenquimales (cMSC).

En primer lugar, se pretende comparar la pluripotencia de cESC generadas a partir de blastodermos de estadio X con cESC generadas de estadios previos, ya que resultados publicados indican que las cESC derivadas del estadio X han perdido su capacidad de dar lugar a la línea germinal. En el caso de que las cESC generadas a partir de blastodermos más jóvenes mantengan esta capacidad, se realizará un estudio comparativo del transcriptoma de los dos tipos de cESC con la finalidad de identificar genes candidatos a controlar la diferenciación de la línea germinal. Los resultados se validarán mediante ISH y experimentos de transfección. Para llevar a cabo los objetivos, se propone generar estas líneas de cESC a partir de embriones de pollo transgénicos que expresan GFP ubicuamente, lo que permitirá visualizarlas *in vivo* y supondrá una herramienta muy útil para este tipo de estudios. Las técnicas que se están poniendo a punto incluyen el cultivo de cESC, el cultivo de embriones de pollos, técnicas de manipulación para microinyecciones y técnicas de inmunohistoquímica y de *hibridization in situ*. El colaborador Dr. Bertrand Pain ha enviado una línea de cESCs, derivada por él mismo, que se va a usar como control para establecer las condiciones de crecimiento de las líneas de pollo transgénico que se van a derivar.



Estudio de la capacidad neuroprotectora de las células epiteliales de los plexos coroideos como potencial terapia regenerativa de la enfermedad de Alzheimer

Investigadora Principal: Eva María Carro Díaz

Centro de Investigación: Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre. Madrid.

La búsqueda de tratamientos alternativos que al menos disminuyan la neurodegeneración característica de enfermedades como el Alzheimer, es un área de especial interés científico. Los plexos coroideos están implicados en muchos de los aspectos básicos de la función neuronal incluyendo la secreción de un cóctel nutritivo de polipéptidos y la participación en procesos de reparación tras una lesión, por ejemplo en un modelo de isquemia, o en la enfermedad de Huntington.

El objetivo de este estudio será determinar los posibles efectos neuroprotec-

tores de los plexos coroideos en la enfermedad de Alzheimer mediante el implante de células epiteliales de plexos coroideos en un modelo murino de Alzheimer.

Los principales objetivos de este proyecto son:

- Determinar el potencial neuroprotector de los plexos coroideos tras su implante intracerebral en un modelo animal de amiloidosis.
- Establecer un cultivo primario de células epiteliales de plexos coroideos humanos.

Hasta la fecha, se ha abordado el primer objetivo. Para ello, se están realizando cultivos primarios de células epiteliales de plexos coroideos que se realizarán a partir de ratones de la cepa C57BL6 de 5 días de edad postnatal, según protocolo descrito (Carro *et al.*, 2002). Una vez mantenidas en cultivo durante una semana se procede a su implantación en los ratones doble transgénicos APP/Ps1, portadores de mutaciones en los genes codificadores de la proteína precursora de amiloide (APP) y presenilina 1 como modelo de amiloidosis. Para ello, bajo anestesia con isoforano, y mediante estereotaxia, se implantan las células epiteliales procedentes de los cultivos de plexos coroideos a nivel del hipocampo y de forma bilateral. A los animales controles se les administra el medio (salino) en el que se han resuspendido dichas células. Se están realizando pruebas preliminares de viabilidad y supervivencia del implante celular, con resultados muy positivos al cabo de un mes postimplantación.

Generación de células iPSC para estudio de enfermedades del neurodesarrollo: autismo y síndrome de Williams

Investigadora Principal: Ivon Cuscó Martí

Centro de Investigación: Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER-ISCIII) - Universidad Pompeu Fabra. Barcelona.



Los objetivos propuestos para las primeras etapas del proyecto se centran principalmente en la selección de los pacientes candidatos mediante caracterización molecular con el uso de *arrays* genómicos, la obtención de su consentimiento informado para participar y la obtención del material biológico (en este caso sangre total

y biopsia de la piel) para iniciar los estudios de generación de células iPSC. Estas células son la clave principal de este proyecto basado en la generación de modelos genéticos recíprocos, con el que se pretende conocer las bases funcionales implicadas en el síndrome de Williams (SWB) y el Trastorno del Espectro Autista (TEA).

A fecha de diciembre de 2012 se dispone del material necesario para empezar la generación de las iPSC.

1) Tras caracterizar una gran serie de pacientes candidatos, se ha seleccionado y reclutado muestras de 3 pacientes con la duplicación 7q11.23 (caracterizados mediante *array* genómico) y 2 pacientes con la delección recíproca 7q11.23 (mediante estudios de MLPA y microsatélites). Tras involucrar a los pacientes al estudio (consentimiento informado), se han obtenido las biopsias de la piel a partir de la cual se han aislado los fibrocitos con los que vamos a generar el modelo celular de “*Induced Pluripotential Stem Cells*”. Se dispone de 20 criotubos congelados de cultivo primario de cada una de las líneas celulares a estudio.

2) Se ha validado la presencia de la alteración genética en los cultivos de fibrocitos mediante la técnica molecular de MLPA, y se ha realizado un cariotipo estándar garantizando que no ha habido ninguna alteración adicional derivada del proceso de cultivo en ninguna de ellas.

Está previsto empezar el proceso de generación de las iPSC en enero-febrero de 2013.

Medicinas celulares reprogramadas nanotecnológicamente

Investigador Principal: Marcos García Fuentes

Centro de Investigación: Centro Singular en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas. Universidad de Santiago de Compostela.



La utilización de células madre como herramientas terapéuticas lleva a concebir la regeneración de tejidos complejos y órganos. Sin embargo, estas aplicaciones se encuentran actualmente limitadas desde una perspectiva clínica por la escasa disponibilidad de células madre, y la dificultad para inducir una conversión a los linajes

diana segura y eficiente. En la presente propuesta, se propone una plataforma de medicinas celulares basadas en el primado de linajes con las potenciales características de eficacia, seguridad y conveniencia logística para poder convertirse en herramientas de uso clínico. La tecnología presentada parte del concepto de reprogramación directa a los linajes celulares diana, sin pasar por un estado de pluripotencia (“primado de linajes”). Para alcanzar los objetivos citados, el primado de linajes se realizará a partir de una población de células accesible y disponible en cantidades suficientes y usando nanovectores sintéticos de elevado perfil de bioseguridad. Finalmente, las células primadas serán integradas en andamios biomiméticos capaces de dirigir la asociación de las células para la formación de tejidos estructurados. En este proyecto se pretende lograr una primera prueba de concepto sobre el primado a condrocitos y neuronas funcionales humanas, y estudiar la posibilidad de ensamblar dichas células para la formación de cartílago hialino y planos de neuronas interconectadas.

Producción científica

Comunicaciones en congresos internacionales

1

En estos primeros meses de proyecto se está trabajando en optimizar la metodología de transferencia de genes para el primado de linajes. Concretamente, se está trabajando en optimizar las secuencias génicas con diversos métodos sintéticos y biosintéticos para promover una máxima expresión de los transgenes introducidos. Con estos métodos se ha conseguido lograr que hasta un 70% de células madre adultas expresen el transgen. Este trabajo se complementará con otro abordaje nanotecnológico: el diseño de nanovectores sintéticos de alta transfectabilidad. Durante estos primeros meses, además, se ha estado diseñando una secuencia génica capaz de primar a linajes condrogénicos a partir de células madre adultas.



Reprogramación nuclear *in vivo* e interrelación funcional entre p27 y Sox2

Investigador Principal: Manuel Serrano Marugán

Centro de Investigación: Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Madrid.



El proyecto se estructura en dos subproyectos de títulos respectivos "Reprogramación nuclear en el contexto normal de un organismo (*in vivo*)" (subproyecto 1) e "Interrelación funcional entre el supresor tumoral p27 y el factor de transcripción Sox2" (subproyecto 2). El Grupo de Supresión Tumoral del CNIO ha generado recientemente unos "ratones reprogramables", en los que la simple administración de un compuesto induce un interruptor genético en todas las células del modelo animal y expresa los denominados cuatro factores de la reprogramación nuclear (4F). Esta herramienta permite el estudio por vez primera de la capacidad de los 4F para inducir la expansión de los compartimentos progenitores en el contexto del organismo y recabar datos que pueden servir como prueba de principio para futuras terapias regenerativas. Se propone además la realización de estudios mecanísticos sobre la relación entre el supresor tumoral p27 y el gen de pluripotencia Sox2. El conjunto de estos estudios puede incidir sobre la comprensión de la relación entre cáncer y pluripotencialidad, y puede permitir entender el funcionamiento de la regeneración celular *in vivo*.

- Objetivos del subproyecto 1:

Reprogramación y regeneración tisular.

Envejecimiento y reprogramación.

Reprogramación y cáncer.

Producción científica

Artículos generados
en Revistas

9

- Objetivos del subproyecto 2:
Elucidación del rol de p27 en la reprogramación de células madre pluripotentes inducidas (iPS).
Elucidación de los mecanismos moleculares que conectan p27 y Sox2.
Determinación de la interrelación funcional *in vivo* entre p27 y Sox2.
Resultados:
Se ha descubierto una conexión mecánica sin precedentes y de relevancia para el cáncer entre el supresor tumoral p27 y el factor de transcripción Sox2: p27 se une y reprime la expresión de Sox2.
Se obtuvo la pista para conectar p27 y Sox2 al estudiar la reprogramación de células carentes del gen p27 y observar que se podía reprogramar a células iPS sin la necesidad de la expresión ectópica de Sox2. Esto condujo a estudiar si existía un vínculo entre dos proteínas previamente no relacionadas: p27 y Sox2. Se demostró que p27 contribuye a la represión transcripcional de Sox2. La ausencia de p27 lleva a la represión defectiva de Sox2 en diferentes tipos de tejidos, y a un silenciamiento incompleto y retardado de Sox2 durante la diferenciación de las células pluripotentes. En ausencia de p27, el tejido pituitario expresa niveles elevados de Sox2, y esta es la base para el desarrollo de tumores de la pituitaria. Se ha caracterizado a p27 como un nuevo regulador transcripcional de p27 junto con un complejo represivo formado por p130, E2F4 y SIN3A en un potenciador crítico responsable de la expresión de Sox2.

La miosina II integra las señales mecánicas del microentorno celular y controla la migración y diferenciación de las células madre

Investigador Principal: Miguel Vicente Manzanares
Centro de Investigación: Universidad Autónoma de Madrid.

En el contexto de la ayuda recibida, el director científico de la misma ha decidido, tras evaluar las opciones existentes en el campo, centrarse en el estudio de las células madre mesenquimales humanas. El razonamiento tras esta decisión es el mayor rigor científico y los reactivos comerciales disponibles para su caracterización y diferenciación. Se han obtenido hMSC de Lonza Inc., así como todos los reactivos necesarios para su cultivo y diferenciación adipogénica y osteogénica, que son los dos modelos de diferenciación terminal que se van a utilizar. El trabajo se ha centrado, estos meses, en desarrollar dos técnicas de alta dificultad que permitirán el trabajo posterior. Una es la microscopía de fuerza de tracción (TFM), que permite medir la fuerza que las células ejercen en el sustrato. La técnica, usando sustratos de poliacrilamida tratados con *cross-linkers* y matrices extracelulares, ha permitido visualizar, con fiabilidad y reproducibilidad, las fuerzas que las células ejercen en el sustrato, que se hallan confinadas a los extremos de retracción y protrusión de las células durante la migración. Se pueden realizar geles entre 1-100 kPa, que reproducen la rigidez de la mayor parte de los entornos fisiológicos. Como experimento *proof of concept*, se

Producción científica

Artículos generados en Revistas	3
Comunicaciones en congresos internacionales	1



ha inhibido MIIA usando sh-RNA específicos. En estas células se observa que las células no ejercen tracción sobre el sustrato, lo que se representa usando mapas vectoriales de desplazamiento. Por el contra-

rio, las células en las que se ha inhibido MIIIB presentan una disminución en la fuerza de tracción y una despolarización de las mismas, que no están confinadas a los bordes de protrusión y retracción. La traslación de este modelo a células dendríticas (no relacionado con este proyecto, pero sí con otras líneas del laboratorio) y hMSC permitirá el análisis detallado de las fuerzas durante la migración y la diferenciación de las hMSC.

A nivel molecular, se está investigando la contribución de la actividad contráctil vs. entrecruzadora de la actina de las dos isoformas usando mutantes puntuales desprovistos de actividad ATPasa. Los resultados preliminares indican que la versión no contráctil de MIIA, N93K, induce un pequeño, pero significativo, rescate en la fuerza de tracción, mientras que MIIIB R709C (no contráctil) rescata casi completamente la inhibición causada por la depleción de MIIIB endógeno, lo que indica que MIIA genera tracción a través de su actividad contráctil, mientras que MIIIB posiciona las fuerzas generadas por ella misma y MIIA predominantemente mediante su actividad entrecruzadora.

El segundo tipo de experimentos se centra en el papel de la mecánica en la señalización celular. Se han usado sustratos de distinta rigidez y con distintos recubrimientos para estudiar la modulación de la señalización de diferenciación. Debido a las limitaciones inherentes a la naturaleza emergente del grupo, se ha limitado a la señalización por fosforilación en Tyr. Se ha identificado, por Western blot, 8+ bandas (rango 20-150 kDa), cuya fosforilación se altera por la rigidez del sustrato y/o por la inhibición de la miosina II, integrina-dependientes e independientes. En los primeros meses de 2013, estas bandas se identificarán usando espectrometría de masas y se procederá a su estudio en la diferenciación de hMSC.

Administración subaracnoidea de células estromales alogénicas, previamente criopreservadas, en la lesión medular traumática

Investigadora Principal: Mercedes Zurita Castillo

Centro de Investigación: Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid.

La lesión medular traumática es una entidad clínica conocida ya desde la antigüedad con una gran relevancia tanto médica como social, ya que representa una de las causas de discapacidad más importante, con consecuencias muy serias en el entorno personal, familiar y laboral de quien la padece. En las últi-



mas décadas ha habido un gran avance en el tratamiento de los pacientes con lesiones medulares, pero fundamentalmente en lo que respecta a la prevención de las complicaciones, y aunque son numerosas las líneas de investigación abiertas en este campo, aún no existe un tratamiento eficaz que logre la completa recuperación funcional del paciente con lesión medular traumática, cuyos déficits suelen ser en la mayoría de los casos permanentes e irreversibles. Desde los estudios de Ramón y Cajal en 1914 hasta la actualidad, son numerosas las publicaciones acerca de las posibilidades de regeneración medular tras una paraplejía traumática, utilizando modelos experimentales que conllevan una enorme dificultad técnica por la necesidad de mantener a largo plazo los animales parapléjicos (Fraidakis *et al.*, 2004; Chopp *et al.*, 2000; Hofstetter *et al.*, 2002; Ohta *et al.*, 2004; Parr *et al.*, 2007; Zurita *et al.*, 2004; 2006).

El objetivo de este proyecto es valorar la efectividad de la administración subaracnoidea de células madre mesenquimales alogénicas criopreservadas en un modelo experimental de paraplejía traumática crónicamente establecida, en cerdos adultos (*minipig*), y comparar la utilidad de esta técnica según que la administración subaracnoidea sea realizada a nivel lumbar o a nivel local, en torno a la zona de lesión medular. Los cerdos *minipig* serán sometidos a una lesión traumática de la médula espinal a nivel dorsal causante de una paraplejía completa e irreversible que se dejará evolucionar hasta ser crónica antes de ser sometidas al trasplante de células madre.

2. MODELOS BIOMIMÉTICOS Y SUS APLICACIONES EN MEDICINA

Administración intracelular de fármacos controlada mediante nanoinyectores biomiméticos

Investigador Principal: Miguel Ángel Correa Duarte

Centro de Investigación: Universidad de Vigo.

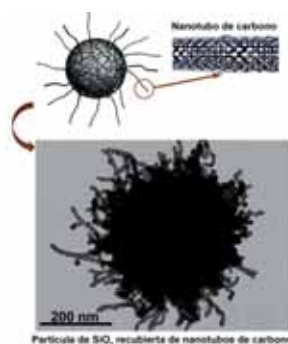
El presente proyecto se basa en el empleo de nanomateriales para el diseño de mecanismos que ofrezcan nuevas estrategias en el suministro intracelular de fármacos. Así, se pretende diseñar un dispositivo nanométrico a través del cual se puedan llevar a cabo inyecciones en células de forma controlada. Para ello, se fabricará una nanocápsula cuya pared externa se funcionalizará con el fin de lograr una mayor biocompatibilidad. De este modo, la envoltente externa



del nanoinyector actuará a modo de escudo ante los diferentes mecanismos de protección del organismo, proporcionando por tanto una mayor posibilidad de éxito en el uso de este sistema. En el interior de la nanocápsula se alojará un microgel termosensible en el que previamente se ha embebido la sustancia a inyectar. En este caso,

se aprovechará la termosensibilidad de la estructura del microgel como motor impulsor de la inyección al exterior. Este comportamiento será inducido por variaciones controladas de la temperatura o el empleo de láseres infrarrojos en el caso de microgeles recubiertos por capas de nanopartículas metálicas que puedan absorber dicha radiación. Asimismo, la transferencia desde la cavidad interna del nanoinyector a la célula se canalizará a través de la inserción de nanotubos de carbono en la pared capsular. Una adecuada funcionalización de estas nanoestructuras puede propiciar un anclaje más eficiente a la membrana celular, facilitando por tanto la inyección de la sustancia contenida en el nanodispositivo.

Hasta el momento se ha conseguido fabricar una nanoestructura esférica a la cual se han incorporado nanotubos de carbono. Dichos nanotubos se presentan en forma de brazos que serán utilizados para superar la barrera celular e inyectar la droga. En una primera aproximación se está procediendo a la funcionalización de los nanotubos con el fin de estudiar la alternativa de poder utilizar su superficie externa para acoplar la droga para su posterior liberación. De ser exitosa dicha aproximación, facilitaría mucho el proceso de fabricación y por consiguiente el objetivo del proyecto.



Desarrollo de sensores biomiméticos de afinidad, basados en polímeros de impronta molecular preparados por electrodeposición. Aplicación a la detección de metabolitos

Investigador Principal: Francisco Montilla Jiménez

Centro de Investigación: Instituto Universitario de Materiales de Alicante. Universidad de Alicante.

Se están desarrollando sensores electroquímicos a partir de electrodos modificados de sílice de impronta molecular para la detección de diversos metabolitos relevantes para el diagnóstico clínico: glucosa, bilirrubina, creatinina, tiroxina, cortisol, testosterona, creatina. La metodología propuesta evita el uso de elementos biológicos como enzimas y/o anticuerpos, mediante el diseño de matrices biomiméticas a medida de la molécula objetivo, así como la fabri-

Producción científica

Comunicaciones en
congresos
internacionales

1



cación de un sensor electroquímico para su aplicación en la detección de metabolitos en fluidos fisiológicos.

Para la realización del trabajo se modificarán electrodos con matrices de sílice impresas molecularmente depositadas por métodos electroquímicos.

Se han sintetizado capas microestructuradas basa-

das en sílice utilizando el método sol-gel a partir de un tetraalquilortosilicato, preferentemente tetraetilortosilicato (TEOS). Se optimizó un método para depositar capas finas de este material sobre diversos electrodos (ITO/vidrio, carbón vítreo, electrodos serigrafiados, etc.), preferentemente empleando técnicas de electrodeposición.

