



• MEMORIA CIENTÍFICA / ÍNDICE

1. INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA VIDA Y DE LA MATERIA	82
XV Concurso Nacional	84
1. Producción de hidrógeno por procedimientos biológicos	
2. Enfermedades raras y emergentes	
3. Biología molecular de la epigenética	
4. Nuevos materiales biocompatibles	
5. Acuicultura	
6. Biotecnología para la alimentación funcional	
XVI Concurso Nacional	122
1. Reprogramación celular y terapia regenerativa	
2. Modelos biomiméticos y sus aplicaciones en medicina	
3. Enfermedades raras	
4. Epigenoma	
5. Cambio climático	
6. Ciencias del mar	
2. INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS SOCIALES	168
X Concurso Nacional	170
1. Economía internacional	
2. Economía pública	
3. Distribución comercial	
4. Análisis de indicadores educativos internacionales	
XI Concurso Nacional	178
1. Economía internacional	
2. Economía pública	
3. Economía de la salud	
4. Economía laboral	
5. Distribución comercial	
6. Economía de la educación	
7. Historia económica	
XII Concurso Nacional	184
1. Economía internacional	
2. Economía pública	
3. Economía industrial y regulación	
4. Distribución comercial	
5. Economía de la educación	
6. 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 en 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.

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. 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 esfuerzo 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. 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 interneuronas 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 por la Fundación Ramón Areces en su XV y XVI convocatorias son muy satisfactorios, puesto que cumplen a la perfección los objetivos fundamentales de la Fundación Ramón Areces, como son los de fomentar y desarrollar la ciencia española en todas aquella 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

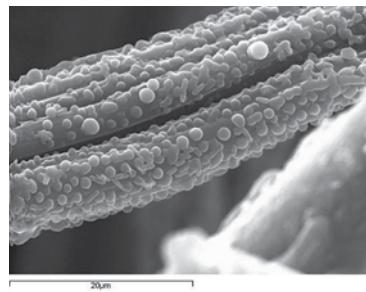
Producción de H₂ a partir de glicerol con el concurso de células microbianas aisladas del ecosistema extremófilo de Río Tinto

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 permitido 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 *Acidiphilum*. 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 *Acidiphilum* 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 partículas nanométricas. Experimentos de XPS y SEIRA indican la presencia de proteínas que contienen centros redox.



PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas 4

Comunicaciones en congresos internacionales 1

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 ferroxidans* en los compartimentos anódico y catódico respectivamente.

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

Investigador Principal: Juan Imperial Ródenas

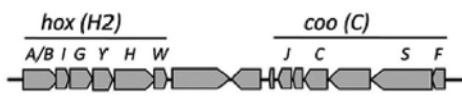
Centro de Investigación: Centro de Biotecnología y Genómica de Plantas. Universidad Politécnica de Madrid.



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, exemplificadas 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.



Hidrogenasa alternativa y CO deshidrogenasa de *A. vinelandii*

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

Investigador Principal: Alberto Sola Landa

Centro de Investigación: Instituto de Biotecnología de León (INBIOTEC).



El grupo de bacterias púrpuras no sulfúreas (PNSB de sus iniciales en inglés: *Purple Non-sulphur Bacteria*), entre las que se encuentra *Rhodobacter capsulatus*, libera hidrógeno como un producto residual durante el proceso de fijación de nitrógeno gracias a la actividad de la enzima nitrogenasa. Estas bacterias presentan una

gran eficiencia de conversión y son capaces de crecer empleando una amplia variedad de compuestos, pudiendo utilizar residuos industriales como sustrato. En el presente proyecto se ha estudiado la influencia en la producción de hidrógeno del uso de distintos compuestos como fuente de carbono y nitrógeno, observándose que los mayores valores de producción de hidrógeno se obtenían en general al emplear ácido succínico como fuente de carbono, independientemente de la fuente de nitrógeno empleada, obteniendo la mayor producción con la combinación succinato-glutamato. También se ha demostrado que *Rhodobacter* es capaz de utilizar otros compuestos complejos para la obtención de nitrógeno, como la harina de cebada, obteniéndose una producción de hidrógeno próxima al máximo anteriormente citado. El objetivo principal del proyecto era la construcción de mutantes mediante la eliminación de distintos genes implicados directa o indirectamente en la producción de hidrógeno. De todos los mutantes obtenidos el mayor incremento en dicha producción se obtuvo con el mutante *cbbLS*, al que se le ha eliminado la forma I de la enzima RubisCO, enzima clave de la ruta metabólica de las pentosas fosfato. Esta vía es también el medio principal para el balance redox de la célula durante el crecimiento fotoheterótrofo, donde la célula emplea el CO₂ como el principal aceptor de electrones. El aumento en la producción de hidrógeno se debe a que al carecer de una vía funcional la célula tiende a disipar el exceso de poder reductor sintetizando grandes cantidades de nitrogenasa para liberar hidrógeno. El incremento en la producción se sitúa en torno al 20%, aunque dependiendo del sustrato el mutante puede llegar a producir un 65% más que la cepa parental.

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.



El PAPA (*Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne*) es una enfermedad rara autoinflamatoria hereditaria causada por mutaciones en la proteína PSTPIP1 (*Pro, Ser, Threonine phosphatase interacting protein*). PSTPIP1 regula la activación del piroptosoma (inflamasoma formado en torno a PIRINA), y así participa en la generación de la IL-1 β . Las mutaciones de PSTPIP1 A230T y E250Q, inicialmente caracterizadas como causantes del 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. Asimismo, se desconocen los estímulos y vías de señalización implicadas en la fosforilación de PSTPIP1. En nuestro laboratorio hemos caracterizado la interacción de las fosfatases LYP y PTP-PEST con PSTPIP1, que no parece necesaria para la función de PSTPIP1 como inhibidor de la señalización del TCR en linfocitos T. Las mutaciones causantes del PAPA tampoco alteran la función de PSTPIP1 en estas células. Por otro lado, el análisis de distintos mutantes de PSTPIP1 asociados con el PAPA muestra que estas mutaciones incrementan la formación de *specks*, paso necesario en la activación de caspasa-1 y en la liberación de IL-1 β , lo que contrasta con mutaciones en PIRINA que disminuyen la formación de *specks* que produce la PIRINA silvestre. Asimismo, hemos determinado que PIRINA y PSTPIP1 co-localizan con ASC en el *speck*, lo cual apoyaría la existencia de una vía común a la Fiebre Mediterránea Familiar y al PAPA, que son dos enfermedades autoinflamatorias.

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)

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas 2

Comunicaciones en congresos nacionales 1



se unen de forma aberrante a estos transcritos, originando falta de función de MBNL. Además, distintas observaciones sugieren que también la expresión de distintos miRNAs está alterada en pacientes. En este proyecto se utilizó un modelo en *Drosophila* para investigar las alteraciones en la expresión de miRNAs musculares provocadas por las expansiones CTG. Se encontró 20 miRNAs expresados diferencialmente en moscas modelo para DM1. De estos, 19 estaban infraexpresados, mientras que un miRNA estaba aumentado. Este comportamiento se confirmó para los tres miRNAs conservados entre *Drosophila* y humanos (miR-1, miR-7 y miR-10) en biopsias de músculo de pacientes con DM1. Congruentemente, al menos siete transcritos diana de estos miRNAs se encontraron sobreexpresados en músculo esquelético de pacientes. Los mecanismos implicados en la desregulación de miR-7 incluyen la reducción en la expresión de sus precursores primarios tanto en moscas modelo como en pacientes con DM1. Adicionalmente, los datos sugieren un papel regulador para *Muscleblind* en la biogénesis o estabilidad de miR-1 y miR-7, ya que estos miRNAs se encontraron infraexpresados al silenciar *Muscleblind* en *Drosophila*. Finalmente, la relevancia fisiológica de la desregulación de miRNAs queda demostrada para miR-10 ya que la sobreexpresión de este miRNA en *Drosophila* extendió la esperanza de vida de las moscas modelo DM1. Tomados en su conjunto estos resultados contribuyen al entendimiento del origen y del papel de las alteraciones en la expresión de miRNAs en DM1.



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.



Las hipoacusias o sorderas hereditarias son un grupo de trastornos con una elevada heterogeneidad genética: solo en el grupo de hipoacusias no sindrómicas se conoce la implicación de más de 70 genes y se piensa que otros tantos quedan por identificar. La contribución de cada uno de estos genes al total de las hipoacusias se desconoce en la mayoría de las poblaciones, lo que dificulta el diagnóstico genético-molecular de estos trastornos. En el curso de este proyecto se han identificado tres nuevos genes de hipoacusia no sindrómica: *SMPX* (proteína

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	8
Comunicaciones en congresos internacionales	1

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	6
Comunicaciones en congresos nacionales	4
Comunicaciones en congresos internacionales	12

SMPX; hipoacusia ligada al X de tipo DFNX4), OTOG (otogelina; hipoacusia autosómica recesiva de tipo DFNB18B), y MTTA (gen del tRNA-Ala mitocondrial, hipoacusia de herencia materno-mitocondrial). Además, se ha realizado un completo estudio epidemiológico de los 48 genes de hipoacusias no sindrómicas recesivas conocidos, sobre una muestra de 140 casos familiares españoles. Se ha identificado más de 40 nuevas mutaciones causantes de hipoacusia, realizado ensayos funcionales para algunas de ellas, e investigado las correlaciones genotipo-fenotipo. Se ha corroborado la contribución mayoritaria de los genes *GJB2* y *GJB6* (45% de los casos), y se ha determinado que las mutaciones en otros ocho genes (*OTOF*, *MYO15A*, *SLC26A4*, *STRC*, *TMC1*, *MYO7A*, *TMPRSS3* y *PCDH15*) son en conjunto responsables de un 23% de los casos. La contribución de los demás genes es muy minoritaria. Esta información es de utilidad para el diseño de estrategias diagnósticas eficaces. Entre los productos derivados del proyecto figuran una base de datos *online* internacional de mutaciones en el gen *OTOF* (otoferlina), y varios nuevos ensayos de laboratorio para su aplicación en la práctica clínica (ensayos de MLPA, de PCR cuantitativa en tiempo real y de secuenciación masiva). Finalmente, se ha iniciado la generación de un modelo de ratón *knock-in* para una mutación de tipo *missense* en el gen de la otoferlina.

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.



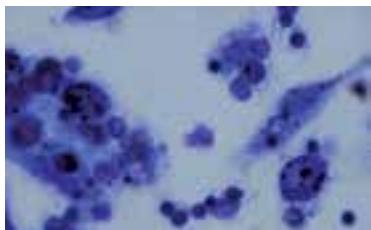
Las helmintosis crónicas están asociadas con mecanismos reguladores que protegen del fenotipo Th2 altamente expresado en las mismas. En los pacientes afectados por *Anisakis simplex* se produce una amplia estimulación inmunológica de los linfocitos tanto Th2 como Th1. *A. simplex* es el primer parásito conocido asociado con una alta prevalencia de alergias, debido a que los seres humanos son hospedadores accidentales, en los que el parasitismo es solo agudo y por lo tanto carece de las características inmuno-reguladoras típicas.

La sensibilización es consecuencia de la ingestión de la larva viva que induce una respuesta Th2 típica con producción de grandes cantidades de IgE específica circulante y mastocitos que capturan la IgE a través de sus receptores. Los sucesivos contactos con larvas vivas producen la degranulación de los mastocitos, dando lugar a los síntomas de la alergia. A pesar de este escenario, algunos pacientes sensibilizados son asintomáticos, sugiriendo que la producción de cantidades elevadas de anticuerpos de los isótipos IgA e IgG4 puede actuar como factor de protección. Se

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas 1

Comunicaciones en congresos internacionales 7



estudiaron los efectos inmunológicos del extracto crudo de larvas (CE) y de los productos de excreción-secreción (ES) sobre células dendríticas (DCs) murinas obtenidas de médula ósea (BMDDCs). El tratamiento con CE y productos

ES indujo la expresión de marcadores de activación en BMDDCs CD11c⁺ procedentes de ratones BALB/c y C57BL/6 aumentando su capacidad de producir citoquinas anti-inflamatorias, tales como IL-10. Los ratones BALB/c desarrollaron respuestas inflamatorias agudas más rápidamente después de la exposición a los antígenos en comparación con la cepa C57BL/6. También se estudió la inducción de linfocitos T reguladores por parte de las DCs estimuladas con los antígenos del parásito. Se obtuvieron esplenocitos y se cultivaron en presencia de BMDDCs previamente estimuladas. Se observó que los antígenos de *A. simplex* producen DCs tolerogénicas que podrían inducir la expansión de los linfocitos T reguladores. Estos antígenos también son capaces de promover la producción de citoquinas Th1, como IFN- γ , lo cual es consistente con las respuestas previamente observadas en los pacientes de anisakidosis.