Las propiedades de las capas (hidrofilicidad, conductividad iónica, porosidad) pueden ser moduladas produciendo sílices modificadas con elementos orgánicos (ormosil) empleando precursores adecuados. Se realizarán estudios con metiltrimetoxisiloxano, metiltrietoxisilano, 3-mercaptopropil-trietoxisilano con el fin de aumentar la selectividad y sensibilidad de las matrices en mezclas sintéticas.

Se determinarán las propiedades del depósito de sílice resultante mediante técnicas electroquímicas con sondas redox o por sondas fluorescentes y microscopía. Se han conseguido resultados positivos parciales en la detección de dopamina interferida por ácido ascórbico.

Sellado biomimético de implantes dentales (biosellado)

Investigador Principal: Daniel Rodríguez Rius

Centro de Investigación: Universidad Politécnica de Cataluña. Barcelona.



El objetivo del proyecto es modificar la superficie del titanio según modelos biomiméticos para reducir los fracasos debidos a infecciones bacterianas en implantes dentales (peri-implantitis). Para ello, se pretende conseguir un sellado biológico del implante con el tejido bucal mediante el anclaje de secuencias de adhesión para las células del

tejido gingival sobre un recubrimiento antiadhesivo para bacterias, en combinación con la deposición biomimética de apatita en las superficies en contacto con el tejido óseo para la mejora de la osteointegración.

El efecto de dichas modificaciones será estudiado *in vitro* para evaluar la reducción en la adhesión y crecimiento bacteriano en la superficie tratada, así como para evaluar posibles efectos sobre las células gingivales y osteoblásticas. Una vez seleccionados los mejores tratamientos, se implementarán sobre un modelo de implante en las respectivas zonas de contacto con el tejido óseo y el tejido gingival, y serán ensayados *in vivo* en modelo animal.

Producción científica

Comunicaciones en
congresos nacionales

1

3. ENFERMEDADES RARAS

Secuenciación completa del genoma exómico del lupus eritematoso sistémico en familias de casos múltiples de origen europeo: identificación de mutaciones raras y sus consecuencias funcionales

Investigadora Principal: Marta Eugenia Alarcón Riquelme

Centro de Investigación: Centro Pfizer. Universidad de Granada. Junta de Andalucía de Genómica e Investigación Oncológica (GENYO). Granada.



Dentro de las enfermedades autoinmunes, el lupus eritematoso sistémico representa el prototipo genético de las mismas. Es bien sabido que, entre todas, es en la que los factores genéticos tienen mayor relevancia. Los estudios genéticos han demostrado un grado de heterogeneidad alélica importante y que es muy probable que lo que

aparente ser una enfermedad sea un síndrome que encuadra enfermedades diversas causadas por defectos genéticos diferentes. Este proyecto utiliza la metodología de secuenciación masiva para la identificación de mutaciones raras en individuos de familias de lupus donde existen al menos dos pacientes relacionados en primer, segundo o tercer grado de origen europeo. Una vez identificadas las mutaciones, se procederá al esclarecimiento de los efectos que las mismas puedan tener en la expresión y función de la proteína afectada. En un estudio preliminar se ha identificado una mutación en el gen de susceptibilidad BLK. El cambio de aminoácido conlleva la mayor degradación de la proteína de BLK. La mutación se localiza además en el dominio SH3 de la proteína, de importancia en su unión a otras proteínas interactuantes. Los resultados de este proyecto tendrán importantes consecuencias en la comprensión de la etiopatogenia de esta enfermedad y podrán ayudar a esclarecer las diferencias entre pacientes acercándonos cada vez más a las posibilidades de la medicina personalizada.

Identificación de nuevos genes responsables de Distrofias Hereditarias de Retina mediante la tecnología *Next-Generation Sequencing* y determinación de los mecanismos patogénicos asociados

Investigador Principal: Guillermo Antiñolo Gil

Centro de Investigación: Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Las Distrofias Hereditarias de Retina (DHR) son patologías de extraordinaria complejidad y heterogeneidad genética. A pesar de los intensos esfuerzos de mapeo en las últimas dos décadas, las mutaciones detectables en genes cono-

Producción científica

Comunicaciones en congresos internacionales 1

Producción científica

Artículos generados en Revistas 1

Comunicaciones en congresos nacionales 3

cidos solo explican un porcentaje relativo de los casos. Por tanto, muchos genes de DHR están todavía sin identificar, así como mutaciones en regiones no analizadas habitualmente. Durante esta anualidad, se ha trabajado en la consecución de los objetivos 1 y 2 descritos con detalle en la memoria de solicitud. Hasta el momento, se ha llevado a cabo la evaluación clínica y la selección de familias que conforman la cohorte. Se ha priorizado el estudio de aquellas familias afectas de Retinitis Pigmentosa autosómica recesiva (RPar) en las que no se ha identificado la causa genética subyacente por las técnicas aplicadas hasta el momento. El análisis de estas familias se ha realizado siguiendo el protocolo del Medical Genome Project, versión 1.0 para la captura selectiva de exomas y posterior secuenciación masiva con la plataforma SOLiD 5500xl. Las lecturas procedentes de estos secuenciadores fueron alineadas contra el genoma de referencia humano hg19. La identificación de las variantes se realizó con el *software* GATK (Genome Analysis Toolkit). El análisis secundario fue realizado siguiendo dos aproximaciones complementarias: VAAST (Variant Annotation, Analysis and Selection Tool) y una herramienta desarrollada en el Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF). Hasta el momento, se han analizado 7 familias incluyendo un total de 28 individuos. El posterior análisis bioinformático ha dado como resultado la identificación de diferentes genes candidatos. Actualmente, se está trabajando en la validación de estos genes y su posible implicación en RPar. En resumen, la búsqueda de nuevos eventos mutacionales mediante el uso de nuevas tecnologías permitirá avanzar en el estudio de las bases moleculares de las DHR, ofreciendo nuevas expectativas en su tratamiento.

La activación crónica de la vía del TGF-BETA en el síndrome de Marfan: desregulación del tráfico intracelular y la matriz extracelular

Investigador Principal: Gustavo Egea Guri
Centro de Investigación: Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona.



Se pretende investigar en modelos celulares del síndrome de Marfan la contribución de las diferentes rutas de internalización del complejo TGF-β y su receptor, y la potencial expresión diferencial de integrinas por ser complejos proteicos esenciales que median en la comunicación entre la célula y la matriz extracelular que sintetiza y rodea y que se encuentra primariamente dañada por mutaciones en la fibrilina-1, la cual forma parte de las fibras elásticas. Alteraciones en ambos procesos contribuirían significativamente a la característica señalización crónica por TGF-β que acontece típicamente en esta enfermedad. Se ha encontrado que la maquinaria molecular que se asocia a la ruta de internalización a través de balsas lipídicas (*lipidrafts*)/caveolina presenta una reducción en los niveles

Producción científica

Comunicaciones en congresos internacionales 2

de expresión de algunos de sus componentes esenciales. Ello significa que la señalización que conllevaría en condiciones normales a la extinción de la señalización por el TGF- β se encuentra alterada en las células musculares lisas vasculares procedentes de pacientes Marfan, por lo que la señalización por TGF- β no tendría el contrapunto esperable necesario. En consecuencia, esta citoquina acaba produciendo una activación permanente en estas células. Por otro lado, se ha visto que las células de Marfan tienen sus capacidades de adhesión y migración alteradas, las cuales se relacionan directamente con alteraciones en la organización del citoesqueleto de actina y activación de miembros de la familia de las Rho GTPasas.

Trasplante de piel bioingenierizada para la regeneración cutánea en pacientes con Epidermolisis Bullosa Distrófica

Investigadora Principal: María José Escámez Toledano
Centro de Investigación: Universidad Carlos III de Madrid.



El objetivo del proyecto consiste en la implementación de herramientas terapéuticas racionales para combatir y/o aliviar los síntomas de la Epidermolisis Bullosa Distrófica Recesiva severa generalizada (EBDRsg), una enfermedad genética de baja prevalencia que cursa con fragilidad cutánea y no tiene cura. La deficiencia funcional

de la proteína Col VII juega un papel clave en el anclaje cutáneo y es la principal causa patológica que subyace a esta enfermedad. Los pacientes con EBDRsg desarrollan erosiones múltiples distribuidas por todo el cuerpo que frecuentemente cronican debido a la presencia de una inflamación sostenida. Durante los seis meses iniciales del proyecto, se ha puesto en marcha una de las tres estrategias de terapia celular propuestas para el tratamiento de heridas crónicas. Originalmente se planteó el trasplante de piel bioingenierizada conteniendo fibroblastos alogénicos (y células madre epidérmicas autólogas) como las células capaces de proporcionar un estímulo para la regeneración cutánea y una fuente alternativa transitoria de colágeno VII. No obstante, se han ido acumulando evidencias que apuntan a que el efecto inmunomodulador de las células madre mesenquimales¹ podría ser fundamental para el control de la inflamación persistente asociada a las heridas crónicas. Por tanto, en colaboración con la Unidad de Terapia Celular y Génica del Hospital Niño Jesús de Madrid, acreditada por el Ministerio de Sanidad para la producción de productos sanitarios, se ha puesto a punto la fabricación de láminas basadas en plasma humano incluyendo en su interior células mesenquimales humanas alogénicas procedentes de lipoaspirado. Actualmente se está elaborando el protocolo de producción para ser sometido a evaluación por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Producción científica

Artículos generados en Revistas	4
Comunicaciones en congresos nacionales	2
Comunicaciones en congresos internacionales	6

Corrección de fibroblastos con mutaciones causantes de síndrome de Wiskott-Aldrich mediante virus adenoasociados (AAV). Efectos de los métodos correctivos en la reprogramación celular mediante vectores episomales

Investigador Principal: Miguel Ángel de la Fuente García

Centro de Investigación: Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM). Valladolid.

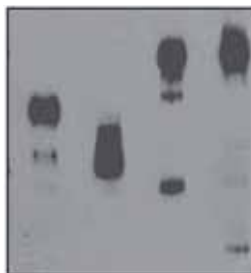


El objetivo de este trabajo es la modificación génica dirigida (*gene targeting*, GT) en fibroblastos humanos obtenidos de pacientes con síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) en varias condiciones experimentales que favorezcan el proceso de recombinación homóloga individualmente, o en combinación, mediante el uso de vectores rAAV

(virus adenoasociados recombinantes). Una vez conocidos los protocolos más eficientes de corrección, se derivarán en una segunda fase células pluripotentes inducidas (iPSs) mediante reprogramación con vectores episómicos o proteínas recombinantes, que evitan la integración de ADN extraño. Se valorará si los tratamientos de corrección génica afectan el éxito de la reprogramación.

En una primera fase se ha usado la línea celular humana HCT116 como modelo. Se han producido dos virus adenoasociados donantes, AAV- WASP1/2 y AAV- WASP 3/4/5/6 para la corrección de mutaciones en los exones 1-2 y 3-6 de WASp, respectivamente. Estos virus han sido ensayados en la células HCT116, habiéndose obtenido una frecuencia de GT de alrededor del 2% para ambos.

El pretratamiento con la proteína de fusión ScRAD52 aumentó 3 veces la frecuencia de GT respecto al control. Se han generado plásmidos de expresión bacteriana para los factores de reprogramación como proteínas de fusión que incluyen el tag 6xHis-Tat-NLS en su extremo amino-terminal. Se ha puesto a punto su purificación en forma soluble a partir de cuerpos de inclusión. Conclusiones: se han establecido las condiciones óptimas de ensayo para varios de los tratamientos que aumentan la frecuencia de GT. La producción de los factores de reprogramación como proteínas de fusión en bacteria ha resultado eficiente.



Identificación de factores genéticos predictivos de progresión clonal en mastocitosis sistémica

Investigador Principal: Andrés Celestino García Montero

Centro de Investigación: Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca (CIC).

Las mastocitosis sistémicas (MS) son enfermedades clonales adquiridas en

Producción científica

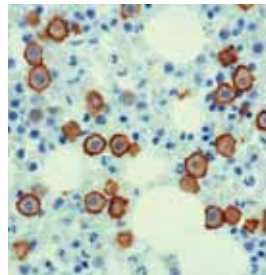
Comunicaciones en
congresos
internacionales

1



las que la mutación D816V de *KIT* está presente en casi la totalidad de los enfermos adultos, incluyendo tanto los tipos con curso clínico agresivo como indolente. El objetivo es identificar la presencia de mutaciones genéticas, secundarias a la mutación D816V de *KIT*, en el exoma de individuos que han progresado desde formas in-

dolentes de MS a formas agresivas, y conocer el grado de infiltración de esas mutaciones en la hematopoyesis de pacientes con diferentes variantes de MS, para determinar su relevancia en la severidad y/o progresión de la patología. Durante los primeros seis meses de este proyecto se han caracterizado clínica, fenotípica y molecularmente 55 pacientes con formas indolentes de la enfermedad (MSI) controlados por la Red Española de Mastocitosis (REMA) y que tenían un seguimiento mínimo de 10 años. De estos pacientes, 10 han progresado a formas más agresivas que pueden llegar a comprometer la vida del paciente. La caracterización molecular de los mastocitos patológicos y de las diferentes líneas celulares hematopoyéticas purificadas de la médula ósea de estos pacientes ha permitido identificar un subgrupo en los que la mutación D816V de *KIT* aparece en una célula *stem* muy temprana. Curiosamente, el porcentaje de pacientes que progresan a formas agresivas es significativamente más elevado en este grupo (39%) que en aquellos pacientes en los cuales la mutación aparecía en fases más tardías de la hematopoyesis (12.5%). Probablemente, los pacientes del primer grupo habrán acumulado alteraciones genéticas que hayan provocado la malignización de la enfermedad. De entre estos pacientes se seleccionarán aquellos en los que se realizará la secuenciación NGS de su exoma para identificar qué mutaciones secundarias pueden ser las causantes de la progresión y severidad de la enfermedad.



Modificación del plegamiento y función de opsinas mutadas mediante factores celulares como nueva estrategia terapéutica para enfermedades degenerativas de la retina

Investigador Principal: Pere Garriga Solé

Centro de Investigación: Universidad Politécnica de Cataluña. Barcelona.

Las mutaciones en la rodopsina son la principal causa de retinosis pigmentaria (RP) autosómica dominante. Estas mutaciones pueden clasificarse según sus propiedades bioquímicas y celulares. El plegamiento, la degradación y la agregación de algunas de estas rodopsinas mutadas pueden ser modificados mediante fármacos y chaperonas moleculares. Asimismo, mutaciones en las

Producción científica

Comunicaciones en congresos nacionales	1
Comunicaciones en congresos internacionales	6



opsinas de las células fotorreceptoras como causan distrofia de conos y bastones. El principal objetivo de este proyecto es entender el(los) mecanismo(s) molecular(es) del mal plegamiento de la rodopsina, de las opsinas de los conos, inducido por mutaciones genéticas y verificar la hipótesis de que algunos fármacos

y chaperonas moleculares pueden afectar el destino de las opsinas mutadas.

Hasta el momento se ha trabajado en el primer objetivo específico del plan de trabajo: determinar el efecto de mutaciones en genes asociados con la RP y la distrofia de conos y bastones en la estructura (plegamiento), estabilidad (degradación e inestabilidad conformacional) y función (activación e inactivación del proceso de fototransducción visual).

En particular, se han obtenido mediante mutagénesis dirigida las siguientes mutaciones en el gen de la opsina asociadas con RP, N55K, M39R y T193M, entre otras, y las mutaciones de las opsinas de conos: G338E (*red cone opsin*), W177R y R330Q (*green cone opsin*) asociadas a distrofia de conos.

Estos genes mutados se han expresado en cultivos celulares de células eucarióticas COS-1 y se han purificado mediante cromatografía de inmunoafinidad utilizando el anticuerpo monoclonal para rodopsina Rho-1D4. Cabe mencionar que en el caso de las opsinas de los conos se ha incorporado –en el extremo C-terminal de la proteína– el epítipo de 9 aminoácidos (TETSQVAPA) de reconocimiento del anticuerpo de rodopsina para su eficiente purificación. Los primeros resultados obtenidos indican que algunas de las mutaciones provocan mal plegamiento de las proteínas pero en algún caso el defecto podría relacionarse con alteraciones en la respuesta a la iluminación en el proceso de activación del fotorreceptor.

Cdk5: una diana terapéutica para el tratamiento de los déficits motores y cognitivos en la Enfermedad de Huntington

Investigadora Principal: Silvia Ginés Padrós

Centro de Investigación: Universidad de Barcelona.

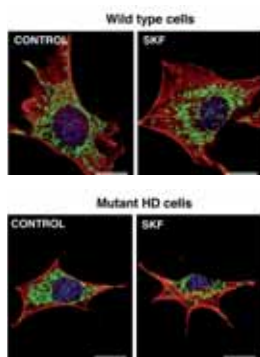


La Enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo que cursa principalmente con alteraciones motoras resultado de la disfunción y selectiva degeneración de las neuronas GABAérgicas del cuerpo estriado. Sin embargo, en las primeras fases de la enfermedad, incluso años antes de la aparición de los clásicos síntomas motores, se observan déficits cognitivos. Actualmente no existe tratamiento alguno que prevenga, cure o impida que la enfermedad progrese. El objetivo principal de este proyecto es identificar nuevas dianas terapéuticas que

Producción científica

Comunicaciones en
congresos
internacionales

2



puedan ser comunes para el tratamiento tanto de los déficits motores como de los trastornos cognitivos propios de esta enfermedad. Cdk5 es una quinasa multifuncional que puede participar en una amplia gama de funciones neuronales desde el crecimiento neurítico a la plasticidad sináptica y la supervivencia celular. Incrementos en la actividad de esta quinasa se han asociado a los procesos de muerte neuronal característicos de distintas enfermedades neurodegenerativas

tales como la enfermedad de Alzheimer o de Parkinson. Acorde con este papel pro-apoptótico de Cdk5, el grupo de investigación demostró recientemente que la huntingtina mutada induce una sobreactivación de Cdk5 que a su vez es responsable de la mayor susceptibilidad estriatal a la activación glutamatérgica y dopaminérgica. Estudios recientes han demostrado además que la actividad de Cdk5 es crítica para los procesos de aprendizaje y plasticidad sináptica. Así, una aberrante activación de Cdk5 se ha asociado a déficits cognitivos en diferentes modelos murinos. En conjunto, estos estudios revelan Cdk5 como una potencial diana terapéutica para el tratamiento simultáneo de los déficits motores y cognitivos en la enfermedad de Huntington. Por ello, terapias dirigidas a inhibir su actividad podrían resultar beneficiosas en el tratamiento de esta enfermedad. Sin embargo, dado el papel dual de esta quinasa tanto en el desarrollo y función del sistema nervioso como en la muerte neuronal, una inhibición total de su actividad podría tener efectos nocivos. Resulta por lo tanto crucial definir los mecanismos moleculares por los que la huntingtina mutada induce la disregulación de su actividad, así como aquellas dianas de Cdk5 que contribuyen a la patología tanto estriatal como hipocámpal de la enfermedad. El principal interés es diseñar una terapia farmacológica común para ambos trastornos y que tenga como diana Cdk5, con clara posibilidad de aplicación clínica en enfermos de Huntington u otras enfermedades neurológicas.

En el proyecto se propone:

- Determinar los mecanismos moleculares por los que Cdk5 incrementa la vulnerabilidad estriatal en modelos murinos *knock-in* de la EH.
- Analizar el papel de Cdk5 en la plasticidad sináptica y déficits cognitivos en modelos murinos *knock-in* de la EH. Validar Cdk5 como diana terapéutica en la EH.
- Examinar la eficacia de fármacos que inhiban directa o indirectamente la vía de Cdk5 para retrasar, mejorar o revertir los déficits motores y/o cognitivos en modelos murinos *knock-in* de la EH.