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 (GlcCer) y este 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. Hemos 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 la EG y explican la variabilidad de la severidad de dicha enfermedad. También hemos identificado y analizado la variante c.(-203)A>G del gen *GBA*, observando que induce una reducción de la

morfología de los macrófagos y una menor acumulación de GlcCer. Los resultados indican que los polimorfismos en *UGCG* y *GBA* juegan un papel importante en la variabilidad fenotípica de la EG. Los datos obtenidos contribuyen a la comprensión de la enfermedad y a la identificación de factores modificadores de la severidad de la EG.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

actividad del promotor de *GBA*. Este cambio podría inducir un fenotipo más severo en los pacientes que ya porten un defecto en este gen. Asimismo, hemos 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 concentración mayor 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 la actualidad, no hay ninguna cura para el síndrome “X Frágil”, aunque hay tratamientos farmacológicos de eficacia limitada. SXF es causado por la ausencia de la proteína “Fragile Mental Retardation Protein 1” o FMRP1. Esta proteína controla la expresión de múltiples mRNAs en el cerebro. Muestras *postmortem* de enfermos de SXF y modelos animales indican que la enfermedad está asociada a alteraciones morfológicas y funcionales de las sinapsis. Sin embargo, todavía desconocemos la causa molecular directa de estos defectos sinápticos.

En este proyecto hemos estudiado la proteína reguladora del citoesqueleto MAP1B, como un posible candidato para explicar las alteraciones sinápticas y cognitivas del SXF. Esta hipótesis se basa en que los niveles de MAP1B están alterados drásticamente en pacientes de SXF. Además, esta proteína ha sido previamente implicada en el desarrollo neuronal. Para comprobar la relevancia funcional de MAP1B en SXF, hemos realizado un estudio multidisciplinar que ha incluido: (1) técnicas de electrofisiología en neuronas de hipocampo para determinar el papel de MAP1B en la transmisión sináptica, (2) estudios de microscopía confocal de fluorescencia para evaluar los efectos de MAP1B en la estructura de las sinapsis, y (3) experimentos de reemplazamiento molecular para revertir los defectos funcionales asociados a la falta de la proteína MAP1B.

Gracias a este proyecto hemos podido demostrar que la proteína MAP1B

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados
en Revistas

4

Comunicaciones en congresos
internacionales

12



es un componente fundamental de la maquinaria molecular que transporta los receptores de neurotransmisor durante la plasticidad sináptica. Además, hemos conseguido revertir estos defectos por medio de la reintroducción de un regulador del citoesqueleto de actina: la GTPasa de pequeño peso molecular Rac1. Consideramos que estos estudios han contribuido a elucidar los procesos fisiológicos que controlan las funciones cognitivas y, en concreto, a entender las alteraciones patológicas que resultan en el retraso mental asociado al síndrome de "X Frágil".

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, cada vez parece más claro que otras funciones de este proceso, entre

ellos la generación de ROS, juegan un papel importante. El exceso de ROS, producido en muchos defectos OXPHOS, es dañino para el DNA mitocondrial (mtDNA) y para los complejos respiratorios, pudiendo inducir incluso muerte celular por apoptosis. El grupo está ensayando la terapia génica mediante expresión en células de mamíferos de enzimas sustitutivas presentes en otras especies (xenoexpresión). Se ha demostrado que la oxidasa monopeptídica AOX permite transferir electrones de la ubiquinona al oxígeno, rescatando parcialmente mutantes de complejo III (CIII) y CIV y es capaz de regular la producción de ROS en células con defectos mitocondriales. En este proyecto se proponía analizar ratones transgénicos que expresen AOX y comprobar si dicha expresión es capaz de mejorar el fenotipo patológico de modelos animales que carecen del complejo IV.

Se logró obtener y analizar colonias estables de animales que expresan AOX de forma constitutiva (AOX-Cre) y se llevó a cabo su caracterización. Se ha demostrado la expresión de AOX tanto a nivel de RNA como de proteína, su localización mitocondrial y su funcionalidad. No se han detectado efectos tóxicos o negativos y tampoco efectos fenotípicos en los patrones respiratorios de dichos animales. Mediante cruces de los ratones AOX y animales con defectos en el complejo IV (modelos KO para

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas 6

Comunicaciones en congresos internacionales 1

Cox 10 o Cox 15) se han obtenido ratones con el defecto mitocondrial específico de músculo y que desarrollan una severa miopatía (animales KO) y animales que a la vez expresan AOX en músculo (animales KO/KI). El análisis comparativo de las primeras camadas muestra resultados esperanzadores, aunque existe una gran variabilidad en la severidad de las manifestaciones patológicas en ambos genotipos.

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 farmacológicos 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 estamos 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:

- a) Con el fin de buscar potenciales chaperones farmacológicas que provoquen una actividad estabilizante de la adenosilcobalamina transferasa (ATR) responsable de la aciduria metilmalónica tipo *cb/Bse* 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 Myria Screen Diversity Collection (Sigma-Aldrich). Tras el *screening* inicial, 6 compuestos fueron identificados como positivos y uno de ellos provocó una estabilización de la proteína ATR en hígado y cerebro de ratón mediante ensayos *in vivo* que sugiere su potencial para ser empleado como chaperón farmacológico y que actualmente están siendo validados para comprobar su eficacia *in vivo*.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas 5

Comunicaciones en congresos internacionales 3

b) 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 nos permitió obtener la cantidad de proteína PMM2 pura necesaria para realizar el *screening* con una batería de chaperonas moleculares empleando la librería Myria Screen Diversity Collection. Este *screening* también resultó en la identificación de una serie de hits positivos que han sido caracterizados por diversas técnicas con el fin de valorar su potencial terapéutico. Esto nos ha permitido seleccionar candidatos para ensayos *in vivo* que se están realizando en este momento. Paralelamente se ha realizado 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, entre los que destaca la reparación del daño en el ADN. Genes con mutaciones de baja, media o alta penetrancia para el riesgo de cáncer de mama, y genes alterados en la FA (*FANCs*), codifican para proteínas de dicha vía. Modificadores de la penetrancia de mutaciones de *BRCA1/2* son también componentes de la vía. La ejecución del presente proyecto ha permitido identificar nuevos componentes de la vía de señalización FA/BRCA y determinar su alteración en el riesgo de padecer cáncer de mama y/o ovario. Más allá de los resultados publicados, actualmente se halla en la fase de verificación de mutaciones de baja y moderada penetrancia en nuevos componentes de dicha vía. Estos resultados se centran en: 1) la identificación de proteínas que interaccionan físicamente con *BRCA2* y cuyos genes presentan variantes genéticas comunes asociadas al riesgo de padecer cáncer de mama y/o ovario; y 2) la identificación de componentes *downstream* de la vía cuya pérdida de función por mutaciones germinales raras se asocia a un riesgo moderado de cáncer de mama (i.e. casos familiares). Se espera completar ambos trabajos durante el presente año.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados
en Revistas 8

Comunicaciones en congresos
internacionales 4

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.



Los síndromes Costello y Noonan se consideran enfermedades raras, ya que afectan a un porcentaje reducido de la población. Así, se conocen unos 300 casos de síndrome Costello en el mundo. En el caso del síndrome Noonan el número de afectados es mayor, ya que afecta a uno de cada 2.000 nacimientos. Ambos síndromes tienen un origen genético, presentando mutaciones activantes de genes de la misma ruta de señalización celular: RAS-MAPK. Los niños afectados por estos síndromes presentan, entre otros aspectos, retraso de crecimiento, alteraciones cardiovasculares, fenotipo facial característico, y déficit cognitivo variable. Además, podría existir un mayor riesgo de padecer otras patologías, entre las que podría encontrarse el desarrollo de tumores. Sin embargo, el grado de afectación de los pacientes es muy variado, incluso en pacientes portadores de las mismas alteraciones genéticas.

Los estudios se centran en entender el efecto de diferentes alteraciones genéticas en el desarrollo de estos síndromes. Para ello se han generado modelos de ratón genéticamente modificados, que desarrollan las mismas alteraciones descritas en los pacientes con estos síndromes. Estos ratones, aparte de ayudar a entender la biología de estos síndromes, ayudarán a estudiar el riesgo a desarrollar tumores en estos pacientes, así como a ensayar diferentes estrategias terapéuticas o preventivas. En este sentido, se ha descubierto que es posible impedir el desarrollo de gran parte de las alteraciones del síndrome Noonan mediante inhibición farmacológica de la vía de señalización durante el desarrollo embrionario.

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 enfermedad emergente por la Or-

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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



ganización Mundial de la Salud y se ha descrito como parásito oportunista en personas inmunoodeprimidas, 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 . También 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 y secuenciación masiva del ARN (RNAseq). Se han detectado dos enzimas, cuyos genes se sobreexpresan en las fases más infectivas del parásito, La tirosín aminotransferasa y polimerasa Theta. Estos enzimas, cuando se sobreexpresan en transfectantes de *L. infantum*, protegen al parásito frente a la acción de los reactivos de oxígeno que se producen en el interior de la vacuola parasitófaga del macrófago y probablemente están relacionados con la infectividad del protozoo.



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

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	7
Comunicaciones en congresos nacionales	13
Comunicaciones en congresos internacionales	16

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	5
---------------------------------	---

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 colocalización 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 fue generar y analizar ratones transgénicos de EH con distintas dosis génicas de a-syn. Durante la ejecución del proyecto se obtuvieron 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 generaron ratones huntingtonianos en fondo genético carente de a-syn y se analizó también la posible alteración de los procesos de proteostasis tales como la autofagia y el sistema ubiquitina-proteasoma y el estrés de retículo endoplasmático. Pero el resultado más importante fue que los ratones huntingtonianos en fondo genético carente de a-syn presentaban un fenotipo atenuado en las primeras etapas de la sintomatología, demostrando así que la a-syn es un modificador *in vivo* de la toxicidad inducida por la huntingtina mutada.

Aproximación estructural a las bases moleculares de dos patologías renales raras

Investigador Principal: Óscar Llorca Blanco

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



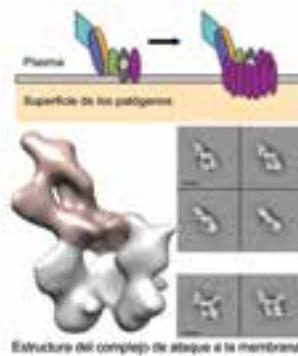
El sistema del complemento forma parte de la inmunidad innata y funciona como un primer mecanismo de respuesta ante la presencia de un patógeno. El complemento está formado por un conjunto de proteínas en sangre, constantemente vigilante para detectar superficies celulares "extrañas". Este sistema se encuentra altamente regulado para conseguir la detección de superficies de bacterias pero evitando el ataque a las membranas de nuestras células. Mutaciones y polimorfismos en genes del complemento afectan a esta regulación produciendo el ataque a nuestros propios tejidos, asociándose con dos enfermedades renales raras, el síndrome hemolítico urémico atípico y la enfermedad por depósito denso.

El proyecto financiado por la Fundación Ramón Areces ha permitido mejorar significativamente la comprensión de los mecanismos moleculares responsables de estas patologías. Por una parte, se han determinado parte de las bases moleculares que regulan el complemento mediante la determinación de las estructuras tridimensionales de complejos macromole-

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	8
Comunicaciones en congresos nacionales	1
Comunicaciones en congresos internacionales	5

culares formados por varias proteínas del complemento. En segundo lugar, se han descubierto nuevas mutaciones responsables de estas enfermedades raras en familias españolas. Estas mutaciones se han caracterizado extensamente, lo cual ha permitido determinar las causas moleculares de la enfermedad. Esta información es esencial para el diseño de reactivos que puedan servir como potenciales agentes terapéuticos.



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

Investigador Principal: Marcos Malumbres Martínez

Centro de Investigación: Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). Madrid.



El síndrome de microdeleción 16p11.2-p12.2 se caracteriza por la deleción recurrente de una región pericentromérica en el cromosoma 16 humano. Esta deleción provoca diversos problemas en niños que incluye retraso mental, alteraciones craneofaciales y problemas cardiovasculares. En la actualidad, no 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 obtenidos en este proyecto sugieren que parte de estos defectos se deben a la función de Plk1 en la elasticidad de las arterias y en la división asimétrica de los progenitores neurales. 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. Este trabajo sugiere que Plk1 es una molécula esencial para la activación adecuada de la GTPasa RhoA *in vivo* y que los niveles disminuidos de esta quinasa pueden provocar defectos cardíacos y de tensión vascular, así como defectos en el desarrollo adecuado del sistema nervio-