Resultados:

- La activación dopaminérgica vía el receptor D1 de dopamina induce mayor muerte en células estriatales que expresan la huntingtina mutada que en aquellas que expresan huntingtina salvaje.
- La mayor susceptibilidad a activación dopaminérgica de las células mutadas está asociada a una mayor fragmentación mitocondrial.

- Esta mayor fragmentación mitocondrial observada en las células mutadas está inducida por una aberrante activación de la cinasa Cdk5, ya que la inhibición farmacológica de Cdk5 previene totalmente la fragmentación mitocondrial y con ello la muerte celular.

Modulación de la acumulación patológica de glucógeno: dianas terapéuticas para el tratamiento de las glucogenosis

Investigador Principal: Joan J. Guinovart Cirera

Centro de Investigación: Instituto de Investigación Biomédica (IRB Barcelona). Barcelona.

Las glucogenosis o enfermedades de almacenamiento de glucógeno (GSD) son un conjunto de patologías poco frecuentes caracterizadas por una acumulación anormal de glucógeno. La enfermedad de Lafora (LD) es una glucogenosis con efectos devastadores caracterizada por la aparición temprana de la epilepsia mioclónica y por la presencia de cuerpos de inclusión intracelulares formados por glucógeno anormal. LD está causada por la mutación en los genes que codifican para la laforina y la malina. Se ha demostrado que el complejo laforina/malina está implicado en la regulación de la acumulación de glucógeno. Por otra parte, se ha descrito que la acumulación de glucógeno es tóxica para las neuronas.

Se ha hipotizado que la acumulación excesiva de glucógeno resulta en la disfunción y/o muerte en tipos celulares específicos, y se ha propuesto estudiar si la activación de los mecanismos de limitación de la acumulación de glucógeno representa una aproximación terapéutica plausible contra las GSD.

En los primeros meses de desarrollo de este proyecto, se han establecido y validado modelos *in vitro* (cultivos de neuronas y fibroblastos) e *in vivo* (ratones y moscas transgénicos) basados en la ganancia o pérdida de función de genes implicados en el metabolismo del glucógeno. En concreto, se han generado fibroblastos embrionarios (MEFs) derivados de ratones transgénicos de interés (salvajes, *Nhlrc1* KO, *Gys1* KO, *Gbe1*^{+/+}) y se han definido distintos protocolos que causan la acumulación de agregados de glucógeno en estas células. Además, se han generado y caracterizado moscas y ratones transgénicos en

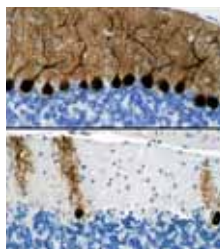


Producción científica

Comunicaciones en
congresos
internacionales

1

los que la acumulación de glucógeno está incrementada en neuronas, y se ha confirmado que esta acumulación es perjudicial para el organismo. También se están estudiando los ratones modelo de LD y de APBD (*adult polyglucosan body disease*). Todos estos modelos son muy valiosos para el estudio de dianas moleculares para el control de esta acumulación.



Diferenciación neuronal dirigida de células “*stem-like*” iniciadoras de gliomas

Investigadora Principal: Núria de la Iglesia Zaragoza

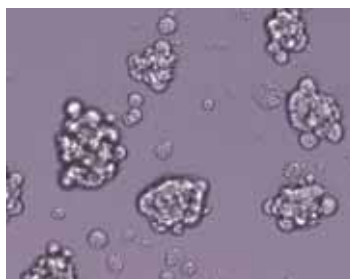
Centro de Investigación: Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona.



Los gliomas, unos de los tumores humanos más agresivos, poseen una subpoblación de células tumorales que presentan propiedades “*stem*”, como la auto-renovación, la multipotencialidad y la habilidad de recapitular el tumor original mediante su trasplante a un huésped sano. Estas células, denominadas células iniciadoras

de gliomas (*Glioma Initiating Cells*, GIC), comparten características con las células madre neurales normales, las cuales son capaces de generar los tres principales tipos celulares del sistema nervioso central: neuronas, astrocitos y oligodendrocitos. Este hallazgo ha abierto las puertas a nuevas terapias dirigidas específicamente contra las GIC, ya que estas células podrían ser las responsables de la recurrencia del tumor después de los tratamientos anticancerígenos convencionales. Entre estos nuevos tratamientos emergentes se encuentran las terapias pro-diferenciadoras, dedicadas a estimular la diferenciación de las GIC “*stem-like*” y así privarlas de sus propiedades tumorigénicas. En este estudio se pretende aplicar una terapia diferenciadora pro-neuronal en gliomas, pero plantea llevarla un paso más allá. Propone no solamente promover la diferenciación neuronal de las GIC para inducir un estado de diferenciación post-mitótica, sino a su vez sensibilizar estas células iniciadoras de gliomas a una apoptosis espontánea aprovechando el perfil mutacional del propio tumor.

A lo largo de 2012, se ha obtenido una colección de líneas celulares de GIC, la cual se ha clasificado en base a la expresión de los supresores tumorales *Ink4a*/*Arf*. Esta clasificación permitirá predecir qué tipo de GIC responderá mejor a la terapia pro-neuronal. A su vez, se ha obtenido lentivirus para la generación



de líneas GIC que expresen de manera inducible genes pro-neurales (Ngn1, NeuroD1, etc.). Los primeros experimentos de inducción de la diferenciación neuronal en cultivo están en curso.

Análisis de la contribución de la proteína CRB2 al establecimiento y mantenimiento de las uniones adherentes del epitelio pigmentario, y su relación con distrofias retinianas

Investigadora Principal: M^a Concepción Lillo Delgado

Centro de Investigación: Instituto de Neurociencias de Castilla y León. Salamanca.



Para poder analizar la contribución de la proteína CRB2 al desarrollo de las uniones del epitelio pigmentario y su posible implicación en distrofias retinianas, uno de los objetivos iniciales es el de demostrar la presencia y localización de la proteína CRB2 y/o la de alguno de otros dos miembros de la familia de proteínas CRB en este tipo celular.

Para ello, hasta el momento, y mediante técnicas moleculares, bioquímicas y morfológicas, se ha demostrado la presencia no solo de CRB2, sino también de CRB3 en el epitelio pigmentario; descartando además la posible presencia de CRB1. Hasta la fecha, estos estudios son los primeros en poner de manifiesto estos hechos. Los análisis morfológicos demuestran que CRB2 se localiza de forma muy precisa en las caras apico-laterales del epitelio pigmentario, en el área de las uniones adherentes. Por otra parte, y para poder analizar las modificaciones de las uniones adherentes del epitelio pigmentario bajo diferentes condiciones de expresión de CRB2 *in vitro*, se ha puesto a punto una técnica para la obtención de cultivos primarios de epitelio pigmentario obtenidos de globos oculares de ratón. Así, a los 5 días de cultivo se observaron pocas células con morfología fusiforme y con características de células proliferativas. Tras varios días en cultivo, muchas de ellas presentan morfología típica de células de epitelio pigmentario, porque comienzan a sintetizar proteínas características de este tipo celular y presentan pigmento. Finalmente, y entre otros experimentos, se está midiendo la resistencia transepitelial de los cultivos, que permite determinar la robustez de las uniones que se forman entre las células. Se ha comprobado que durante el periodo que se mantienen las células en cultivo, esta resistencia transepitelial va efectivamente en ascenso. Esta técnica permitirá desarrollar uno de los objetivos de este proyecto, que es comprobar si se producen cambios en la fortaleza de las uniones adherentes del epitelio pigmentario bajo



Producción científica

Artículos generados
en Revistas

1

diferentes condiciones de expresión de CRB2, y si estos cambios afectan a las funciones de este tipo celular en la retina.

Mecanismos moleculares, modelos experimentales y aproximaciones terapéuticas en la Demencia Lobar Frontotemporal (DLFT-TDP)

Investigadora Principal: Ángeles Martín Requero

Centro de Investigación: Centro de Investigaciones Biológicas. CSIC. Madrid.



El objetivo general de este proyecto de investigación es desvelar el posible papel neuroprotector de progranulina (PGRN) en el SNC y la influencia patogénica de mutaciones en el gen PGRN que producen haploinsuficiencia, en la degeneración neuronal asociada a la demencia lobar frontotemporal (DLFT-TDP), una enfermedad rara de tipo genético, para la que no existe cura y de consecuencias devastadoras para los afectados y sus familias. Se estudiará cómo el déficit en PGRN afecta al procesamiento anómalo de la proteína TDP-43, así como su influencia en el control de los mecanismos reguladores de supervivencia/muerte celular como posibles causas de la degeneración neuronal. Se planteó usar tres modelos experimentales que incluyen células neuronales con expresión disminuida de PGRN y ratones PGRN-deficientes (C57BL/6-GrntrnAidi/J), así como células periféricas de portadores de una mutación que induce haploinsuficiencia. Se pretende así obviar la dificultad de trabajar con material *postmortem* de pacientes. En primer lugar, se han generado líneas linfoblastoides a partir de sangre periférica de individuos portadores de una mutación ancestral en la población vasca, c.709-1G>A, pacientes de DLFT y familiares no afectados. Los datos obtenidos en estas líneas celulares han mostrado que el déficit de PGRN se acompaña de un aumento de la actividad del ciclo celular como consecuencia de un aumento de los niveles de CDK6 y de la fosforilación de pRb, dando lugar a un fallo en la regulación de G1/S. Asimismo, CDK6/pRb controla la vulnerabilidad celular a la retirada del suero, de tal manera que podría tratarse de una nueva diana terapéutica, ya que inhibidores específicos de CDK6 rescatan la respuesta normal de la misma forma que lo hace la adición de PGRN exógena. Se ha avanzado en los mecanismos de señalización alterados por el déficit de PGRN, encontrando una activación importante de la vía no canónica de Wnt5a, que a través de cambios en Calmodulina Kinase II y PKC es capaz de aumentar la actividad de ERK1/2. Se considera que estas líneas linfoblásticas de pacientes de DLFT pueden servir como plataforma para valorar la eficacia de ciertas drogas a nivel preclínico. Se refiere a inhibidores de CDKs como el butirato sódico o el PD0332991, así como drogas capaces de aumentar la expresión de PGRN y moduladores de la señalización celular.

Producción científica

Artículos generados en Revistas	2
Comunicaciones en congresos internacionales	2

Desarrollo de bisturíes moleculares para la reparación de genes implicados en enfermedades monogénicas

Investigador Principal: Guillermo Montoya Blanco

Centro de Investigación: Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas. Madrid.



La ingeniería de las interacciones proteína-DNA puede generar nuevas “herramientas” para modificar el genoma. Las meganucleasas y los TALENs son poderosas herramientas para la manipulación del genoma creando rupturas de la doble cadena de ADN que pueden ser selladas mediante recombinación homóloga. Estas enzimas pueden realizar roturas de la doble cadena de ADN en genomas eucariotas con una gran especificidad. Para poder rediseñar estas enzimas con este objetivo, la base de reconocimiento de la interacción entre la proteína y la secuencia del ácido nucleico debe ser racionalizada para generar enzimas a medida dirigidas hacia sitios de interés en el ADN. La ingeniería de proteínas en dominios como meganucleasas, *zinc fingers* o TALEs, ha demostrado el potencial de estos métodos para crear nuevos instrumentos específicos dirigidos para la inactivación o la reparación de ciertos genes. La personalización de estas enzimas con elevada especificidad para reconocer secuencias concretas de ADN es la herramienta clave de una novedosa terapia celular dirigida que elimina alteraciones y promueve la reparación celular. Cuando esta acción se lleva a cabo en genes implicados en enfermedades monogénicas se podría restaurar la función original de esos genes defectuosos. Durante este año se ha demostrado que los 4 pares de bases centrales de la secuencia de ADN del substrato 22 nucleótidos de la endonucleasa al-Crel (los cuales no muestran interacciones específicas proteína-DNA) no están desprovistos de información para el reconocimiento de la secuencia de ADN. Los datos sugieren un papel importante en esta región sustrato mediante lectura indirecta de la diana, abriendo la posibilidad de una búsqueda totalmente racional de nuevas secuencias, mejorando así el desarrollo de enzimas rediseñados para aplicaciones terapéuticas y biotecnológicas. Además, se ha resuelto la estructura cristalográfica de un nuevo dominio proteico de interacción con ADN que podría ser empleado como molde para generar nuevas interacciones con determinadas secuencias.

Hipoacusias neurosensoriales autosómicas dominantes: expansión del diagnóstico molecular aplicando nuevas tecnologías, realización de análisis funcionales y generación de modelos murinos

Investigador Principal: Miguel Ángel Moreno Pelayo

Centro de Investigación: Hospital Universitario Ramón y Cajal,

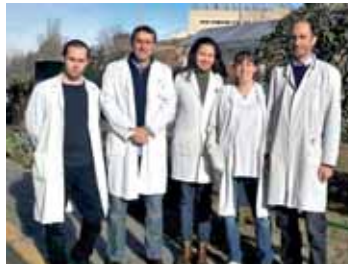
Producción científica

Artículos generados
en Revistas

2

IRYCIS. Madrid.

1. Se han reclutado 20 nuevas familias con hipoacusia neurosensorial autosómica dominante (HNAD). Cuatro de ellas se han genotipado a genoma completo (panel 6k SNPs, Illumina) y actualmente se está realizando el análisis de ligamiento. Una familia con hipoacusia DFNA49 se ha sometido a *whole-exome sequencing* y se están analizando los resultados.
2. Se han diseñado dos herramientas diagnósticas de nueva generación. La primera, OTO-NGS: consiste en un panel de captura para secuenciación masiva (tecnología Nimblegen) que incluye las regiones del genoma (exones+intrones) de todos los genes asociados a HNAD y que se está validando en la plataforma SOLiD (Life Technologies). Los resultados iniciales indican que el sistema ha conseguido identificar la mutación patogénica en los 12 primeros individuos control analizados. La segunda herramienta es OTO-array: se basa en la tecnología Agilent, y consiste en un *array* CGH para explorar la integridad a nivel genómico de todos los *loci* asociados con HNAD y cuya validación está en curso.
3. Estudios funcionales. *KCNQ4-DFNA2*: Se ha seguido completando el estudio de electrofisiología en oocitos de *Xenopus*, *western-blot*, citometría, co-localización con RE y Golgi en NIH3T3 de las 15 mutaciones hasta ahora descritas. Todas ellas, a excepción de las mutaciones truncantes, causan dominancia negativa asociada a defecto de tráfico mediado por interacción de las formas mutantes con las silvestres a nivel de la región Ct de la proteína. Actualmente se está caracterizando qué residuos están implicados en dicha interacción. *EYA4*: Se ha iniciado la generación de vectores para los estudios de expresión.
4. Mediante NGS en la línea progenitora auditiva de cóclea fetal humana (hFASCs), se han obtenido resultados del perfil de expresión de microRNAs (small-RNASeq) y génico (mRNA-SEQ) de dos réplicas biológicas y se están analizando los resultados.
5. Ratones TECTA: Se ha completado el estudio (morfológico y funcional) de la membrana tectoria en los ratones *knock-in* (C1837G, C1619S y L1820F-G1824D) a la edad de 12 meses (manuscrito en preparación).



Producción científica

Artículos generados en Revistas	3
Comunicaciones en congresos nacionales	1

Síndrome de Allan-Herndon-Dudley: mecanismos moleculares y aproximación terapéutica en el modelo murino de la enfermedad

Investigadora Principal: Beatriz Morte Molina

Centro de Investigación: Instituto de Investigaciones Biomédicas. CIBERER. Valencia.

El síndrome de Allan-Herndon-Dudley es una grave alteración neurológica



con profundo retraso mental y psicomotor ligado al cromosoma X. Se debe a mutaciones del gen *MCT8* (*SLC16A2*), que codifica un transportador de hormonas tiroideas. MCT8 está presente, entre otras localizaciones, en la barrera hematoencefálica y los plexos coroideos, y tiene una función crucial en el transporte de hormonas tiroideas al

cerebro donde es imprescindible para su correcto desarrollo y función.

En el cerebro se precisa una regulación muy fina espacio/temporal de los niveles de la forma activa de hormona tiroidea, T3. La concentración de T3 depende de la entrada directa a través de transportadores de membrana, MCT8, o de la generación local a partir de T4 por la acción de la desyodasa 2. La T3 actúa regulando la expresión génica mediante la unión a receptores nucleares. Se piensa que las alteraciones neurológicas de estos pacientes se deben al defecto de señalización por T3 en etapas críticas para el cerebro consecuente al defecto de transporte.

Para el estudio de la señalización por T3 y de su posible alteración, se estudian los genes regulados por hormona tiroidea en cerebro a edades postnatales y se analiza la sensibilidad de estos genes a la delección de MCT8. Mediante el análisis global de la acción de la hormona tiroidea sobre la expresión génica se ha determinado que la corteza cerebral de los animales *knock-out* de MCT8 se encuentran en un estado compensado por la acción de la desyodasa 2 y no así por la presencia de otro transportador alternativo de hormonas tiroideas, *SLC7A8*.

Actualmente, se está analizando el efecto de la deficiencia de MCT8 y el papel de la desyodasa 2, así como de los receptores de hormona tiroidea en la expresión génica en otras regiones cerebrales, caudado, cerebelo e hipocampo.

Resultados preliminares muestran distinta sensibilidad de estas regiones a la ausencia de estos factores e indican diferencias en la modulación de la concentración local de T3.



Mecanismos de patología en la lisinuria con intolerancia a proteínas

Investigador Principal: Manuel Palacín Prieto

Centro de Investigación: Instituto de Investigación Biomédica (IRB Barcelona). Barcelona.

Objetivos 1 a 3: Estos objetivos son relativos al papel del macrófago alveolar en el desarrollo de proteinosis alveolar pulmonar en LPI, y dependen del

Producción científica

Comunicaciones en congresos internacionales

1



establecimiento del primer modelo animal de lisinuria con intolerancia a proteínas (LPI) (ratón KO condicional para γ +LAT1). Los primeros estudios muestran que, en distintas condiciones nutricionales, estos ratones presentan un fenotipo similar a la LPI humana, pero a diferencia de esta los ratones presentan muy poca disminución de la reab-

sorción renal de lisina, sugiriendo que otros transportadores (probablemente γ +LAT2) compensan la ablación del transportador γ +LAT1. Actualmente, se intenta demostrar esta compensación, y se están poniendo a punto estrategias experimentales para evaluar la absorción intestinal de aminoácidos en los ratones γ +LAT1 KO. Con todo ello se espera enviar a publicar el modelo durante el primer semestre de 2013. Tras el establecimiento del modelo se comenzará a estudiar la maduración de macrófagos por GM-CSF. Estos estudios están siendo realizados por la Dra. Bodoy.

Objetivo 4: Relativo a la estructura atómica del transportador γ +LAT1. Aquí se han realizado avances muy significativos, con difracciones hasta 6-8 Å con cristales de la proteína 6, que presenta un 30% de identidad de secuencia de aminoácidos con el transportador γ +LAT1 humano, mutado en LPI. Para facilitar mejores difracciones, el Dr. Errasti se trasladará 6 meses al laboratorio de la Prof. Christine Ziegler (MPI-Biophysics Frankfurt), lugar donde se ha resuelto la estructura del transportador procariota BetP en 6 conformaciones distintas. Por otro lado, gracias al trabajo de la Dra. Bartoccioni se sabe que la proteína 6 es un intercambiador de aminoácidos neutros de cadena lateral pequeña. Este es un gran avance porque hasta ahora esta proteína que se ha cristalizado era de función desconocida. La función de transporte de la proteína 6 facilitará el estudio del impacto de las mutaciones de LPI sobre la estructura/función del transportador γ +LAT1 (Objetivo 5).