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	28
Comunicaciones en congresos nacionales	15
Comunicaciones en congresos internacionales	21

so. Estos datos pueden tener implicaciones relevantes en clínica dados los defectos alélicos de Plk1 en determinados síndromes, así como 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 autosómicas 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 proteína *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 resultados obtenidos han permitido establecer que la mutación más frecuente y la más agresiva encontrada (C73R) debe su patogeneidad a una pérdida de la estabilidad de la proteína. La introducción de mutaciones adicionales de carácter correctivo permite re establecer 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.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	3
Comunicaciones en congresos nacionales	6
Comunicaciones en congresos internacionales	1

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 enfermedad causada por trematodos del género *Fasciola* (*F. hepatica* y *F. gigantica*) que produce graves daños en las producciones y el bienestar de los rumiantes domésticos. En la actualidad se considera una zoonosis emergente con casos humanos en 51 países y 17 millones de personas infectadas en los cinco continentes. En España está considerada dentro de las enfermedades raras. El tratamiento y el control de la enfermedad están basados en el uso racional de antiparasitarios para los que se ha demostrado el desarrollo de estirpes resistentes. La vacunación aparece como alternativa interesante aunque se encuentra en fase de experimentación. El objetivo de este proyecto fue ampliar el número de antígenos candidatos vacunales contra la fasciolosis, evaluar su respuesta inmunológica y probar su capacidad inmunoprotectora frente a *F. hepatica* en modelo experimental. Mediante herramientas bioinformáticas se diseñaron 24 péptidos a partir de secuencias de regiones conservadas de 269 proteínas publicadas de *F. hepatica*: 12 péptidos que contenían epítopos B y 12 con epítopos T, los cuales fueron sintetizados químicamente. Se estudió la respuesta inmunológica innata y adaptativa, y la capacidad inmunoprotectora usando el sistema de vacunación Adyuvante Adaptación (ADAD) que combina adyuvantes y nuevos inmunomoduladores frente a la infección por *F. hepatica* en ratones. También se estudió la expresión de genes en el hígado durante la infección por *F. hepatica*, y en el bazo al término de la inmunización en ratones mediante microarrays de ARN. El análisis estadístico multivariante de la producción de citocinas, dinámica de anticuerpos y subpoblaciones linfocitarias permitió seleccionar los péptidos B1, B2, B5, B6, T14, T15 y T16, al inducir la sobreexpresión de los receptores tipo-Toll TLR-2, TLR-4, TLR-7 y TLR-9, así como el nivel de las citocinas IL-4, IL-10, IFN γ e IL-17 y de las subpoblaciones de linfocitos B y T que están implicados en la generación de memoria inmunológica (CD27, CD62L y CD197), para ser utilizados en ensayos de protección frente a la infección experimental con metacercarias de *F. hepatica*. Los estudios de protección mostraron gran capacidad inmunoprotectora de la combinación de los péptidos que contenían epítopos T (T14, T15 y T16), ya que produjo una supervivencia de los ratones del 80%, así como una reducción



PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

significativa en el número de vermes recuperados y en la magnitud de las lesiones hepáticas macroscópicas al ser formulados en el sistema ADAD con el inmunomodulador AA0029. Finalmente, el estudio del transcriptoma en esplenocitos de ratones inmunizados con la combinación de péptidos T14, T15 y T16 reveló el aumento de la expresión de 68 genes implicados en la respuesta inmunológica celular, respuesta inflamatoria y señalización intercelular. Los resultados sugieren el uso de péptidos sintéticos diseñados racionalmente utilizando herramientas bioinformáticas como posibles candidatos vacunales contra la fasciolosis causada por *F. hepatica*.

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 nos proponíamos explorar una estrategia terapéutica para el tratamiento de desórdenes de almacenamiento lisosomal basada en el desarrollo de compuestos capaces de actuar como chaperonas farmacológicas. En concreto, nos centramos en el estudio de iminoazúcares sp2, una familia de glicomiméticos que presentan una elevada selectividad de unión a glicosidasas y susceptibles de adaptarse al sitio activo de diferentes enzimas lisosomales. Como prueba de concepto nos planteamos desarrollar chaperonas farmacológicas para la enfermedad de Gaucher, la enfermedad de Fabry y la gangliosidosis G_{M1}.

Los resultados más destacados son:

(i) Desarrollo de nuevas chaperonas farmacológicas para el tratamiento de variedades neuronopáticas de Gaucher y demostración de su eficacia frente a la mutación L444P en neuronas obtenidas mediante diferenciación de células pluripotentes inducidas. Los resultados de las investigaciones tienen un alto valor añadido para el CIBERER, prueba de ello es el convenio de colaboración en marcha desde 2010 con la Universidad de Sevilla para el estudio del chaperonas farmacológicas sobre proteínas mutantes en la enfermedad de Gaucher.

(ii) Diseño de ligandos específicos de β -galactosidasa con actividad chaperona en mutaciones asociadas a gangliosidosis GM1 y demostración de su eficacia *in vivo* en ratones que expresan la mutación R201C. Gracias a la ayuda del grupo Genzyme/Sanofi, disponemos ahora de 100 gramos para ensayos preclínicos. Además, Minoryx Therapeutics SL está evaluando la licencia de patentes previas del grupo en el campo de las enfermedades lisosomales, y se han firmado acuerdos de confidencialidad y de transferencia de material.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	19
Comunicaciones en congresos nacionales	4
Comunicaciones en congresos internacionales	15

(iii) Identificación de compuestos con actividad chaperona en mutaciones asociadas a la enfermedad de Fabry.

(iv) Demostración de la existencia de efecto multivalente en la interacción glicomimético: glicosidasa para alfa-manosidasas y primeras evidencias de su potencial en el desarrollo de nuevas chaperonas farmacológicas para la manosidosis.

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) está caracterizada por anormalidades 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 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 la enzima encargada 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 nuestro proyecto ha sido utilizar un fragmento interno de la disquerina (GSE24.2) para rescatar la actividad telomerasa de disqueratosis congénita, anemia aplásica y fibrosis pulmonar y avanzar en su aplicación clínica.

Hemos 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 autonómica-dominante. Hemos 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 podemos rescatar la actividad telomerasa con los mencionados lentivirus. Hemos obtenido nanopartículas con el péptido GSE24-2 encapsulado que son capaces de aumentar los niveles de hTR en modelos celulares de DC, rescatar el daño al ADN basal en células DC y reactivar la actividad telomerasa. También hemos obtenido nanopartículas que pueden descargar su contenido en células

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

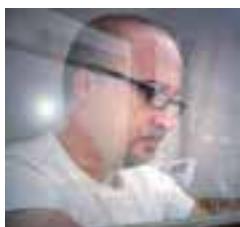


senescentes que expresan el marcador β -galactosidasa ácida. Finalmente se ha recibido de la EMA la denominación del péptido GSE24.2 como medicamento huérfano para el tratamiento de Disqueratosis congénita (EU/3/12/1070-EMA/OD/136/11).

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.



La acondroplasia o enanismo congénito es la patología del crecimiento más prevalente que existe. Como enfermedad no tiene cura y se la considera "enfermedad huérfana". El objetivo del presente proyecto ha sido realizar un abordaje farmacológico empleando dos tipos de moléculas una denominada Ap_4A y otra, un derivado de la vitamina B, denominado PPADS. En concreto en este proyecto se ha profundizado en conocer los mecanismos moleculares que subyacen en la acción de dichas moléculas. En este sentido, hemos podido comprobar que estas dos moléculas son capaces de modificar la ubicación de un grupo de proteínas llamadas aquaporinas. Las aquaporinas son proteínas de la membrana de las células que permiten mantener el trasiego del agua entre el interior y el exterior de dichas células y que cada vez se va demostrando que participan en un mayor número de procesos relevantes para la célula.

Los resultados obtenidos en nuestro laboratorio nos han permitido demostrar la presencia de la aquaporina-1 (AQ1) y su distribución en células normales y acondroplásicas. Los resultados muestran que en las células enfermas se tienden a ubicar las aquaporinas en localizaciones más internas de la célula, cuando lo comparamos con la distribución más general en las células normales (sanas). La aplicación de PPADS y Ap_4A ha permitido comprobar como las aquaporinas vuelven a la membrana y este hecho permite que la supervivencia de las células enfermas se prolongue en el tiempo. Este hecho, la mayor supervivencia de las células, va a per-

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

mitir que el hueso crezca más en longitud y por consiguiente permitirá que la talla del individuo sea mayor.

En este sentido, tal vez el resultado más espectacular haya sido comprobar como el compuesto PPADS aplicado a ratones acondroplásicos, ha permitido a estos crecer un 30 % más que aquellos ratones no tratados. Este es un hito que permite pensar en el empleo de este análogo de la vitamina B como posible tratamiento farmacológico para una patología del crecimiento tan prevalente como la acondroplasia.

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 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.

El objetivo de este proyecto es estudiar el mecanismo de acción del ácido oleico, como factor neurotrófico, en un modelo celular del síndrome de Down. Para ello hemos utilizado líneas celulares inmortales derivadas de la corteza de un ratón trisómico, T_s16, (CTb). Como control usamos líneas inmortales derivadas de un ratón normal (CNh).

Los resultados obtenidos muestran que el ácido oleico induce la expresión de la colina-acetiltransferasa (ChAT) un marcador de diferenciación colinérgica en CNh pero no en CTb. Estos resultados sugieren que la copia extra de genes en la línea trisómica inhibe el efecto del ácido oleico sobre la diferenciación neuronal. Por ello, nos propusimos estudiar el gen Dyrk1A, un gen localizado en el cromosoma 21 en humanos y 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 inhibimos la expresión de Dyrk1A se revierte el efecto en línea trisómica. Nuestros resultados indican que el ácido oleico se incorpora a la membrana celular de las células euploides, fenómeno que no se observa en las células trisómicas. Además, existe un incremento en los niveles de fosfatidilcolina en la membrana plasmática en las células euploides en comparación con las trisómicas. Por otro lado, la presencia de fosfatidilcolina en el medio extracelular, produce un incremento de la expresión de ChAT en las células trisómicas. Por tanto, nuestros resultados sugieren que la composición de la membrana plasmática es fundamental para el correcto funcionamiento de las enzimas insertadas en ella.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

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.



Análisis de la distribución espacio-temporal de las distintas isoformas de la proteína HT, así como sus distintas funciones durante el desarrollo:

Este objetivo se ha llevado a cabo con éxito y el trabajo ha sido publicado recientemente (Corsetti, E., and Azpiazu, N. [2013]). En él hemos sido capaces de analizar las cantidades relativas de cada isoforma en el embrión temprano así como su distribución espacio-temporal. El análisis de la distribución de las isoformas se llevó a cabo mediante tinciones immunohistoquímicas de embriones silvestres empleando los diferentes anticuerpos generados en el laboratorio. Los ensayos de sobreexpresión en un contexto silvestre nos ayudaron a entender la regulación cruzada que existe entre las distintas formas proteicas. En este mismo trabajo hemos demostrado que algunas de las isoformas del gen hth son capaces de activar transcripcionalmente a extradenticle (exd). Este resultado sugiere que puede existir una relación más compleja entre los dos genes que debería de ser analizada.

Función de eyg/toe durante las divisiones sincitiales de *Drosophila*:

Los embriones jóvenes mutantes para las proteínas Eyg/Toe en un 87% no llegan a terminar su desarrollo embrionario. El análisis detallado del fenotipo de los embriones que mueren antes de secretar la cutícula muestra que las primeras divisiones sincitiales ocurren de manera muy aberrante. Se observa una clara desincronización de las mismas, al tiempo que las figuras mitóticas son anormales. Nuestros resultados sugieren que la transcripción de las secuencias teloméricas (TAS) así como de secuencias de ADN satélite asociado a regiones pericentroméricas de todos los cromosomas de *Drosophila* están disminuidas en ausencia de los factores de transcripción Eyg/Toe. Este fenómeno podría ser el causante de los defectos que observamos en los mutantes en el ensamblaje de centrómeros y telómeros.

Estudio de la diferencia en la cromatina entre los sincitios y los embriones pre-blastodérmicos celulares:

Las tinciones que hemos realizado con anticuerpos específicos que reconocen distintas modificaciones de histonas indican que la cromatina pre-blastodérmica tiene una conformación más laxa y abierta a la transcripción y que las regiones de heterocromatina se empiezan a generar más tarde durante el desarrollo embrionario.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

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 de cognitivos.

Durante los dos primeros años de proyecto, hemos descubierto que la PARilación proteica es necesaria para el establecimiento de memorias duraderas y para el establecimiento de cambios sinápticos de larga duración. Además hemos determinado que en estos procesos 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 hemos 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. Hemos 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, hemos estudiado el papel de la metilación del DNA en promotores específicos. Hemos enfocado nuestros estudios al promotor de gen que codifica para bdnf. En estos momentos estamos analizando los resultados obtenidos en dichos promotores a distintos tiempos después de la sesión de entrenamiento. Además, a nivel conductual hemos buscado estrategias epigenéticas que puedan restablecer el efecto de la inhibición de PARP1. Así hemos descubierto que el tratamiento con inhibidores de histonas desacetilasas bloquea el efecto conductual de la inhibición de PARP1.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

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.