Estudio de las implicaciones funcionales de la serina-treonina quinasa de GRK2 en la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria

Investigadora Principal: Petronila Penela Márquez

Centro de Investigación: Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. CSIC-Universidad Autónoma de Madrid.



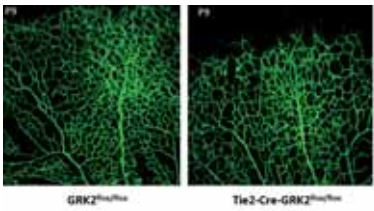
Una de las características claves para la funcionalidad del sistema vascular es la capacidad de llevar a cabo angiogénesis. Este proceso depende de la integración de numerosas vías de señalización, entre las que destaca la del factor TGFbeta por sus funciones pro- y anti-angiogénicas, así como de la interacción del endotelio con células murales para

su estabilización y maduración. Dos de los componentes claves de la señali-

zación del TGFbeta, el receptor específico de endotelio ALK1 y el correceptor endoglina, se encuentran mutados en un porcentaje elevado de pacientes con Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT o síndrome de Oslo-Weber-Rendu), causando un remodelado angiogénico anómalo. Alteraciones en la señalización de factores de crecimiento (VEGF) y quimioquinas (ligandos de receptores GPCR acoplados a proteínas G), pueden condicionar el desarrollo clínico de la HHT. En este contexto se plantea analizar el papel de la quinasa GRK2, un factor de convergencia en la regulación de GPCRs, y de las respuestas celulares a señales como PDGF-BB o TGFbeta, en la funcionalidad del endotelio durante el proceso angiogénico y su influencia en la HHT.

Los resultados muestran que GRK2 modula el balance de señales vía ALK1/ALK5 en respuesta a TGFbeta actuando a varios niveles; por un lado limitando la activación de la cascada ALK5 mediante la fosforilación e inhibición de Smad2/3, y por otro cooperando positivamente en la cascada de ALK1 activada por el ligando TGFbeta, favoreciendo los niveles de expresión de endoglina. Consecuentemente, el perfil angiogénico del endotelio en respuesta a TGF-beta está alterado cuando se reduce la expresión de GRK2. Por un lado, la producción de factores pro-angiogénicos como proliferina, angiogenina y endoglina disminuyen más acusadamente en el endotelio de animales GRK2 hemizigotos que en el de animales control, mientras que la síntesis de MMP9 (implicada en maduración de los vasos) no se induce adecuadamente, y la presencia de osteopontina (un potente inductor de vías pro-migratorias) aumenta considerablemente. Estos cambios contribuyen a un endotelio menos proliferativo y más migratorio. Basalmente, la carencia de GRK2 promueve además una mayor secreción endotelial de SDF-1α y de PDGF-BB, que contribuyen a distorsionar la interacción entre células endoteliales y pericitos. En contextos patológicos (angiogénesis tumoral), el deficiente cubrimiento del endotelio carente de GRK2 por células murales favorece la infiltración de macrófagos y el crecimiento del tumor. En condiciones fisiológicas (desarrollo vascular de la retina), la deficiente interacción endotelio-pericito causa un “*sprouting*” alterado del endotelio inmaduro, menor remodelado de los capilares o “*prouning*” y un retraso generalizado en la vascularización de la retina.

Finalmente, se ha identificado un nuevo sustrato de GRK2, la proteína deacetilasa HDAC6 implicada en la motilidad de células endoteliales y otros tipos celulares. La fosforilación de HDAC6 por GRK2 aumenta la deacetilación de tubulina y promueve el *spreading* celular y la migración. Asimismo, en ausencia de GRK2, la célula no desarrolla su área total en contacto con fibronectina como resultado de alteraciones en la adhesión celular. Consecuentemente, el área celular del endotelio cuando se silencia GRK2 es menor. Defectos en estos parámetros pueden afectar de manera intrínseca a la función barrera del endotelio, lo cual no solo sería de relevancia en el síndrome HHT sino en otras patologías con disfunción vascular (artritis reumatoide, tejidos isquémicos o cáncer).



Producción científica

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

Enfermedades metabólicas hereditarias: búsqueda de nuevos genes causantes de enfermedad e investigación de nuevas estrategias terapéuticas

Investigadora Principal: M^a del Pilar Rodríguez Pombo

Centro de Investigación: Universidad Autónoma de Madrid.



El conocimiento de los genes y mutaciones causantes de patología es, hoy en día, una pieza fundamental en la investigación en enfermedades metabólicas hereditarias.

En esta primera etapa del trabajo y partiendo del principio de que las mutaciones pueden fenocopiarse, se abordó la búsqueda del gen responsable

de patología para un paciente con diagnóstico de Enfermedad de la Orina con Olor a Jarabe de Arce (MSUD), para el que no se habían identificado mutaciones patogénicas en ninguno de los genes implicados hasta la fecha en dicha enfermedad. MSUD es una enfermedad autosómica recesiva resultante del defecto en la actividad del complejo multienzimático mitocondrial α -cetoácido de cadena ramificada deshidrogenasa (BCKDH) y con gran impacto en la funcionalidad del sistema nervioso.

La detección previa de una pérdida completa de heterocigosidad en el cromosoma cuatro de nuestro paciente, mediante un *array* de genotipado que permitía rastrear más de 600.000 cambios polimórficos (SNPs) localizados a lo largo de todo el DNA cromosómico, permitió seleccionar el gen *PPM1K*, que codifica para la fosfatasa PP2Cm implicada en la defosforilación y subsecuente activación del complejo BCKDH, como mejor candidato para ser responsable de su patología. La secuenciación convencional de dicho gen identificó en homocigosis la mutación c.417_418delTA, ausente en 300 alelos caucásicos sanos. La demostración última de la relación entre defecto génico y patología ha requerido el análisis funcional del cambio identificado a varios niveles incluidos; el efecto del mismo sobre la estabilidad de la proteína PP2Cm mutante, utilizando análisis de co-localización intracelular de las proteínas normal y mutante, y estudios de expresión mediante *western blot*; y la recuperación de la actividad BCKDH deficiente en fibroblastos del paciente tras la expresión ectópica de la PP2Cm humana normal. En este estudio se ha identificado el primer caso de paciente MSUD con un defecto en la regulación del complejo BCKDH.

Investigación traslacional sobre enfermedades raras del metabolismo del hierro mediante secuenciación paralela masiva

Investigadora Principal: M^a del Carmen Sánchez Fernández

Centro de Investigación: Instituto de Medicina Predictiva y Personalizada del Cáncer. Barcelona.

Producción científica

Artículos generados
en Revistas

1



Esta investigación se centra en el estudio de las enfermedades raras humanas relacionadas con el metabolismo del hierro a través de la combinación de criterios clínicos y básicos para mejorar la investigación traslacional en este campo. Los objetivos específicos del presente proyecto son:

1. Consolidar una red de médicos sobre las enfer-

medades raras del metabolismo del hierro con el fin de reclutar a pacientes con estas raras patologías.

2. Establecer un cribado molecular de mutación de genes conocidos implicados en enfermedades raras del metabolismo del hierro.

3. Identificar nuevos genes humanos implicados en enfermedades raras del metabolismo del hierro a través de la secuencia de exomas mediante captura específica y secuencia masiva en paralelo (MPS).

4. Caracterizar funcionalmente los nuevos genes causantes de enfermedades raras del metabolismo del hierro y las nuevas mutaciones encontradas en genes ya descritos.

Resultados:

1. Recientemente se ha creado el Grupo Ibérico de Ferropatología (GIF). Actualmente se ha aumentado el número de profesionales de esta red y ahora cuenta con 90 especialistas médicos de 53 hospitales y centros españoles y portugueses. Se ha actualizado la web y hecho reformas importantes en ella para que sea más fácil actualizar su contenido. Web del GIF: <http://www.imppc.org/gif/web/>

2. Establecer un cribado molecular de mutación de genes conocidos implicados en enfermedades raras del metabolismo del hierro. Se ha establecido el cribado mutacional de 19 genes implicados en enfermedades del metabolismo del hierro. En 3 de estos genes se está optimizando la secuenciación Sanger ya que existen regiones que son muy difíciles de secuenciar a partir de DNA debido posiblemente a un alto contenido en CG o a la presencia de secuencias homólogas en el genoma.

3. Identificar nuevos genes humanos implicados en enfermedades raras del metabolismo del hierro a través de la secuencia de exomas mediante captura específica y secuencia masiva en paralelo (MPS). En un pequeño subgrupo de pacientes bien caracterizados donde no se ha detectado causa genética siguiendo la aproximación explicada en el punto 2, se está llevando a cabo la secuenciación de todo el exoma por *massive parallel sequencing* (MPS) usando un secuenciador Illumina. Actualmente hay 4 pacientes en procesamiento para realizar exoma-MPS y además se ha completado la parte experimental de un paciente adicional. El siguiente paso será realizar los análisis bioinformáticos iniciales.

4. Caracterizar funcionalmente los nuevos genes causantes de enfermedades raras del metabolismo del hierro y las nuevas mutaciones encontradas en genes ya descritos. Se ha completado un estudio de 2 nuevas mutaciones encontradas en el gen de la ferritina L (zona del IRE en el 5' UTR) y causante del

Producción científica

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

Síndrome de Hiperferritinemia Hereditaria con cataratas en dos familias (una española y una alemana).

Estudio del papel de PSGL-1 en el control del desarrollo de enfermedades autoinmunes

Investigadora Principal: Ana Carmen Urzainqui Mayayo

Centro de Investigación: Hospital Universitario de la Princesa.
Madrid.



Objetivos del Proyecto:

1. Estudio de las características clínicas y descripción de la enfermedad espontánea autoinmune desarrollada en los ratones deficientes en PSGL-1.
2. Estudio de la evolución con el envejecimiento, de la enfermedad autoinmune desarrollada en los ratones deficientes en PSGL-1.
3. Estudio de la contribución de PSGL-1 y sus ligandos en el desarrollo de la enfermedad, en pacientes que padecen enfermedades autoinmunes con implicación de tejido conectivo (esclerodermia), así como en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn).

Resultados:

Se ha realizado el estudio de autoinmunidad de los ratones WT y deficientes en PSGL-1, y se ha observado que el suero de los ratones deficientes en PSGL-1 presenta un complejo patrón de autoanticuerpos que reconocen antígenos relacionados con enfermedades autoinmunes con implicación de tejido conectivo (Scl-70, Sm, RNP, Jo-1 y SSA/Ro). En edades tempranas solo se detecta anti-Scl-70, mientras que en edades avanzadas los ratones presentan varios autoanticuerpos circulantes.

Se ha realizado el estudio histológico de la piel, músculo esquelético y pulmón, para analizar la afectación de órganos internos:

- Se ha observado el engrosamiento de la dermis por acumulación de colágeno (característica crucial para el diagnóstico de la esclerodermia) ya en las edades más tempranas (6 semanas), indicando que la enfermedad está totalmente establecida a esta edad.
- Se ha podido describir que los ratones deficientes en PSGL-1 desde los tres meses de edad presentan una miopatía que les ocasiona debilidad muscular, con elevados valores de CK y GOT en el suero. Este tipo de miopatía es muy frecuente en enfermos con esclerodermia.
- Se ha observado que los ratones deficientes en PSGL-1 presentan problemas renales ya a los tres meses de edad, con casi el 40% de los glomérulos afectados. La analítica realizada al suero de estos ratones indica que los niveles de creatinina y urea en el suero son más elevados en los ratones deficientes en PSGL-1 que en los ratones WT, mientras que el nivel de albúmina es inferior. Además, presentan problemas de proteinuria y hematuria a partir de los 18

meses de edad. Los resultados corresponden a una grave afectación renal, que es muy frecuente en enfermos con esclerosis sistémica.

-El análisis histológico del pulmón indica la presencia de infiltrados intersticiales de leucocitos en el 10% de los ratones deficientes en PSGL-1 de temprana edad y este porcentaje aumenta hasta el 60% en los ratones mayores de un año de edad, en los que además se pueden observar algún punto de fibrosis. Las neumonías intersticiales son frecuentes en enfermos con esclerodermia. De estas lesiones en el pulmón, con pérdida de estructura, se derivan problemas vasculares como es la hipertensión pulmonar arterial que en la actualidad constituye la principal causa de muerte en enfermos con esclerosis sistémica.



Estudio clínico y genético molecular de las ictiosis congénitas autosómicas recesivas en España

Investigadora Principal: Ana Vega Gliemmo

Centro de Investigación: Fundación Xenómica. La Coruña.



El objetivo general del presente proyecto es identificar a todos los pacientes españoles con ictiosis congénitas autosómicas recesivas (ICAR), así como caracterizarlos clínica y genéticamente. El proyecto comenzó en junio de 2012. Durante estos meses, el grupo se ha centrado en la difusión del proyecto con el objetivo de identificar a los pacientes espa-

ñoles afectos, en la protocolización del mismo y en el estudio de un nuevo gen asociado a la enfermedad (*PNPLA1*).

Difusión:

- El 22 de junio se presentó el proyecto en la 1ª Jornada de Expertos en Ictiosis (Hospital Niño Jesús de Madrid).
- Se entró en contacto con la ASIC (Asociación Española de Ictiosis, <http://www.ictiosis.org/home/home.htm>). El proyecto fue presentado en su V Jornada de Trabajo (Centro de Referencia Estatal de Atención a Personas con Enfermedades Raras y sus Familias, Burgos, 6-9 de diciembre de 2012).
- El estudio se comunicó a la Academia Española de Dermatología y Venereología, que lo envió el 25 de octubre de 2012 a todos los dermatólogos españoles a través del Boletín mensual de la Academia (Info AEDV nº51).

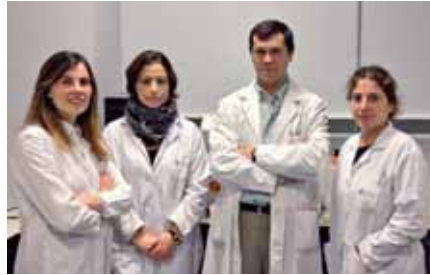
Protocolarización:

- Se ha protocolizado la extracción y el envío de muestras al centro coordinador.
- Se ha protocolizado la extracción y almacenamiento de ADN.

- Se ha registrado en el Carlos III la colección de las muestras (nº registro C.0001349).

Genes asociados a ICAR en población española:

Recientemente se ha identificado un nuevo gen, *PNPLA1*, responsable de las ICAR (Grall *et al.*, 2012). Se ha estudiado este gen en las familias de pacientes gallegos sin mutaciones en los genes *TGM1*, *ALOXE3*, *ALOX12B*, *NIPAL4*, *CYP4F22* y *ABCA12*. Una de esas familias presenta una alteración en homocigosis en este gen. Se ha solicitado muestra de los hermanos de la paciente (sanos y afectados) para conocer la implicación de la variante identificada en la enfermedad.



Bases moleculares de la disfunción del transportador del Cu hepático, ATP7B, en la enfermedad de Wilson y las cirrosis idiopáticas infantiles (ICTs)

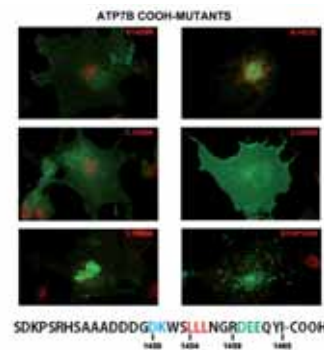
Investigador Principal: Ignacio Vicente Sandoval

Centro de Investigación: Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. CSIC-UAM-CIBERehd. Madrid.



Se han desarrollado mutaciones puntuales en el dominio COOH del transportador hepático de Cu^{++} ATP7B, en concreto en los motivos de transporte DKXXLLL¹⁴⁵⁶ y DRDEECQYI¹⁴⁶⁵ que lo desalojan de la red-*trans* del Golgi. Se ha observado que mientras que la mutación D1450R y las mutaciones L1454A y L1455A provocan la retención de

ATP7B en la membrana plasmática, la mutación L1455S causa su acumulación en el compartimento perinuclear de reciclamiento y que la truncación por introducción de un código de parada en el codón correspondiente a la R1459 causa su retención en vesículas post-Golgi aún no identificadas. Se pretende con estas mutaciones caracterizar los compartimentos que ATP7B atraviesa en su transporte desde el Golgi a la membrana plasmática y también cómo afecta su deslocalización a su función donadora de Cu^{++} en el aparato de Golgi. También se ha comprobado que la mutación K1451E impide la salida de ATP7B del compartimento en el que es retenido en la red-*trans* del Golgi en condiciones basales, lo que puede ser de utilidad para estudiar su mecanismo de salida de dicho compartimento y cómo



es regulado. Como parte de la caracterización de la vía apical de transporte de ATP7B se está también estudiando su retención en el compartimento subapical y en las “tight junctions” como resultado de la inhibición del tándem BIG/ARF1 que controla su salida del Golgi. También se está investigando cómo el transporte de ATP7B al canalículo biliar es regulado por el Cu⁺⁺, en concreto se está examinando el efecto activador del Cu⁺⁺ sobre las vías PI3K/PDK/AKT-TBC1D1-RabX/mTORC2 y LKB1/AMPK-TBC1D1/Rab X/mTORC2 y su repercusión sobre dicho transporte.

4. EPIGENOMA

Estudio de la relación metiloma/genoma y sus puntos en común en enfermedades autoinmunes sistémicas: SLE, RA y SSc

Investigador Principal: Esteban Ballestar Tarín
Centro de Investigación: Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL). Barcelona.



La esclerosis sistémica (SSc), el lupus eritematoso sistémico (SLE) y la artritis reumatoide (RA) son enfermedades autoinmunes sistémicas de etiología compleja en que la interacción entre factores ambientales y genéticos es esencial para el desarrollo de la enfermedad. Estas enfermedades no solo comparten numerosos rasgos clínicos, sino también parte de su componente genético, conociéndose estas regiones del genoma como genes comunes de susceptibilidad a autoinmunidad. El grado en que dos enfermedades comparten su componente genético cambia de un caso a otro, siendo muy similar en SSc y SLE; y parecido en menor grado en RA con respecto a estas dos. La propuesta presente se centra en caracterizar e investigar los elementos comunes de desregulación epigenética entre estas enfermedades. En concreto: a) obtención y validación de los perfiles de metilación de DNA de los distintos tipos celulares asociados con la patología en SSc, SLE y RA, y b) integración de los datos de metilación con datos GWAS previamente obtenidos por miembros del equipo investigador y estudio de la posible relación genotipo/metilotipo, así como de los puntos en común entre las tres enfermedades. En este primer año, el proyecto se ha centrado en la caracterización de los elementos de desregulación epigenética de RA y se ha integrado la información relacionada con las alteraciones a nivel de metilación de DNA, con datos de desregulación de microRNAs y de expresión que pueden estar controlados a través de cambios de metilación y desregulación de microRNAs. Este primer estudio ha permitido obtener una serie de marcadores de desregulación epigenética, y el estudio realizado constituye la primera aproximación integrada al estudio de la desregulación de la expresión génica

Producción científica

Artículos generados en Revistas	1
Comunicaciones en congresos internacionales	2

en RA. Este estudio se ha publicado en *Journal of Autoimmunity*. Un primer análisis comparativo con datos de SLE ha mostrado que ambas enfermedades comparten un número pequeño de dianas de desregulación epigenética.