La participación del genoma no codificante en cáncer ha estado focalizada prioritariamente y hasta hace muy poco en el estudio de alteración de microRNAs. Otros RNAs no codificantes, entre los que se encuentran los T-UCRs (un grupo de secuencias de DNA completamente conservadas en los genomas humano de ratón y de rata), están emergiendo como importantes participantes en la biología celular.

En este sentido, el presente proyecto trata de investigar si dichos T-UCRs están sometidos a una aberrante metilación en sus promotores, asociada al silenciamiento transcripcional en células transformadas frente a células sanas.

Con los resultados obtenidos, se corrobora que, efectivamente, la metilación asociada en células transformadas apoya el modelo en que la alteración epigenética de RNAs no codificantes coopera en tumorogenicidad humana.

Uno de los principales retos en el campo de los RNAs no codificantes es identificar las posibles funciones que hasta el momento, para la vasta mayoría, son desconocidas.

Por tanto, tras conocer que estos T-UCRs están silenciados en la mayoría de los cánceres humanos, se preguntó qué papel podrían estar desempeñando en la biología celular, profundizando en la mecanística de la regulación.

Dentro de un amplio abanico de funciones, se abogó porque dichos RNAs no codificantes pudiesen estar actuando como competidores endógenos de otros ARN (codificantes y no codificantes).

Bajo esta hipótesis se obtuvo que, efectivamente, ciertos T-UCRs afectan al correcto procesamiento de ARN mensajeros durante el splicing, o, en el caso de la regulación efectuada sobre microRNAs, que estos se ven afectados en algún punto de su biogénesis.

Por tanto, estos T-UCRs pueden reclutar ARN mensajeros y microRNAs privándolos de su función biológica.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	2
Comunicaciones en congresos nacionales	3
Comunicaciones en congresos internacionales	13

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

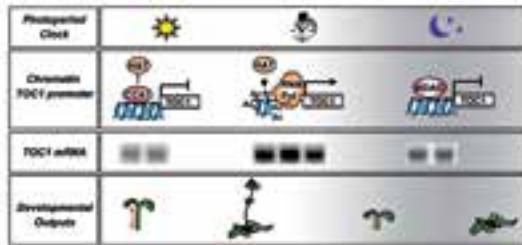
Centro de Investigación: Consorcio CSIC-IRTA-UAB. Centro de Investigación en Agrigenómica (GRAG). Barcelona.



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, uno diurno y otro nocturno, así como de la compleja regulación entre ambos. El uso de métodos de inmunoprecipitación de cromatina seguidos de secuenciación masiva nos 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 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	15
Comunicaciones en congresos nacionales	4
Comunicaciones en congresos internacionales	9

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 proyecto era contribuir al conocimiento de la etiología y al diagnóstico genético de los trastornos del espectro autista, mediante el desarrollo y aplicación de un array de oligonucleótidos específico, con el fin de identificar nuevos genes o loci causantes de trastornos del espectro autista (TEA), estimar la prevalencia relativa de microduplicaciones y

microdelecciones en pacientes con TEA, y definir nuevos subtipos clínicos asociados a una determinada alteración genética.

Se ha estudiado una serie de 185 pacientes con TEA en los que se han encontrado 38 variantes en número de copias patológicas (pCNVs) en 35 pacientes. Las variantes detectadas son muy variables en tamaño y contenido génico y se encuentran distribuidas por todo el genoma. La prevalencia de pCNV en la serie de pacientes ha sido del 18%, una frecuencia claramente superior a la estimada en otros estudios de autismo que se sitúa entre un 2 y un 10%. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la serie estudiada se compone principalmente de casos de autismo sindrómico. De hecho, la mayoría de pCNV se ha encontrado en los casos sindrómicos (94%).

Muchos de los genes contenidos en las pCNVs detectadas ejercen su función en el neurodesarrollo, principalmente en la formación de axones y espinas dendríticas. Se han identificado alteraciones en algunos genes como *ANKRD12* y *MYT1L*, no descritos previamente asociados a autismo, que pueden ser muy buenos candidatos a participar en estos trastornos.



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 cambios en los patrones de expresión génica que tienen que ser heredados dentro de cada linaje celular mediante mecanismos epigenéticos. En este proyecto se ha estudiado la regulación del complejo LSD1/CoREST, un complejo que contiene enzimas

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	3
Comunicaciones en congresos nacionales	1
Comunicaciones en congresos internacionales	7



modificadoras de histonas. Se ha descubierto que la actividad del complejo LSD1/CoREST está regulada mediante sumoilación (unión covalente de la proteína SUMO) de la subunidad denominada BRAF35. iBRAF es una proteína homóloga a BRAF35, que puede sustituir a BRAF35 en el complejo y que en el contexto de la diferenciación neural tiene papeles antagónicos a BRAF35. Así, el equilibrio entre iBRAF y BRAF35 controla la diferenciación de progenitores neurales. Por otra parte, el complejo LSD1/CoREST también regula el proceso de transición de célula epitelial a célula mesenquimal, un proceso esencial en el desarrollo y en la formación de metástasis. Se ha demostrado que iBRAF asociada al complejo LSD1/CoREST, reprime caracteres epiteliales, por lo que es esencial para la formación de metástasis cancerosas. Finalmente, se ha descubierto que iBRAF controla la expresión de proteínas implicadas en modular los niveles de la sincretina GLP1. Estos resultados contribuirán a comprender las implicaciones de iBRAF en diabetes tipo II. En resumen, los resultados demuestran que los factores iBRAF y BRAF35 controlan diversos aspectos de la diferenciación y el metabolismo celular.

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.



Ante las lesiones en el genoma, las células eucarionticas reaccionan mediante la activación simultánea de mecanismos de reparación del DNA y de rutas de transmisión de la señal

que ralentizan la progresión del ciclo celular hasta que el daño ha sido reparado. Esta respuesta global se integra en el mecanismo de vigilancia denominado *“checkpoint de daño en el DNA”*. La incapacidad para responder adecuadamente a las agresiones en el genoma es una causa fundamental de la inestabilidad genética asociada al desarrollo tumoral. En determinadas circunstancias, el daño en el DNA también se produce de manera programada en procesos fisiológicos como la recombinación meiótica. La meiosis es un tipo especial de división celular que origina gametos haploides a partir de células diploides y, por tanto, es esencial en los organismos con reproducción sexual. Las células meióticas también poseen mecanismos de vigilancia que controlan y aseguran la correcta distribución del material genético a las células hijas. Así, el denominado *“checkpoint de recombinación meiótica”* bloquea la progresión del ciclo celular meiótico cuando existen fallos en los procesos de recombinación

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	7
Comunicaciones en congresos nacionales	4
Comunicaciones en congresos internacionales	9

y/o sinapsis de los cromosomas, impidiendo la segregación aberrante de los cromosomas y la formación de gametos aneuploides.