Nutriepigénica del control de la adiposidad corporal: estudios en modelos animales de susceptibilidad diferencial a la obesidad basados en intervenciones nutricionales en etapas vitales tempranas

Investigadora Principal: María Luisa Bonet Piña

Centro de Investigación: Universidad de las Islas Baleares.
Mallorca.



El objetivo del proyecto es identificar y caracterizar mecanismos nutriepigénicos de programación temprana de la susceptibilidad a la obesidad sensibles a determinados nutrientes o condiciones nutricionales. Interesa especialmente el control del desarrollo temprano del tejido adiposo como factor determinante de la composición corporal

del adulto.

Utilizando modelos animales, se investiga si intervenciones nutricionales en etapas tempranas de la vida –que se sabe, por trabajos previos, que se asocian a diferencias en la propensión a la obesidad en la edad adulta– pueden dejar una impronta en procesos y circuitos implicados en el control de la homeostasia energética y la adiposidad corporal. En particular, si pueden modificar la capacidad de las células adiposas precursoras de proliferar y/o diferenciarse en células más o menos capaces de quemar (en vez de almacenar) grasas, y el estado de metilación de promotores de genes candidatos relacionados con el control del comportamiento alimentario y otros aspectos del control del balance energético. El conocimiento generado puede contribuir a la sustentación científica de propuestas de mejora de la alimentación infantil y materna para la prevención de la obesidad y sus complicaciones, además de interesar en los campos de la obesidad, la nutrición, la biología del tejido adiposo y la biología del desarrollo, entre otros.

De acuerdo con el cronograma previsto, durante estos primeros seis meses de

proyecto dentro del año 2012 se ha centrado en la puesta a punto y optimización de metodología y en el estudio del posible impacto de la suplementación temprana con leptina sobre el potencial termogénico del tejido adiposo blanco (TAB). En concreto, se ha puesto a punto el cultivo de células BRITE (*brown in white*) a partir de diferentes depósitos de TAB de ratones jóvenes, y la detección de la proteína termogénica UCP1 en dichos cultivos por inmunofluorescencia. Asimismo, se ha determinado la concentración de leptina en la leche de ratona a lo largo de la lactancia, a fin de poder fijar la cantidad a suplementar para que sea tres veces la recibida vía leche materna, y puesto en marcha un primer experimento de suplementación con leptina durante la lactancia en ratones.



Los acetilomas de la diferenciación neural

Investigador Principal: Mario Fernández Fraga
Centro de Investigación: Hospital Universitario Central de Asturias.



El objetivo principal de este proyecto es caracterizar el papel de la acetilación de la Lys16 de la H4 en la diferenciación neural. Para ello se planteó estudiar sus niveles globales, su distribución nuclear y determinar sus acetilomas totales en relación al grado de diferenciación celular, a los perfiles de expresión génica y al grado de compactación de

la cromatina en células pluripotentes y células diferenciadas de los diferentes linajes neurales.

Desde el comienzo de este proyecto se ha trabajado en el desarrollo de dos objetivos parciales:

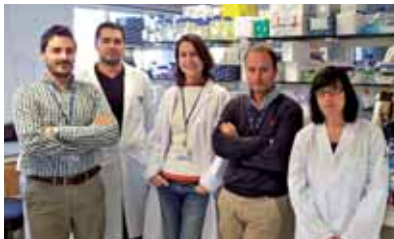
1. Puesta a punto de un protocolo de diferenciación neural *in vitro*. Para ello, se ha empezado utilizando la línea celular embrionaria de ratón JM8A3 y se ha seguido un protocolo que consiste fundamentalmente en 3 partes: el crecimiento de las células en una matriz de fibroblastos embrionarios de ratón; posterior formación de progenitores neurales mediante el cultivo en suspensión con ácido retinoico y, finalmente, diferenciación en neuronas en una matriz de poli-D-ornitina y laminina. En cada uno de estos puntos, se ha hecho

Producción científica

Artículos generados en Revistas	5
Comunicaciones en congresos nacionales	2
Comunicaciones en congresos internacionales	7

un análisis de acetilación global en H4K16ac mediante HPCE cuyos resultados han mostrado unos niveles más elevados de acetilación en la lisina 16 de la histona H4 en las células más diferenciadas.

2. Puesta a punto de un protocolo de ChiP-seq para analizar la distribución en la cromatina de H4K16ac. El ChiP-Seq es una herramienta de gran interés en el estudio de las interacciones entre el ADN y las proteínas, pero se trata de un ensayo complejo. Por ello, se planteó elaborar un protocolo que optimice los resultados de ChiP-Seq en el estudio de H4K16ac en el sistema experimental. Para identificar las condiciones de ChiP que permiten obtener los fragmentos de ADN óptimos para ser utilizados en ultrasecuenciación, se realizó un estudio comparativo de varios de los puntos clave de la técnica: número de células de partida, entrecruzamiento de ADN e histonas, fragmentación de la cromatina, método de extracción de ADN y anticuerpo empleado en la inmunoprecipitación. Tras la puesta a punto, se está procediendo al análisis del patrón de acetilación de H4K16 en células pluripotentes y diferenciadas. Actualmente ya hay fragmentos de DNA inmunoprecipitados que se ultrasecuenciarán en las próximas semanas en la plataforma Hi-Seq 2000 de Illumina.



Alteraciones epigenéticas en neuronas tetraploides y enfermedad de Alzheimer

Investigador Principal: José María Frade López

Centro de Investigación: Instituto Cajal. CSIC. Madrid.



Objetivo 1: Establecimiento de una colonia de ratones $\text{Mapt}^{\text{tm1(GFP)Klt}}/\text{J}$ en el animalario del Instituto Cajal (meses 1-12).

Durante los seis meses iniciales del proyecto se ha generado una colo-

nia de ratones $\text{Mapt}^{\text{tm1(GFP)Klt}}/\text{J}$ en el animalario del Instituto Cajal, y ya se dispone de dos camadas de estos ratones. Estos ratones serán fundamentales para aislar neuronas, dado que han sido diseñados para expresar la proteína GFP en estas.

Objetivo 2: Análisis genómico diferencial entre neuronas diploides y tetraploides (meses 4-12).

Se ha iniciado la optimización del procedimiento de separación de neuronas diploides vs. tetraploides a partir de tejido cerebral de ratón adulto (ratones *wild-type*). Se ha observado que el uso de papaína como agente proteolítico facilita la disociación de células de la corteza cerebral, las cuales pueden ser marcadas con DraQ5, un marcador de ADN que atraviesa la membrana y

marca el ADN *in vivo*. Se pretende emplear este método para aislar neuronas tetraploides a partir de tejido procedente de los ratones $\text{Mapt}^{\text{tm1(GFP)Klt}}/\text{J}$ que posteriormente será empleado para el análisis de la expresión génica por *microarrays*.

Objetivo 3: Análisis de los mecanismos epigenéticos involucrados en los cambios de expresión génica asociados con la tetraploidía neuronal (meses 13-36). Aún no se ha iniciado esta fase del proyecto.

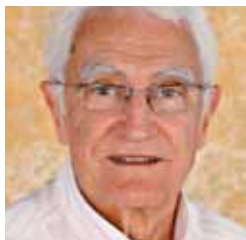
Objetivo 4: Análisis de los mecanismos epigenéticos involucrados en los cambios de expresión génica asociada a AD (meses 1-36).

Se ha iniciado la expansión de ratones transgénicos APP/PS1 que serán cruzados con ratones $\text{Mapt}^{\text{tm1(GFP)Klt}}/\text{J}$ para obtener información sobre cambios en la expresión génica en las neuronas de los ratones APP/PS1.

Estudio experimental sobre las implicaciones epigenéticas de cambios en la composición de ácidos grasos de la dieta durante la gestación y sus consecuencias en las crías adultas

Investigador Principal: Emilio Herrera Castillón

Centro de Investigación: Universidad San Pablo-CEU. Madrid.



Durante el desarrollo intrauterino hay periodos en los que el feto es vulnerable a perturbaciones en la nutrición materna. Por ello, en este proyecto se pretende investigar las consecuencias de variaciones en la composición de ácidos grasos de la dieta materna durante la primera mitad de la gestación en la rata sobre la salud de su descendencia a dis-

tintas edades y sus potenciales implicaciones epigenéticas. Se dedica especial atención a los cambios en el eje insulina-glucosa.

Resultados obtenidos hasta la fecha: Del día 1 al 12 de gestación, las ratas se alimentaron con una dieta isocalórica conteniendo 9% de aceite de soja, oliva, pescado, linaza o de palma como único componente graso no-vitaminico. A partir de esa fecha, todos los animales se alimentaron con una dieta estándar y las crías se estudiaron a los 4, 8 y 12 meses de edad. Los machos del grupo de aceite de pescado pesaron menos y su tejido adiposo lumbar era menor que el de los otros grupos, mientras que no se observaron diferencias entre las hembras. Los niveles de glucosa en plasma no diferían entre los grupos pero los de insulina basal y tras una sobrecarga oral de glucosa eran más bajos en los machos del grupo de pescado a las distintas edades estudiadas que en los otros grupos. También presentaban un menor índice de sensibilidad insulínica. En conclusión, un aumento



Producción científica

Artículos generados
en Revistas

1

moderado de ácidos grasos n-3 en la dieta materna durante la primera mitad de la gestación reduce el acumulo de grasa y la resistencia insulínica que tiene lugar con la edad en los machos pero no en las hembras. Se propone que esa menor adiposidad en los machos del grupo de aceite pescado es responsable de su menor resistencia insulínica cuando son adultos. Actualmente se están estudiando las implicaciones epigenéticas de estos cambios.

Regulación epigenética de Reelina en la enfermedad de Alzheimer

Investigador Principal: Javier Sáez Valero

Centro de Investigación: Instituto de Neurociencias. Universidad Miguel Hernández-CSIC. Alicante.

El grupo ha sido pionero en demostrar la expresión anómala de la glicoproteína Reelina en la enfermedad de Alzheimer (EA), lo que podría indicar su posible participación en la etiopatología de la enfermedad. Los niveles de Reelina aumentan en presencia del péptido β -amiloide (o $A\beta$) efector del Alzheimer; estando la expresión de Reelina alterada en el cerebro EA, con niveles de su transcrito aumentados. En este proyecto se ha planteado examinar la posible regulación epigenética de Reelina en la EA, principalmente a través del estado de metilación de su promotor, y la influencia que el $A\beta$ pueda tener en la misma. Pero también el β -amiloide puede modular expresión génica por otras vías. El conocido precursor β -amiloide (APP), al ser procesado por enzimas conocidas como secretasas para generar el $A\beta$, también rinde fragmentos intracelulares. El ICD (dominio intracelular del carboxilo terminal) del APP se ha propuesto como regulador de transcripción. Curiosamente, los receptores de Reelina, principalmente en el cerebro el ApoER2, también son procesados por secretasas tras su unión al ligando, Reelina. Recientemente, ha habido un esfuerzo en caracterizar el procesamiento del ApoER2 tras unión a Reelina, y particularmente la generación de su ICD. Se ha descrito que la generación de un ICD de ApoER2, tras unión ligando, es capaz de modular la expresión génica de la propia Reelina. Este resultado es un tanto inesperado, ya que canónicamente se entiende un efecto "paracrino" de Reelina, siendo secretado por unas células, y ejerciendo efecto en otras células diana (que expresan el ligando); pero muchas células que expresan ApoER2 también lo hacen para Reelina. Los resultados también



demuestran que la proteína presenilina-1 (PS1), subunidad catalítica del complejo γ -secretasa, y efector último del procesamiento de APP y ApoER2, es clave en esta regulación.

5. CAMBIO CLIMÁTICO

Influencia de la estructura de los aerosoles de combustión sobre el cambio climático (AEROCLIMA)

Investigadora Principal: Esther Coz Diego

Centro de Investigación: Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT). Madrid.



Tras su puesta en marcha, en el proyecto AERO-CLIMA se han obtenido los primeros resultados del análisis de las propiedades de la estructura del aerosol procedente de combustión. Se han analizado diferentes tipos de procesos de combustión mediante ensayos en laboratorio: co-combustión de residuos procedentes de la industria papelera

(restos de biomasa y fangos secundarios), emisiones de tráfico (*scooter* de dos tiempos) y de distintos tipos de cocina.

Los experimentos de co-combustión de biomasa y fangos secundarios en lecho fluidizado se realizaron en la planta piloto del CESAM de la Universidad de Aveiro (Aveiro, Portugal). Los experimentos de emisiones de *scooters* y cocina se han realizado en la cámara de simulación atmosférica del LAC del Paul Scherrer Institute (PSI-Villigen, Suiza). También se han realizado experimentos en tráfico rodado en el CIEMAT (Madrid) para poder distinguir las contribuciones de los aerosoles de resuspensión de la de los asociados a la propia combustión del vehículo en la emisión de este tipo de fuentes.

Las muestras recogidas en todos estos experimentos han sido analizadas mediante técnicas de microscopía electrónica y absorción de rayos X en sincrotrón. Los resultados de estas investigaciones se han presentado en el Congreso Europeo de Aerosoles del año 2012 y en el informe anual de resultados del PSI. Los correspondientes artículos para la publicación en revistas científicas están siendo revisados por los coautores para su publicación a lo largo de 2013. Asimismo, se han realizado muestreos de emisiones de vehículos diesel para transporte de pasajeros (EURO-5) y de quema de biomasa en instalaciones domésticas cuyos datos están en fase de análisis en la actualidad. Por último, se han adquirido y puesto a punto dos instrumentos (aethalometro y nefelómetro) para la fase de estudio de estos aerosoles en condiciones de atmósfera real.

Desarrollo de una nueva generación de nanoestructuras para la eliminación de gases de efecto invernadero (NANO-GEI)

Investigador Principal: Francisco Javier Lafuente Sancho

Centro de Investigación: Universidad Autónoma de Barcelona.

El proyecto se encuentra en fase inicial. De momento se ha diseñado el sistema

Producción científica

Artículos generados en Revistas	1
Comunicaciones en congresos internacionales	3



para realizar las primeras pruebas en discontinuo de eliminación de gases. El montaje experimental consiste en un recipiente cerrado al que se añade en su interior el material adsorbente (sólido) y el gas. Después de un tiempo de contacto, se determina la concentración de gas y se compara con la cantidad de gas inyectada al inicio del experimento.

En las primeras pruebas se ha utilizado carbón activado por ser un adsorbente bien conocido y caracterizado. El montaje experimental ha dado buen resultado y en los próximos meses se pasará al estudio de la eliminación de gases de efecto invernadero mediante nanopartículas.

Los primeros experimentos se realizarán con óxido nitroso y metano como gases de efecto invernadero, y se utilizarán nanopartículas de óxido de magnesio, óxido de titanio, óxido de silicio, óxido de hierro, óxido de zinc y óxido de cerio. En esta primera fase, las nanopartículas que se utilizarán serán comerciales, por ser de coste asequible y fáciles de conseguir. El inconveniente es que las nanopartículas comerciales se presentan en estado sólido, hecho que hace que formen agregados, aumentando el tamaño de partícula. Posteriormente se pasará a ensayos con entrada y salida de gas, utilizando nanopartículas de los mismos óxidos pero en suspensión acuosa. Se utilizarán, en este caso, tanto nanopartículas comerciales resuspendidas y sonicadas (con el objetivo de reducir su tamaño) y nanopartículas preparadas por el Institut Català de Nanotecnologia, miembro participante, también, de este proyecto.



Influencia del cambio climático en la emergencia de resistencias a antibióticos en bacterias

Investigadora Principal: María Teresa Muniesa Pérez

Centro de Investigación: Universidad de Barcelona.



El proyecto pretende generar información sobre la abundancia de genes de resistencia a antibióticos y su movilidad como consecuencia de episodios climáticos extremos, para conocer los posibles mecanismos de transferencia de estos genes y controlar la emergencia de nuevas resistencias; en concreto se pretende:

1.- Obtener información sobre los genes de resistencia a antibióticos en bacterias de aguas residuales y aguas de río.

2 y 3.- A partir de estos dos modelos, evaluar cómo varían los genes de resistencia a antibióticos después de episodios de fuertes lluvias o en ausencia de lluvias.

Producción científica

Comunicaciones en
congresos nacionales 2

4.- Evaluar y cuantificar los genes de resistencia a antibióticos en bacterias presentes en el fondo del río, lodos y sedimentos de la cuenca fluvial.

El proyecto se ha iniciado en julio de 2012. Se han optimizado o diseñado *de novo* reacciones de qPCR para la detección de ocho genes de resistencia: *bet*-lactamasas (TEM, CTX-M clones 1 y 9), *mecA* de *Staphylococcus aureus*, *armA* para resistencia a aminoglicosidos, y genes *qnrA* y *qnrS* para detección de resistencia parcial a quinolonas, correspondiente a la actividad 1 del proyecto. Se tiene ya a punto la metodología de extracción de ADN bacteriano para muestras de agua.

En las actividades 2 y 3, se están recopilando muestras de agua residual humana en periodos de sequía (verano) y también se ha iniciado ya el análisis de algunas muestras en periodos de lluvia (septiembre y octubre). Los resultados indican valores variables de cada gen que se incrementan en periodos de lluvia, aunque todavía el número de muestras no es concluyente y deberá esperarse a un momento más avanzado del proyecto.

Respecto a la actividad 4, se han recolectado 32 muestras de lodos de depuradora, y 5 sedimentos de alcantarillado, donde se detectan cantidades de genes de resistencia muy superiores a las que se encuentran en aguas residuales.



Estrategias moleculares para la biorremediación de suelos mineros y el mantenimiento del equilibrio del CO₂ atmosférico

Investigadora Principal: María C. Romero Puertas

Centro de Investigación: Estación Experimental del Zaidín.
CSIC. Granada.

El objetivo de este proyecto es la identificación de genes implicados en la respuesta a metales pesados usando como modelo suelos contaminados de las zonas de Riotinto y Alquife, mediante un escrutinio en una colección de mutantes de *Arabidopsis thaliana*. Además, se caracterizarán estos mutantes y se estudiará el posible papel tanto de hormonas vegetales como de moléculas señal en la regulación de la respuesta de la planta a los metales presentes en estos suelos. Esto permitirá establecer estrategias biotecnológicas con fines de fitorremediación para la recuperación y conservación de suelos mineros con alta concentración de metales.

Durante estos primeros meses de proyecto se han puesto a punto las condiciones del medio de selección, considerando tres mezclas iniciales de 3 metales cada una, basadas en las condiciones de pH y los metales presentes en los

Producción científica

Artículos generados
en Revistas

1



suelos de Riotinto y Alquife. La selección del medio se ha basado en dos características fundamentales: 1) las plántulas se deben adaptar bien al medio; es decir, deben ser capaces de germinar y crecer, y 2) la concentración de

metales debe ser lo más parecida posible al suelo original. Así, la selección, que se ha iniciado, se está llevando a cabo en un medio que contiene los metales Cd, Cu y Cr, en concentraciones que corresponden al 100, 50 y 66% respectivamente de metales presentes en el suelo original. Además, se ha determinado el tiempo de crecimiento a los 7 días para realizar la selección, en placas colocadas en vertical. Por otro lado, se ha analizado el papel de la molécula señal H_2O_2 , dependiente de la NADPH oxidasa C en la respuesta de la planta al arsénico.

6. CIENCIAS DEL MAR

Estudio de la invasión y tráfico intracelular de *photobacterium damsela* subs. *piscicida* con células no inmunitarias de dorada (*Sparus aurata*)

Investigador Principal: Félix Acosta Arbelo

Centro de Investigación: Instituto Universitario de Sanidad Animal y Seguridad Alimentaria. Las Palmas.



Photobacterium damsela subsp. *piscicida* (Phdp) es el agente etiológico de una de las enfermedades más importantes en acuicultura marina, la pasteurelosis. Este patógeno demostró su importancia económica en la acuicultura de Japón, provocando grandes pérdidas en esta industria piscícola.

Aunque hasta hace algunos años Europa se consideraba libre de esta enfermedad, a comienzos de la década de los noventa empiezan a detectarse brotes epidémicos en diferentes países europeos. En la actualidad, la pasteurelosis ha llegado a convertirse en un problema de primer orden en la acuicultura marina mundial. En Canarias es una de las enfermedades con más prevalencia y repercusión económica para la acuicultura. La dorada (*Sparus aurata*), cuyo valor económico es muy elevado, es una de las especies de peces más afectadas por este patógeno. Esta bacteria es un patógeno intracelular facultativo capaz de residir en el interior de las células fagocíticas de dorada. La literatura reciente ha revelado que Phdp también es capaz de infectar células no fagocíticas (Cnfs) de diferentes especies de peces. La entrada de este patógeno en Cnfs puede ser utilizada por esta bacteria para escapar del sistema inmunitario o para facilitar la diseminación en los tejidos de pez.

En este proyecto se pretende estudiar en detalle el proceso de adherencia, internalización, y tráfico intracelular de Phdp en células no fagocíticas de dorada, su hospedador natural de mayor relevancia biológica y económica. Y presenta como objetivos:

- Desarrollo de herramientas para el estudio de las interacciones bacteria-célula en el modelo Phdp-dorada.
- Seguimiento del comportamiento intracelular de Phdp en células SAF-1.
- Estudio de los cambios en la expresión de genes de citoquinas inducidos en células SAF-1 tras las infecciones por Phdp.

Reconstrucción del campo de velocidades de las corrientes oceánicas a escala global a partir de observaciones de satélite en el espectro de las microondas

Investigador Principal: Jordi Isern Fontanet

Centro de Investigación: Instituto Catalán de Ciencias del Clima (IC3). Barcelona.



Las corrientes oceánicas son un elemento clave en la comprensión de muchos de los fenómenos oceánicos y climáticos, y su conocimiento es fundamental para aplicaciones operacionales y de navegación. Actualmente, las medidas

altimétricas permiten reconstruir el campo de velocidades de la superficie del océano con resoluciones espaciales del orden de los 100-150 km, y con errores importantes en la localización de las corrientes cuando solo dos altímetros están disponibles. Sin embargo, estudios recientes sugieren que las velocidades también se pueden estimar directamente a partir de una sola imagen de temperatura superficial del mar (SST) utilizando una versión efectiva de las ecuaciones casi-geostróficas superficiales (eSQG). La aplicación de esta aproximación al cálculo de las corrientes a escala global requiere de ciertas adaptaciones y estudios. En primer lugar, la cobertura nubosa del océano hace necesario utilizar imágenes de SST obtenidas en el espectro de microondas, lo que implica que se tiene que investigar su capacidad de detectar las estructuras oceánicas y adaptar la metodología a estos datos. En segundo lugar, es necesario adaptar la aproximación eSQG para que funcione bajo un rango de condiciones más amplio. En consecuencia, el objetivo principal de este proyecto es el desarrollo y validación de una metodología para el cálculo de las corrientes oceánicas a escala global basada en la aproximación eSQG que combine observaciones de SST de microondas y altimétricas, e investigar la variabilidad y distribución espacial de las corrientes observadas.

Durante los primeros meses del proyecto se ha empezado a caracterizar la capacidad de los actuales sensores de microondas para identificar las estructuras oceánicas de mesoscala y poder así reconstruir las velocidades. Para ello, se

Producción científica

Comunicaciones en
congresos nacionales 2

ha validado la reconstrucción de las corrientes oceánicas basada en la teoría casi-geostrófica a partir de medidas de SST en el rango de las microondas a escala global, tomando como referencia las corrientes obtenidas a partir de la altimetría durante el período en el que hubo un máximo de satélites disponibles (2002-2005). Globalmente, los resultados preliminares muestran que la reconstrucción funciona mejor en áreas próximas a las principales corrientes marinas: Gulf Stream, Antártica Circumpolar, Kuroshio.

Aislamiento y caracterización de bacterias marinas con actividad *quorum-quenching* para el tratamiento de enfermedades infecciosas bacterianas

Investigadora Principal: Ana María Otero Casal
Centro de Investigación: Universidad de Santiago de Compostela.



Numerosas bacterias patógenas coordinan la expresión de sus factores de virulencia mediante un mecanismo de comunicación intercelular conocido como *Quorum Sensing* (QS), produciendo

para ello pequeñas moléculas señal que secretan al medio. Debido a que importantes patógenos bacterianos pierden gran parte de su virulencia cuando se inactivan sus sistemas de QS, existe un enorme interés en el desarrollo de estrategias de interceptación de las señales de QS para el tratamiento y prevención de infecciones bacterianas, un mecanismo que ha sido denominado de forma genérica *Quorum Quenching* (QQ). En estudios recientes llevados a cabo por el grupo se ha demostrado el enorme potencial del medio marino para el aislamiento de cepas bacterianas con actividad QQ, obteniéndose aislados con una actividad enzimática de QQ de más de 2 órdenes de magnitud mayor que las aisladas de otros hábitats. En el presente proyecto se pretende la caracterización de las cepas con actividad QQ aisladas con anterioridad y explorar de forma más completa la actividad QQ en este medio, para la obtención de nuevos aislados con actividad QQ. Durante el año 2012, los esfuerzos se han centrado en la clonación y caracterización de los enzimas de QQ de la bacteria marina 20J. Se ha logrado clonar una nueva lactonasa, denominada Aii20J, que presenta los dominios conservados de unión a zinc típicos de estas enzimas, pero una baja homología con la lactonasa de *Bacillus thuringiensis* (I.D.=30%). El gen se sub-clonó en el vector inducible pET28c⁺ para su sobre-expresión en *E.coli* BL21DE3, lo que permitió la purificación y caracterización de la enzima. Se ha caracterizado la cinética, especificidad, resistencia a temperatura, pH y proteasas de la enzima purificada con el objetivo de sentar las bases de su aplicación industrial. En la segunda anualidad se iniciarán las tareas de aislamiento y caracterización de bacterias marinas con nuevas actividades de QQ.

Producción científica

Comunicaciones en congresos nacionales	2
Comunicaciones en congresos internacionales	1

2. Investigación en Ciencias Sociales

A través de Concursos de Investigación en Ciencias Sociales, la Fundación Ramón Areces está financiando 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, ya publicados o actualmente en evaluación en revistas académicas, 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 Científica, 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, líneas de atención preferente en los programas de investigación en economía de la Fundación Ramón Areces.

En el área educativa, dos proyectos se centran en las diferencias de género en educación: el profesor Brañas (U. Granada) analiza los efectos de la separación por género en la educación en España, mientras que el profesor Klose (CSIC) examina la evidencia internacional acerca de la relevancia de la

brecha de género en los resultados educativos. En relación con los determinantes del rendimiento educativo, el profesor Landeiras (FEDEA) estudia el esfuerzo individual y su dependencia del entorno familiar y escolar como factores clave del rendimiento escolar; el profesor Méndez (U. de Murcia) analiza los determinantes culturales, mientras que la profesora Hidalgo estudia los efectos de la calidad del profesor y los compañeros de clase. La profesora Calsamiglia (U. Autònoma de Barcelona) analiza el grado en que el sistema de elección de escuela contribuye a fomentar la igualdad de oportunidades.

En el área de la economía pública, el profesor Galarraga (Basque Centre for Climate Change) estudia las políticas de apoyo a la eficiencia energética; la profesora Loureiro (U. de Santiago de Compostela) estudia el

impacto de las preferencias sociales por las políticas de control del cambio climático. La profesora Blázquez (U. Autónoma de Madrid) se centra en los determinantes y líneas de lucha contra la exclusión social. La profesora Bonfiglioli (CSIC) analiza comparativamente Europa y Estados Unidos en relación con la asignación del talento y la desigualdad.

Dos proyectos se centran en la economía de la salud: la profesora Mein Goh (Instituto de Empresa) estudia el valor social de las comunidades de salud virtuales, y el profesor Quintana (U. de Alicante) analiza la relación entre crisis económicas y salud infantil en España.

Un grupo de proyectos se dedica al análisis de aspectos de política macroeconómica, especialmente importante en la coyuntura actual. El profesor Moreno (U. de Navarra) estudia el modo de prevenir el contagio durante las crisis de deuda internacionales; el profesor Martín estudia las crisis de deuda pública y el sistema bancario; el profesor Pijoan (CEMFI) analiza los nuevos factores de demanda y de cambio estructural en economías en crecimiento; el profesor Gambetti (U. Autónoma de Barcelona) examina la heterogeneidad en las reacciones de los consumidores frente a intervenciones de política presupuestaria.

En el área de historia económica, la profesora Carrera (Instituto de Empresa) analiza la contribución de los mecanismos de control y rendición de cuentas a la transición del medievo a la modernidad; el profesor García Hiernaux (U. Complutense) se centra en la integración de mercados de grano entre Europa, Asia y América, en el período 1700 a 1914, y el profesor Lampe (U. Carlos III de Madrid) se centra en las experiencias históricas en la formación de áreas monetarias óptimas.

Por último, dentro de la estrecha colaboración de la Fundación Areces con la Cátedra Ramón Areces de Distribución Comercial de la Universidad de Oviedo, un grupo de proyectos analizan cuestiones en esta área. El profesor Gázquez (U. de Almería) examina las implicaciones de la introducción de “marcas blancas” en distribución alimentaria; el profesor Rodríguez Magdaleno (U. de Oviedo) estudia el marco integrado de la distribución comercial en la Unión Europea; la profesora Rubio (U. Autónoma de Madrid) analiza el capital cliente en mercados minoristas, y el profesor Tenhiälä (Instituto de Empresa) se centra en el uso de los sistemas de reabastecimiento automático en las cadenas de suministro.

VIII Concurso Nacional

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

1. MACROECONOMÍA

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

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



El objetivo del proyecto ha sido investigar cómo la calidad del sistema educativo puede influir en las decisiones de invertir en educación superior (secundaria y terciaria), lo que a su vez puede afectar a la senda de desarrollo de las economías. El marco de análisis es un modelo de equilibrio general con generaciones solapadas en el que la fuente de crecimiento en la economía es la acumulación de capital físico y humano. La economía está caracterizada por el *output* por trabajador y la evolución de esta variable depende de la calidad del sistema educativo. Dada la calidad del sistema educativo, los individuos deciden óptimamente cuánto invertir en educación teniendo en cuenta su habilidad. Los resultados del modelo muestran dos canales a través de los cuales la calidad puede afectar a la acumulación del capital humano. Por una parte, una baja calidad del sistema educativo actúa como una barrera de entrada a la inversión en educación superior (canal extensivo). Por otra parte, una vez que los individuos deciden invertir en educación superior, cuanto mayor es la calidad del sistema educativo, mayor es la inversión en educación secundaria y terciaria realizada por cada individuo (canal intensivo). Utilizando datos sobre resultados de exámenes comparables internacionalmente en estudiantes en edad de cursar educación secundaria y *rankings* sobre universidades, la evidencia empírica muestra que los canales son cuantitativamente importantes. En particular, se obtiene que, manteniendo otros factores constantes, los países con mayor calidad del sistema educativo tienen un mayor porcentaje de la población con estudios secundarios y universitarios. Además, controlando por el *stock* de educación, una mayor calidad del sistema educativo implica mayor inversión en educación, medido por un incremento en las tasas de matriculación secundaria y universitaria y por los años medios de educación secundaria y superior. Finalmente, en la estimación de una ecuación estándar de crecimiento, se muestra que, en línea con las implicaciones del modelo teórico, el efecto positivo de la calidad del sistema educativo se encuentra únicamente cuando la calidad de la educación es relativamente alta, lo que sugiere que la calidad no afecta al crecimiento a menos que los estudiantes adquieran un mínimo nivel de conocimiento.

Producción científica

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

Incertidumbre, selección e instituciones óptimas

Investigador Principal: Gino Gancia

Centro de Investigación: Centro de Investigación en Economía Internacional (CREI). Barcelona.



Objetivos: estudiar cómo las instituciones políticas y contractuales óptimas concilian la selección de políticos y directivos con sus incentivos de largo plazo.

Resultados: (1) hay una transición endógena en la contratación óptima de los directivos, desde contratos de larga duración en las primeras eta-

pas del desarrollo, a contratos de corta duración en las más avanzadas. Además, el nivel óptimo de protección de los inversores es más alto cuanto más avanzada una economía. (2) Los períodos de alta incertidumbre favorecen la adopción de reformas, pues su coste político se reduce. Es óptimo limitar los mandatos y pagar más a los políticos por niveles, respectivamente, intermedios y altos de incertidumbre.

Instituciones del mercado de trabajo y ciclos económicos

Investigadora Principal: Evi Pappa

Centro de Investigación: Universidad Autónoma de Barcelona.



Este proyecto estudia cómo las características del mercado de trabajo afectan los ciclos económicos para una muestra de 19 países de OCDE. El objetivo es aprovechar tanto las variaciones de los índices de las instituciones laborales entre países como la variación de dichos índices en el tiempo. También se observan reformas espe-

cíficas del mercado laboral.

El análisis revela que la cobertura sindical afecta significativamente las estadísticas de ciclo, en particular la volatilidad del PIB. Además, se muestra que incorporando en un modelo Neo-Keynesiano (a) una decisión endógena de participación por parte de los trabajadores y (b) la presencia de desempleados de corto y largo término, se logra reproducir la evidencia, indicada por VAR estructurales, según la cual los estímulos fiscales aumentan la participación laboral, el empleo y los salarios reales. Esta es una contribución importante, dados los problemas de las teorías estándar en explicar dicha evidencia. Finalmente, se estudian los efectos de la política monetaria sobre la tasa de desempleo en un modelo Neo-Keynesiano con una decisión endógena de participación al mercado de trabajo.

Producción científica

Artículos generados en Revistas	2
Comunicaciones en congresos nacionales	3
Comunicaciones en congresos internacionales	8

Producción científica

Artículos generados en Revistas	3
Comunicaciones en congresos nacionales	3
Comunicaciones en congresos internacionales	17

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

Investigador Principal: Jesús Ruiz Andujar
Centro de Investigación: Departamento de Fundamentos del Análisis Económico II (Economía Cuantitativa). Universidad Complutense de 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 del proyecto de investigación correspondientes al año 2011-2012 son: i) la elaboración de 9 artículos, de los cuáles 4 han sido publicados en revistas internacionales con índice de impacto JCR y los 5 restantes se encuentran en fase de evaluación; ii) presentación de dichos artículos en un total de 8 congresos, 6 de los cuáles de carácter internacional, y todos ellos de relevancia en el área de investigación.

2. ECONOMÍA INTERNACIONAL

La integración de los mercados de deuda públicos europeos

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



El objetivo del proyecto era analizar cuál había sido el impacto de la introducción del euro en el grado de integración de los mercados de deuda pública europeos, mediante el análisis comparativo del grado de integración de los mercados de bonos europeos. Los resultados del primer artículo sugieren la existencia de integración incompleta. Los factores de riesgo nacionales, más que los factores de riesgo internacionales, son los que dirigen principalmente la evolución de los rendimientos de deuda pública. Los rendimientos de la deuda pública de los países que no se integraron en la unión monetaria están más influenciados por factores de riesgo mundiales. Por otra parte, los rendimientos de la deuda de aquellos países que comparten el euro se ven más influenciados por los factores de riesgo de la Eurozona. El estudio sobre la dinámica de la integración de los mercados de bonos del segundo artículo sugieren (1) que el nivel de integración es variable en el tiempo

Producción científica

Artículos generados en Revistas	9
Comunicaciones en congresos nacionales	2
Comunicaciones en congresos internacionales	6

Producción científica

Artículos generados en Revistas	9
Comunicaciones en congresos nacionales	6
Comunicaciones en congresos internacionales	6

disminuyendo en todos los países con el comienzo de las tensiones en el mercado financiero en agosto de 2007, y (2) que el impacto de la crisis financiera y económica ha sido mucho más perjudicial para los mercados de bonos soberanos de los países miembros de la Unión Monetaria Europea (especialmente los periféricos), ya que se ha observado un paso atrás importante en su proceso de integración.

3. ECONOMÍA LABORAL

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

Investigadora Principal: Nagore Iriberry Etxebeste

Centro de Investigación: Departamento de Economía y Empresa. Universidad Pompeu Fabra. Barcelona.



El proyecto propone estudiar los efectos que tiene la provisión de información sobre el rendimiento relativo, tanto en el rendimiento como en la satisfacción de los individuos. En la Economía Laboral, un supuesto básico es que los agentes económicos responden solamente a incentivos económicos. Si un contrato

ofrece compensación por trabajo realizado (*piece-rate incentives*), los agentes económicos elegirían 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. Se ha encontrado que los individuos tienen un mayor rendimiento cuando reciben esta información, así como que su satisfacción se ve afectada.

4. ECONOMÍA INDUSTRIAL Y REGULACIÓN

Ocultación, delegación y jerarquía de la empresa

Investigadora Principal: Susana Esteban Tavera

Centro de Investigación: Universidad Autónoma de Barcelona.

En este proyecto se analiza cómo la estructura jerárquica de una organización permite la ocultación de la habilidad de sus directivos mediante la delegación de sus decisiones. Si bien una estructura vertical permite la asignación de cada tarea al nivel de decisión apropiado, lo que acerca a la eficiencia, esta también permite que los directivos utilicen la estructura vertical para delegar decisiones y así ocultar su habilidad intrínseca. Los accionistas, sin embargo, endogeneizan este comportamiento modificando la estructura de la empresa

Producción científica

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

Producción científica

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



o modificando el contrato laboral. En este proyecto se analiza cómo dos instrumentos –añadir indemnizaciones por despido al contrato laboral o crear una estructura organizativa más horizontal– interactúan con los incentivos de los directivos y determinan el equilibrio. Los resultados indican que estructuras organizativas horizontales son preferibles cuando el entorno es competitivo o cuando la habilidad del directivo es crítica para la productividad de la empresa, mientras que estructuras más jerárquicas dominan en entornos que son más estables o en los que la habilidad del directivo es menos crítica.

5. DISTRIBUCIÓN COMERCIAL

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

Investigadora Principal: María del Pilar Martínez Ruiz

Centro de Investigación: Facultad de Ciencias Sociales de Cuenca. Universidad de Castilla-La Mancha.



El proyecto ha permitido avanzar en el conocimiento del impacto que ejercen los precios y las promociones de ventas en el comportamiento de compra del consumidor en establecimientos de alimentación. Los resultados obtenidos han sido presentados en numerosos congresos y revistas nacionales e internacionales, algunos con notables índices de impacto JCR. Tales hallazgos han puesto de manifiesto, entre otras cosas, que, a pesar de la crisis económica, los comerciantes en el sector de productos de gran consumo cuentan con una gran cantidad de variables para influir sobre la satisfacción de sus clientes, y por ende, sobre otros aspectos del negocio como la rentabilidad o la lealtad –por ejemplo, la atención al cliente y la cercanía al hogar–.

Producción científica

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

IX Concurso Nacional

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

1. ECONOMÍA INTERNACIONAL

Instituciones, ventaja comparativa y el medio ambiente

Investigador Principal: Fernando A. Broner Pasik
Centro de Investigación: Centro de Investigación en Economía Internacional (CREI). Barcelona.



En este proyecto se estudian los determinantes de la ventaja comparativa en industrias contaminantes. Se combinan datos de política medioambiental a nivel de país con datos de intensidad de la contaminación a nivel de industria y se muestra que los países con una regulación medioambiental más permisiva tienen una ventaja comparativa en industrias contaminantes. Además, se aborda el problema potencial de causalidad inversa. Se propone un instrumento para la regulación medioambiental basado en los determinantes meteorológicos de dispersión de la contaminación propuestos por la literatura científica de la contaminación atmosférica. Se muestra que el efecto de la regulación medioambiental en la estructura del comercio internacional es causal y comparable en magnitud a los efectos del capital físico y humano.

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.

Resultados:

En un primer artículo, se ha desarrollado un modelo espacial de crecimiento endógeno que demuestra que la transformación estructural puede explicar el despegue de la productividad en el sector servicios. El modelo también demuestra que existe una estrecha relación entre la distribución geográfica de la actividad económica y el crecimiento.

En un segundo artículo 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 en mercados de tamaño intermedio. Se aporta evidencia empírica sobre los gremios, consistente con la teoría.

Producción científica

Comunicaciones en congresos nacionales	2
Comunicaciones en congresos internacionales	7

Producción científica

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

Las raíces económicas del terrorismo doméstico

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



La finalidad de este proyecto es entender cuáles son las causas económicas del terrorismo doméstico. Utilizando los datos del “Global Terrorism Database” (GTD), se han 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*”. Se ha utilizado la densidad de la luz por la noche calculando medias de densidad de luz por “*grid*”. Otro problema en este tipo de análisis es la endogeneidad de renta y terrorismo. Para ello se han utilizado *shocks* de renta exógenos a nivel local, utilizando medidas de la intensidad de terremotos de los últimos 100 años. Con estos nuevos datos se ha encontrado evidencia de que, aunque a nivel nacional no hay ninguna relación entre pobreza y terrorismo doméstico (“*between country evidence*”), a nivel muy sub-nacional (“*within country*”), se encuentra evidencia de que los *grids* (120km) que han sufrido *shocks* de renta, son las regiones que más eventos terroristas tienen, independientemente de que el país sea rico o pobre. Por el contrario, no hay ninguna relación a nivel sub-nacional entre estos determinantes económicos y eventos de terrorismo internacional.

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: Departamento de Economía. Universidad de Cantabria.



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 de investigación analiza en qué medida los flujos migratorios han modificado el patrón de asignación de la AOD española y revela que la inmigración es

Producción científica

Artículos generados en Revistas	3
Comunicaciones en congresos internacionales	4

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.

2. ECONOMÍA PÚBLICA

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 multiecu-

cional 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 subagregados– 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.

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.



Los resultados de este proyecto descansan en la siguiente idea: la desigualdad total está compuesta por dos tipos de desigualdad: la desigualdad de oportunidades (DO), debida a factores ajenos al individuo, como la educación de los padres o la raza, y la desigualdad de esfuerzo (DE), que depende de sus propias acciones. El primer resultado es que la relación habitualmente

Producción científica

Artículos generados en Revistas	2
Comunicaciones en congresos internacionales	2

Producción científica

Artículos generados en Revistas	17
Comunicaciones en congresos nacionales	6
Comunicaciones en congresos internacionales	10

ambigua que se encuentra entre desigualdad y crecimiento se debe a que la DO afecta de modo negativo al crecimiento, mientras que la DE afecta positivamente. El artículo que avala este resultado está en segunda revisión en el *Journal of Development Economics*, una de las revistas de mayor impacto en Desarrollo Económico. El segundo resultado se ha publicado en una de las principales revistas de desigualdad (*The Review of Income and Wealth*). En él se estima por primera vez la DO y la DE en 23 países de Europa, y se encuentra que España, aunque ha reducido su desigualdad total, es de los países europeos con mayor DO. En cuanto a los determinantes, se encuentra 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. En una monografía editada por FEDEA se destaca que las regiones españolas peor situadas en DO son Extremadura, Castilla-La Mancha, Baleares y La Rioja. Entender los resultados de este proyecto es crucial para una correcta implementación de políticas públicas.

3. ECONOMÍA LABORAL

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

Investigador Principal: José María Arranz Muñoz

Centro de Investigación: Universidad de Alcalá.



El objetivo del proyecto es examinar algunas cuestiones relacionadas entre el sistema de protección por desempleo (SPD) y el proceso de salida del paro hacia la ocupación, la recurrencia y la vuelta al empleo anterior.

Los resultados muestran que existe una segmentación clara en el mercado laboral español entre individuos que permanecen mayor tiempo en el paro con prestaciones y en el empleo, y otros que permanecen poco tiempo en el SPD con múltiples incidencias, y periodos cortos de empleo. Los resultados también sugieren que una reforma en el SPD en relación a su financiación es necesaria. En particular, la implantación de una tasa en la financiación del sistema de prestaciones (*"experience rating"* o *"bonus malus"*) contributivas a las empresas en función de su uso puede ser un medio tanto para obtener financiación adecuada del sistema como para evitar el problema del riesgo moral y, por tanto, de subsidización cruzada entre empresas y sectores que puede estar afectando de forma relevante al SPD tal como está diseñado actualmente en España. Además, con este sistema también se debería aprovechar para reducir (con mayores tasas) el uso perverso de los contratos temporales y el uso repetido de prestaciones por desempleo.

Producción científica

Comunicaciones en congresos nacionales

7

Inmigración y desarrollo: el reto español

Investigadora Principal: Rosella Nicolini

Centro de Investigación: Universidad Autónoma de Barcelona.



Este proyecto de investigación se propuso analizar (i) las formas de entrada de los inmigrantes en el mercado laboral español (en relación al tipo de contratación adoptada), y (ii) el tipo de efecto (en términos de productividad) que la presencia de inmigrantes puede generar. Las estimaciones

revelan una dependencia estadística importante entre la presencia de *manager* de una etnia y la probabilidad de contratar un trabajador no-cualificado del mismo grupo étnico cuando se analizan los grupos de nativos y de inmigrantes de los países de América Latina. En tema de productividad, se obtiene como resultado que la incorporación de trabajadores procedentes de diversos grupos étnicos se revela fundamental para determinar los cambios de productividad, aun cuando este resultado no está garantizado por el hecho de pertenecer a un grupo étnico en particular, sino que se trata de una combinación entre grupo étnico y cualificación laboral de los nuevos contratados.

4. ECONOMÍA INDUSTRIAL Y REGULACIÓN

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 de Madrid.



Los objetivos del proyecto consisten en analizar las diferencias en los determinantes de la investigación y el desarrollo y los efectos diferenciados de estas actividades sobre los resultados innovadores y la productividad, prestando en este último caso una atención especial a la existencia de complementariedades.

Los resultados muestran que los gastos en investigación dependen principalmente de la oportunidad tecnológica, mientras que los gastos en desarrollo dependen del empuje de la demanda, las condiciones de apropiabilidad y el tamaño de las empresas.

Por otra parte, la investigación resulta muy explicativa de la innovación de proceso, mientras que el desarrollo tiene un mayor efecto sobre la innovación de producto. Finalmente, ambas actividades tienen un impacto diferenciado y similar sobre la productividad, obteniéndose evidencia de la existencia de complementariedades entre ambas actividades.

Producción científica

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

Producción científica

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

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 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. Por otro lado, se halla evidencia de que la fusión entre aerolíneas puede comportar un incentivo a concentrar el tráfico en el principal *hub*, a no ser que la congestión en el *hub* sea muy elevada.

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. Además, se constata que la implementación de políticas de servicio público tiende a distorsionar la competencia en un contexto en el que, a nivel de rutas domésticas, los niveles de concentración se mantienen muy elevados.



5. DISTRIBUCIÓN COMERCIAL

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 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

Producción científica

Artículos generados en Revistas	5
Comunicaciones en congresos nacionales	3
Comunicaciones en congresos internacionales	6

Producción científica

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



teórica, y a su vez, se ha recogido información de miembros de paneles de compradores españoles 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. Además, para complementar esa visión de los compradores con

la de las empresas, se recogió información mediante un panel de empresas (de las que al menos el 50% ya vende por Internet) y para conocer 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.

6. ANÁLISIS DE INDICADORES EDUCATIVOS INTERNACIONALES

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: Instituto de Gobierno y Políticas Públicas GREDEQ (Grupo de Investigación en Educación y Equidad). 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 limita-

ciones derivadas de factores contextuales exógenos al ámbito estrictamente escolar. En su primer año de ejecución, el estudio ha avanzado en la primera de sus fases, consistente en la explotación de bases de datos estadísticos correspondientes a una muestra amplia de países de la OCDE. Primeros resultados indican la influencia del modelo de comprensividad y de ciertas políticas focalizadas en la atenuación del efecto del estatus socioeconómico individual y de centro escolar sobre los resultados educativos.



Producción científica

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

X Concurso Nacional

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

1. ECONOMÍA INTERNACIONAL

Crisis de deuda pública y el sistema bancario

Investigador Principal: Alberto M. Martin



Centro de Investigación: Centro de Investigación en Economía Internacional (CREI). Barcelona.

El objetivo del proyecto consiste en investigar la relación existente entre los *defaults* soberanos y el sistema bancario. Puntualmente, se pretende estudiar el modo en que la tenencia de bonos pú-

blicos por parte del sistema bancario ayuda a comprender los efectos de los *defaults* sobre la economía real. Para ello, se utilizó la base de datos Bankscope y se analizó la tenencia de títulos públicos por parte de 10.000 bancos ubicados en 170 países, así como el rol que estos títulos han tenido en 14 crisis soberanas ocurridas durante el período 1998-2010. Los resultados preliminares muestran que: i) durante las crisis soberanas, los bancos poseen aproximadamente el 14% de sus activos en títulos públicos, ii) el 87% de estos bonos son adquiridos por los bancos en tiempos normales, especialmente en los países económicamente menos desarrollados, iii) cuando se produce un *default* soberano, un aumento del 10% en los bonos públicos en poder de un banco está asociado con una caída del 2,4% en los préstamos que otorga. Estos resultados sugieren que la tenencia de bonos públicos por parte del sistema bancario es un elemento clave a la hora de comprender los efectos de las crisis de deuda soberana.

2. ECONOMÍA PÚBLICA

Igualdad de Oportunidades y *School Choice*

Investigadora Principal: Caterina Calsamiglia Costa

Centro de Investigación: Universidad Autónoma de Barcelona.

En una primera parte se explotó un experimento natural ocurrido en Barcelona para verificar empíricamente que alrededor de un 70% de las familias eligen sistemáticamente la escuela del barrio, aunque la escuela que corresponde a la “escuela de barrio” cambie. Otro trabajo teórico demuestra que, si hay escuelas “malas”, las familias efectivamente se ven obligadas a pedir la

Producción científica

Artículos generados en Revistas	1
Comunicaciones en congresos internacionales	1

Producción científica

Artículos generados en Revistas	1
Comunicaciones en congresos nacionales	6
Comunicaciones en congresos internacionales	11

escuela del barrio para evitar acabar en la escuela mala. También demuestra que si existen escuelas “malas”, aunque se implementara otro mecanismo propuesto en la literatura, conocido por *Deferred Acceptance*, las familias pondrían sus preferencias reales, pero la asignación final sería que las familias acabarían en el barrio igualmente. En la segunda parte, se analizó formalmente la relación entre el mecanismo de asignación y la distribución de las familias en barrios y escuelas resultante.

Políticas de apoyo a la eficiencia energética: impuestos vs subvenciones (PAEE)

Investigador Principal: Ibon Galarraga Gallastegui
Centro de Investigación: Basque Centre for Climate Change (BC3). Bilbao.



Esta propuesta se centra en la comprensión de los factores que explican las pautas de consumo de los individuos con el fin de mejorar las políticas de promoción de hábitos de consumo más sostenible y bajos en carbono. Para ello, se han analizado las políticas de promoción de la eficiencia energética en España asociadas a la compra de electrodo-

mésticos y automóviles. De manera preliminar, este proyecto ha permitido:

- a) Estimar cuánto paga el consumidor en el mercado por el atributo de eficiencia energética (controlando el resto de atributos) en ambos bienes: entre un 4 y un 12% del precio final para el caso de los electrodomésticos y en torno a un 10% en el caso de los automóviles.
- b) Analizar combinaciones de impuestos y subvenciones desde la óptica de la eficiencia económica, la efectividad ambiental y la factibilidad política.

Análisis de la elección pública y preferencias hacia 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

Producción científica

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

Producción científica

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

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 acerca de políticas de control del cambio climático, como a través del análisis de datos de mercado (preferencias reveladas) de demanda de combustibles verdes.

3. DISTRIBUCIÓN COMERCIAL

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: Departamento de Derecho Público, Universidad de Oviedo.



El mercado interior es el principal resultado económico del proceso de integración europea, fundado sobre las libertades fundamentales. Un distribuidor comercial, para desarrollar su actividad, se beneficia de las libertades de prestación de servicios y establecimiento de manera especial, siendo aquellas que le garantizan su derecho a implantarse en los Estados miembros en las mismas condiciones que los nacionales de estos. Este proyecto pretende establecer criterios generales que identifiquen los diferentes obstáculos a la libertad de establecimiento y prestación de servicios en las legislaciones y administraciones de los Estados miembros, con el fin de garantizar que cualquier distribuidor tenga un marco común mínimo normativo que le permita competir en cualquier Estado de la Unión Europea.

El capital cliente en mercados minoristas de gran consumo

Investigadora Principal: Natalia María Rubio Benito
Centro de Investigación: Facultad de Ciencias Económicas y Empresariales. Universidad Autónoma de Madrid.



Con este proyecto se pretende, en primer lugar, identificar los componentes que determinan el capital valor (CV), el capital de marca (CM), el capital relacional (CR) y el capital cliente (CC) para los establecimientos comerciales minoristas de bienes de consumo. En segundo lugar, se persigue investigar las relaciones entre el CV, el CM y el CR, así como el

Producción científica

Artículos generados en Revistas	2
Comunicaciones en congresos nacionales	1

Producción científica

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

efecto de cada uno de ellos en el CC. La revisión de la literatura realizada hasta el momento ha permitido satisfacer el primer objetivo. En el contexto de estudio, el CV se representa mediante el valor funcional percibido del servicio, el CM se mide para las marcas de distribuidor, el CR recoge el valor percibido por el consumidor de su relación con la organización, y el CC incluye las percepciones del cliente sobre el valor monetario que aporta a la empresa en el presente (valor actual) y en el largo plazo (valor potencial), durante el tiempo que dura su relación con la organización.

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.



Esta investigación, planteada para dos años, tiene como objetivo identificar cómo los sistemas de reabastecimiento automático (SRA) pueden ser utilizados más eficientemente, a fin de minimizar el desabastecimiento y maximizar la eficiencia de la gestión del inventario en la cadena de suministro del sector de venta al por menor. Durante el primer

año del proyecto, se ha recopilado una base de datos que recoge información obtenida de la implementación de los SRA entre dos grandes vendedores al por menor con un total de 70 tiendas, y sus principales suplidores, que incluye información sobre todos los puntos de venta, y las transacciones realizadas a lo largo de la cadena de suministro. Al final del año 2012, el proyecto pasó de la fase de recopilación de datos, a la fase de análisis, cuyo objetivo es presentar los resultados iniciales en dos conferencias académicas internacionales sobre gestión de operaciones, y a final de 2013 someter artículos académicos para ser publicados en revistas académicas internacionales del ámbito de la gestión de operaciones. En adición a los dos artículos previstos originalmente en la planificación del proyecto, al parecer dos artículos más podrían ser preparados con posterioridad a la finalización del proyecto en 2014, ya que los datos recopilados aportan material suficiente para desarrollar estos dos estudios adicionales.

4. ANÁLISIS DE INDICADORES EDUCATIVOS INTERNACIONALES

Efectos de la separación por género en la educación

Investigador Principal: Pablo Brañas Garza

Centro de Investigación: Universidad de Granada.

A lo largo del primer año del proyecto se han realizado experimentos en labo-



ratorio para tener una muestra muy grande de estudiantes (casi 700, 57% mujeres). En las sesiones, los sujetos llevaron a cabo las siguientes tareas: cuestionario sociodemográfico, una encuesta sobre preferencias sociales y capital social, tres experimentos (juego del dictador, del ultimátum y de la confianza, test cognitivos (CRT, Penn State, otros)).

Al terminar, se les escanearon las manos derecha e izquierda para calcularles el *digit ratio*; es decir, la exposición fetal a la testosterona o recibida antes de nacer. Esta medida está relacionada con la inteligencia abstracta y la disposición a asumir riesgos y, obviamente es menor para hombres que para mujeres. Como es prenatal no está condicionada por la educación ni la renta familiar.

El primer trabajo acabado analiza si el altruismo (donaciones en un juego del dictador), una vez que se controla por el *digit ratio*, es distinto para hombres y mujeres. Una vez que se controla por testosterona, el efecto género (la *dummy* que marca a las mujeres) no es significativo; sin embargo, el signo del efecto de la testosterona es inverso en cada sexo, lo que quiere decir que afecta a las mujeres de manera distinta que a los hombres.

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.



Se analizan los datos de PISA 2006 considerando el tiempo de estudio como uno de los factores principales para explicar el rendimiento académico. Se observa que no existe una relación concreta entre el tiempo total dedicado al estudio (horas de clase, tiempo dedicado a la realización de deberes y tiempo en clases particulares) y rendimiento

académico, entre países. Sin embargo, más tiempo de estudio individual (horas de deberes o clases particulares) se relaciona negativamente con el rendimiento académico. Por otro lado, a nivel de país, los mejores alumnos pasan más tiempo en clase y realizando deberes. No obstante, al considerar diferentes grupos de alumnos esta relación positiva no se mantiene. Por ejemplo, chicas, alumnos inmigrantes, y en algunos países alumnos de escuelas privadas, estudian más tiempo en casa, pero presentan un peor desempeño. Con el fin de establecer una relación causal entre el tiempo dedicado al estudio y el rendimiento académico, se estima una función de producción de educación, controlando por características individuales de los alumnos y diferentes ambientes escolares. Los resultados muestran que la productividad del

Producción científica

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

tiempo de estudio adicional varía según los países, aunque en general más horas de clases, y en menor medida más horas de estudio en casa, tienen un efecto positivo sobre el rendimiento académico.

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 (CSIC). 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 en la sociología de la educación. El estudio que realiza este proyecto plantea un análisis comparativo de estas brechas con objeto de dilucidar su origen, la magnitud y trascendencia sociológica. En el curso del año 2012 se han desarrollado dos líneas de investigación sobre estas cuestiones. En un primer trabajo, *Looking inside the Gender Gap in Educational Achievement: A Comparative Analysis of its Individual, Family and Contextual Causes*, se utilizan datos comparativos y longitudinales de PISA para analizar el impacto de la homogamia educativa de los padres en los resultados educativos de sus hijos. La principal conclusión obtenida es que la homogamia educativa de los padres con estudios superiores tiende a beneficiar más a las chicas que a los chicos. En *Gender gaps in PISA reading scores. How do parental practices and schooling experiences matter*, se analiza la asociación entre prácticas educativas de los padres y magnitud de la brecha educativa entre varones y mujeres en los distintos países que acompañan la prueba PISA realizada a niños con una encuesta administrada a padres. La principal conclusión es que las prácticas de apoyo parental intensivas a la lectura en la primera infancia benefician más a los varones que a las mujeres, reduciendo la brecha de género en resultados en la prueba de comprensión lectora. No se observan, en cambio, que las prácticas parentales en la adolescencia influyan sobre los resultados de chicos y chicas.

Los determinantes culturales del rendimiento educativo

Investigador Principal: Ildefonso Méndez Martínez

Centro de Investigación: Universidad de Murcia.

Este proyecto analiza la existencia de un determinante cultural del rendimiento educativo. En un primer artículo se analizó en qué medida las cualidades que las distintas sociedades consideran deseables en un niño determinan el rendimiento educativo de este a la edad de 15 años. Para neutralizar el efecto de las instituciones, se analizó el rendimiento diferencial de los inmigrantes de

Producción científica

Comunicaciones en
congresos
internacionales

2



segunda generación y distinto origen en un mismo país de destino. Se encontró que los menores cuyo padre o madre procede de países en los que se consideran más relevantes las cualidades vinculadas al largo plazo como la perseverancia o el ahorro, obtienen mejores resultados en todas las disciplinas que aquellos cuyos progenitores proceden de sociedades en las que se valoran otras cualidades. Este resultado, que se refuerza cuando los dos progenitores proceden del mismo país, se obtiene para todos los países de destino considerados: Australia, Austria, Alemania, Luxemburgo y Suiza.

den de sociedades en las que se valoran otras cualidades. Este resultado, que se refuerza cuando los dos progenitores proceden del mismo país, se obtiene para todos los países de destino considerados: Australia, Austria, Alemania, Luxemburgo y Suiza.

XI Concurso Nacional

De 16 de octubre de 2012 a 16 de octubre de 2014

1. ECONOMÍA INTERNACIONAL

Consumidores heterogéneos y choques de gasto público

Investigador Principal: Luca Gambetti

Centro de Investigación: Consorcio Markets, Organizations and Votes in Economics. Barcelona.



Las grandes oscilaciones en el gasto público de los últimos años en la mayoría de los países industrializados han atraído un renovado interés en los efectos del gasto público sobre el componente privado de la demanda agregada, y en la eficacia de la política fiscal como instrumento de estabilización. Sin embargo, los economistas todavía discrepan sobre

sus efectos sobre el consumo. Hay estudios que documentan que el consumo aumenta como consecuencia de un incremento en el gasto público, y otros que disminuye. La mayoría de estos análisis, sin embargo, se han centrado en el consumo agregado. Desde un punto de vista teórico, varios estudios sugieren que diferentes consumidores pueden responder a políticas fiscales de maneras muy distintas. Así que, probablemente, la cuestión de si el consumo aumenta o cae después de un cambio en el gasto público es engañosa. La pregunta correcta a contestar debería ser: ¿En qué parte de la distribución del consumo, el consumo aumenta, y dónde disminuye?

El objetivo de este proyecto es doble: por un lado, estudiar y caracterizar empíricamente el comportamiento de la distribución del consumo a lo largo del ciclo económico; por otro lado, estudiar los efectos de cambios de gasto público so-

bre la distribución del consumo. La evidencia podrá proporcionar información relevante para los responsables de política económica acerca de las medidas correctas que hay que tomar para influenciar el consumo de distintos individuos. Además, podrá sugerir directrices empíricas importantes para los investigadores interesados en construir modelos teóricos con agentes heterogéneos.

Cómo prevenir el contagio durante las crisis de deuda internacionales

Investigador Principal: Antonio Moreno Ibáñez

Centro de Investigación: Universidad de Navarra.



La actual crisis de deuda europea ha puesto de manifiesto la importancia de la prevención del contagio financiero internacional para las distintas naciones. Mientras que países europeos del norte de Europa apenas han visto encarecida su financiación vía deuda pública, los países del sur experimentan un encarecimiento substancial de

la misma e incluso ven comprometido su acceso a los mercados financieros internacionales. En este proyecto se analizan las dos direcciones relevantes del contagio: desde un país al conjunto de la comunidad internacional, y desde la crisis internacional al riesgo soberano nacional.

Para realizar este análisis, se emplearán las medidas empleadas en los mercados financieros, tales como el CoVaR y el MES, para calcular la contribución y exposición de un determinado país a la crisis financiera internacional, basada en sus relevantes variables macrofinancieras.

En ambos casos se realiza un análisis de panel de datos para más de 45 países de los que se disponen datos diarios de coste de deuda a largo plazo, así como de precios de CDS de su deuda desde mediados de la década pasada. Basados en los resultados, se proponen herramientas concretas para prevenir el contagio de una manera más efectiva tanto a nivel de país como desde la óptica de las instituciones internacionales (en particular de la Unión Europea).

Nuevos factores de demanda y cambio estructural en economías en crecimiento

Investigador Principal: Josep Pijoan Mas

Centro de Investigación: Centro de Estudios Monetarios y Financieros (CEMFI). Madrid.

El proceso de crecimiento y desarrollo económico se caracteriza por un marcado patrón de cambio en la composición sectorial de la economía, un proceso conocido como cambio estructural. A medida que un país se desarrolla, la importancia relativa del sector agrario disminuye a cambio de un aumento de



la importancia en los productos manufacturados y de los servicios. Si el proceso de desarrollo continúa, la importancia de las manufacturas también acaba por disminuir a costa de la producción de servicios. La finalidad de este proyecto de investigación es mejorar la comprensión de las causas del proceso de cambio estructural que se da en las

economías en desarrollo, y por lo tanto mejorar la comprensión de las enormes diferencias de renta entre países. En particular, el proyecto investiga la importancia de dos nuevas causas de cambio estructural, ambas relacionadas con cambios en la estructura de la demanda. La primera de estas causas es el cambio en la tasa de inversión agregada de la economía. La segunda de estas causas es el cambio en la distribución de la renta; es decir, el cambio en la desigualdad en el reparto de los recursos de la economía.

2. ECONOMÍA PÚBLICA

Factores determinantes y recomendaciones para la lucha contra la exclusión social

Investigadora Principal: María Teresa Blázquez Cuesta

Centro de Investigación: Universidad Autónoma de Madrid.



Según datos de Eurostat, al menos 115 millones de ciudadanos de la Unión Europea, el equivalente al 23,4% de la población, estaban en 2010 en riesgo de pobreza o de exclusión social. La exclusión social se ha convertido en un fenómeno cambiante que exige ser estudiado desde una perspectiva más individualizada ya que, si bien está relaciona-

da con la exposición a condiciones económicas adversas, puede también ser el resultado de prácticas individuales vinculadas a determinados entramados familiares, culturales o sociales. La identificación de los colectivos que presentan mayor riesgo de exclusión social constituye, por tanto, el primer paso para poder establecer las políticas públicas más adecuadas para abordar el problema. Sin embargo, tampoco se puede dejar de lado el enfoque macroeconómico a la hora de abordar este fenómeno con marcado carácter multidimensional. Los factores macroeconómicos que caracterizan un país o región pueden ayudar a explicar, al menos de una manera parcial, las diferencias observadas en términos de riesgo de exclusión social. Por último, y tomando como base los resultados derivados tanto del análisis microeconómico como macroeconómico, el presente proyecto pretende aportar una serie de criterios normativos que puedan servir de ayuda a la hora de diseñar las medidas fiscales más adecuadas para reducir el riesgo de exclusión social. Tal como se señala en los objetivos de la Estrategia Europea de 2020, las políticas sociales, los pro-

gramas y los servicios impulsados desde los gobiernos se convierten en las piezas fundamentales de un proyecto de sociedad cohesionada. Sin embargo, las nuevas y cada vez más diversas formas de precariedad y marginación social, política y económica, requieren una formulación más renovada de las medidas dirigidas a paliar el problema de la exclusión social. Así, se concluirá el presente proyecto con algunos apuntes de lo que serían propuestas o recomendaciones que permitan a los gobiernos enfocar de manera más adecuada la lucha contra la exclusión social.

3. ECONOMÍA DE LA SALUD

El valor social de las comunidades de salud virtuales

Investigadora Principal: Jie Mein Goh

Centro de Investigación: IE Business School. Madrid.



Las zonas rurales están por lo general menos dotadas de profesionales de la medicina, y sus habitantes a menudo carecen de información médica, y por lo tanto tienden a tener un peor estado de salud en comparación con los habitantes de zonas urbanas. Las plataformas virtuales tecnológicas, tales como las comunidades de salud virtuales,

pueden ser capaces de llenar este vacío, ya que proporcionan un entorno donde los pacientes de las zonas urbanas y rurales son capaces de interactuar e intercambiar información.

El objetivo de este proyecto es examinar si las comunidades virtuales de salud reducen la brecha del conocimiento rural-urbana y aportan valor a la sociedad, estudiando patrones de apoyo entre pacientes de esta comunidad virtual a través de análisis de redes sociales y modelos estocásticos de la red para determinar empíricamente si los pacientes urbanos tienden a responder a los temas escritos por los pacientes rurales, acerca de varios tipos de preguntas, tales como los síntomas, la naturaleza y la prognosis de la enfermedad.

4. ECONOMÍA LABORAL

Expectativas, asignación del talento y desigualdad: Europa vs. EE.UU.

Investigadora Principal: Alessandra Bonfiglioli

Centro de Investigación: Instituto de Análisis Económico. CSIC. Barcelona.

Los países desarrollados difieren marcadamente respecto a varios indicadores sociales y económicos. En particular, la desigualdad de renta, el PIB *per capita*,

la productividad del trabajo y la escolarización son más elevados en EE.UU. que en Europa. Además, en el sur de Europa se encuentra una proporción superior de empresas pequeñas y menos productivas que en EE.UU. Si bien comprender estas diferencias es sin duda importante, tanto desde el punto de vista positivo como para el diseño de las políticas industriales y educativas, sus orígenes quedan en buena parte como una pregunta sin responder.

El objetivo de este proyecto es mostrar qué diferencias importantes y persistentes en estos indicadores pueden surgir como equilibrios alternativos, sostenidos por expectativas diferentes, aunque todas racionales, sobre el papel del capital humano en la determinación del éxito individual en el campo económico. A tal fin, se desarrollará un modelo teórico con empresas y trabajadores heterogéneos, fricciones en el mercado laboral e inversión en capital humano que genere equilibrios múltiples, y se procederá luego a su estimación estructural. Este modelo, adecuadamente estimado, brindará nuevos criterios para la evaluación de las políticas industriales y educativas.

5. DISTRIBUCIÓN COMERCIAL

Repercusiones de la eliminación de marcas nacionales en el surtido de los grupos de distribución alimentaria sobre la imagen del establecimiento, intención de visita e intención de compra de la marca de distribuidor: efectos directos y análisis de factores moderadores

Investigador Principal: Juan Carlos Gázquez Abad

Centro de Investigación: Universidad de Almería.



El pasado mes de diciembre de 2008, Mercadona tomó la decisión de eliminar más de 800 referencias nacionales de los lineales de sus más de 1.000 supermercados en aquel momento. Después de unos primeros resultados negativos en 2009, en 2010 los beneficios netos de la compañía se incrementaron un 47% respecto al año anterior. En

2011, la evolución de los resultados fue igualmente positiva. Que el principal distribuidor del mercado español de alimentación decida prescindir de un modo prácticamente completo de las marcas de fabricante y apostar por su marca propia supone un hito en el modelo de distribución comercial cuyas consecuencias finales todavía no podemos determinar. Si Mercadona consolida su éxito actual, probablemente otras cadenas de distribución sigan sus pasos, lo cual causará un tremendo impacto en los fabricantes.

¿Es posible eliminar totalmente las marcas nacionales del surtido de los establecimientos sin que esto tenga ningún tipo de consecuencias negativas sobre la elección de establecimiento, su imagen, y, en definitiva, sobre el comportamiento del consumidor? Si no es posible hacerlo, ¿cuántas marcas nacio-

nales deben acompañar a la marca propia en el surtido ofrecido? ¿Cuáles son los aspectos que van a influir en la percepción que el consumidor tiene del surtido ofrecido? El éxito de las marcas propias, ¿es simple consecuencia de la situación económica que vivimos? ¿Desaparecerá cuando lo haga la crisis? Este proyecto trata de abordar la respuesta a todas estas cuestiones, estableciendo un marco teórico de análisis de los efectos que la composición del surtido –en términos del número de marcas nacionales que acompañan a la marca propia– puede tener sobre la imagen del establecimiento, la intención de visita al mismo y la intención de compra de la marca de distribuidor. En dicho análisis, se incluyen, además, determinados aspectos moderadores relacionados con el propio individuo, el nivel de surtido de la competencia y la situación de crisis económica actual.

6. ECONOMÍA DE LA EDUCACIÓN

Los efectos de la calidad del profesor y de los compañeros de clase en el rendimiento escolar

Investigadora Principal: Ana Hidalgo Cabrillana

Centro de Investigación: Universidad Autónoma de Madrid.



Estudios recientes demuestran que el nivel de conocimientos adquiridos por los alumnos es un predictor importante del rendimiento laboral futuro y del crecimiento económico del país. Una idea consensuada entre políticos e investigadores en el campo de la educación es que la calidad del profesorado y de los compañeros de clase son dos

factores cruciales del proceso de aprendizaje. Sin embargo, este consenso es mucho menor cuando queremos identificar los aspectos que determinan la calidad de los profesores y los mecanismos a través de los que operan las interacciones entre estudiantes en el aula.

La finalidad de este proyecto es profundizar en el conocimiento de esos dos factores del proceso educativo, utilizando evidencia de estudiantes de cuarto curso de primaria en España. Específicamente, primero se quiere analizar los efectos del tipo de prácticas educativas, de los métodos de evaluación y del tipo de materiales usados en clase, distinguiendo entre docencia de tipo tradicional y de tipo moderno, una vez controlado el efecto de las variables observables del profesor (experiencia docente y nivel de formación). Segundo, se explorará el efecto de las interacciones entre estudiantes en el aula sobre el rendimiento escolar, analizando si el efecto es o no lineal. Y si no es lineal, se tratará de establecer el mecanismo de propagación del efecto entre los estudiantes. Por último, se analizará la importancia relativa de ambos factores. En base a los resultados, se podrán formular recomendaciones adecuadas de políticas educativas.

7. HISTORIA ECONÓMICA

La contribución de los mecanismos de control y rendición de cuentas a la transición del medievo a la modernidad

Investigadora Principal: M^a Nieves Carrera Pena

Centro de Investigación: IE Business School. Madrid.



El objetivo de este proyecto de investigación es analizar en qué medida los mecanismos de control y de rendición de cuentas contribuyeron al tránsito del estado medieval al moderno. Para ello, se examina la organización y gestión de los ejércitos de los Reinos de Castilla y Aragón a finales del siglo XV y principios del XVI. La adopción de las Ordenanzas

Militares de 1494, 1496 y 1503 supuso una ruptura con la gestión previa de la "gente de armas", basada en el Código de las Siete Partidas. Las nuevas ordenanzas diseñaron un modelo específico de administración militar en el que las tecnologías de control, contabilización y rendición de cuentas jugaban un papel fundamental. Las fuentes primarias objeto de estudio proceden principalmente del Archivo General de Simancas y del Archivo Histórico Nacional. El examen de la evidencia archivística se realizará a partir de las contribuciones sociológicas de Pierre Bourdieu y Norbert Elias. Con este análisis se espera demostrar la tesis de que las tecnologías de control y de rendición de cuentas jugaron un papel determinante en el tránsito de la Edad Media a la Edad Moderna.

Integración de mercados de grano: efectos sobre la globalización y gran divergencia en Europa, Asia y América, 1700 / 1914

Investigador Principal: Alfredo García Hiernaux

Centro de Investigación: Universidad Complutense de Madrid.



Este proyecto pretende contribuir a dos de las más destacadas líneas actuales de investigación en Historia Económica y Economía Internacional: la globalización y la gran divergencia. De la confluencia entre ellas cabe esperar respuestas a las preguntas: ¿Qué es y cuándo surge la globalización? ¿Es un fenómeno anterior al siglo XVIII, o más tardío,

surgiendo en las décadas centrales del siglo XIX? ¿Incluye a Asia y América desde sus comienzos, o está circunscrito inicialmente a la economía atlántica? ¿Cuándo y por qué divergen Este y Oeste? ¿Es la gran divergencia contemporánea (siglo XIX) o moderna (siglos XVII-XVIII)? ¿Precedió la globalización a la gran divergencia, fue al revés o simultáneamente?

El estudio de los precios del grano en Europa y América entre comienzos del siglo XVIII y mediados del siglo XIX deriva en la integración de mercados a ambos lados del Atlántico. Dadas las características económicas del grano, el estudio de la integración internacional de sus mercados equivale al de la globalización de O'Rourke y Williamson (1999, 2002 y 2004). Gracias a una metodología econométrica novedosa, a incluir el siglo XVIII en el período estudiado, a una rica información cuantitativa y a una abundante evidencia histórica, Dobado, García-Hiernaux y Guerrero (2012) presentan una visión de la globalización alternativa a la canónica. El estudio de la integración intra e intercontinental de los mercados de granos (incorporando a la base de datos de precios nominales de trigo, también precios del maíz y el arroz) se ampliará espacialmente a Asia, y temporalmente incluyendo finales del siglo XIX y principios del siglo XX.

Experiencias históricas en la formación de áreas monetarias óptimas

Investigador Principal: Markus Lampe

Centro de Investigación: Universidad Carlos III de Madrid.



La eficiencia de las uniones monetarias ha sido un controvertido tema de investigación ampliamente discutido en la literatura sobre crecimiento económico. En la actualidad, los problemas en el seno de la Unión Europea derivados del establecimiento de la moneda única son, sin duda, uno de los principales desafíos a los que se enfrentan no solo las economías europeas, sino todo el sistema económico internacional.

Gracias a la elaboración de nuevas bases de datos y utilización de métodos empíricos avanzados, este proyecto evaluará el funcionamiento de diversas uniones monetarias según los requisitos marcados por la literatura como necesarios para el correcto funcionamiento de una unión monetaria óptima.

Para ello, el equipo investigador (Eva Fernández García, Pilar Nogués-Marco, Markus Lampe y Carlos Santiago-Caballero) estudiará cuatro casos: (a) el análisis de la integración de mercados en España a mediados del siglo XVIII, fecha en la que, según ciertos autores, España comienza a convertirse en una economía con un nivel de integración económica importante; (b) la integración de los mercados financieros en España desde finales del siglo XVIII hasta la extensión de la red de oficinas del Banco de España a finales del XIX; (c) el efecto de la unión monetaria en EE.UU. –que fue plena a partir de 1865– en los niveles y la convergencia de la productividad agraria entre 1840 y 1950; (d) la integración de los mercados entre 1886 y 1931, medida con el flujo de información intercambiada a través del correo postal en el contexto de auge y crisis del sistema monetario internacional de patrón-oro.

Depósito legal

M-15327-2013

Diseño y maquetación

Omnívoros Marketing y Comunicación SL

Fotógrafos

Alejandro Amador

Antonio Marcos

Fotomecánica

Ediciones Digitales S.L.

Imprime

V.A. Impresores S.A.

Calle Vitruvio, 5
28006 Madrid. España

www.fundacionareces.es
www.fundacionareces.tv