En humanos, alteraciones en la meiosis son la principal causa de abortos espontáneos y de enfermedades genéticas como el síndrome de Down. La detección, señalización y reparación de las lesiones en el genoma, así como la recombinación meiótica, no ocurren en el DNA desnudo, sino en el contexto de la cromatina; por ello, factores reguladores de la estructura de la cromatina deben jugar un papel funcional importante en estos procesos. En este proyecto hemos abordado el estudio de diversos mecanismos moleculares implicados en el mantenimiento de la estabilidad genómica tanto en el ciclo celular mitótico como meiótico. Hemos hecho especial énfasis en la contribución de modificaciones epigenéticas de la cromatina en estos procesos. Así, hemos descrito varias funciones para la metilación de la histona H3 en la lisina 79, tanto en los procesos de tolerancia al daño en el DNA dependientes de la ubiquitilación de PCNA (Conde *et al.*, 2010; Gallego-Sánchez *et al.*, 2012) como durante la meiosis en levaduras y ratón; particularmente en el *checkpoint* que responde a alteraciones en la meiosis para impedir la generación de aneuploidías (Ontoso *et al.*, 2013b; Ontoso *et al.*, 2013b). Además hemos descubierto diversas funciones meióticas para otras modificaciones de histonas (H3K56ac y H4K16ac) y para la variante H2A.Z. Por otro lado, hemos dilucidado el papel del complejo cromosómico Smc5/6 en meiosis (Farmer *et al.*, 2011), el reclutamiento a la cromatina de Ddc2/ATRIP para señalizar roturas meióticas en el DNA (Refolio *et al.*, 2011) y los mecanismos de bloqueo de la progresión del ciclo celular meiótico en respuesta a dichas alteraciones (Acosta *et al.*, 2011).

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.



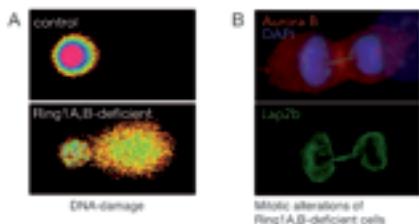
Las proteínas del grupo Polycomb (PcG) son reguladores epigenéticos esenciales del desarrollo y homeostasis celulares. Las proteínas PcG actúan como represores transcripcionales de genes relevantes en las transiciones de identidad celular en programas de diferenciación, así como de genes que controlan el ciclo celular. Así se entiende que alteraciones del sistema Polycomb se encuentren asociadas a eventos de transformación oncogénica.

Las funciones del sistema Polycomb dependen de su actividad reguladora de cromatina. Por ejemplo, la modificación de la histona H2A dependiente de Ring1A y Ring1B, que asociados a otros productos PcG forman una variedad de complejos represores Polycomb de tipo I (PRC1). Nuestro

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas 3

Comunicaciones en congresos internacionales 3



estudio de la función de complejos con Ring1A y Ring1B ha usado modelos genéticos de pérdida de función en animales (ratones) y celulares. Los principales resultados consisten en:

- Identificación en células pluripotentes embrionarias (ES) de una función represora de retrovirus endógenos y genes específicos de línea germinal que depende de RYBP, un producto PcG que se asocia a Ring1A y Ring1B, de posible relevancia en los procesos de reprogramación genómica que tienen lugar en estadios de preimplantación embrionaria.
- Identificación de una actividad de Ring1A y Ring1B de protección de integridad celular de células proliferantes mediante el control de progresión en el ciclo celular, independiente de funciones transcripcionales. Esta función, asociada a la respuesta de daño a DNA durante replicación puede ser responsable, al menos en parte, de la aplasia medular observada en ratones deficientes en Ring1A y Ring1B.

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 la realización de este proyecto se han desarrollado distintos tipos de nanopartículas de oro y de sílice y se ha explorado su posible aplicación como materiales antitumorales. En concreto, se ha estudiado su empleo en protocolos de fototerapia inducida mediante la aplicación de un láser que emite en el infrarrojo cercano (NIR) que, en combinación con una aproximación de terapia génica que refina el procedimiento, persigue evitar la destrucción de tejidos adyacentes sanos reforzando 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 la liofilización para poder seguir 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 los cultivos celulares mediante hipertermia fotoinducida por láser NIR; y

combinación con una aproximación de terapia génica que refina el procedimiento, persigue evitar la destrucción de tejidos adyacentes sanos reforzando 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 la liofilización para poder seguir 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 los cultivos celulares mediante hipertermia fotoinducida por láser NIR; y

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas 8

Comunicaciones en congresos internacionales 6

vi) explorar la capacidad de las nanopartículas para activar un gen testigo controlado por un promotor del gen humano hsp70, tras la aplicación de un láser NIR que incrementa de forma localizada la temperatura del cultivo; finalmente vii) diseminar los resultados con el objeto de difundir la investigación, ampliar el conocimiento, interactuar con otros grupos del área, y ampliar la investigación iniciada. Se han cumplido todos los objetivos del proyecto. Además se ha demostrado el efecto sinérgico de la fototerapia junto con el uso de un transgen citotóxico (GALV-FMG) controlado por el promotor HSP70B.



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

Investigadora Principal: Marta Ferrer Puga

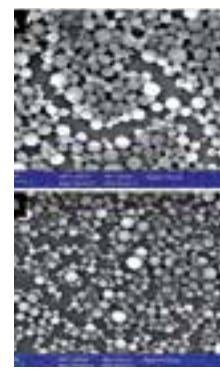
Centro de Investigación: Clínica Universidad de Navarra. Universidad de Navarra.



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.

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 formulaciones 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



PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	6
Comunicaciones en congresos nacionales	5
Comunicaciones en congresos internacionales	8

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 cacahuate 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.

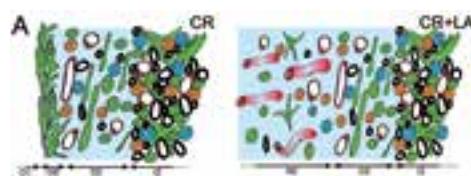


El daño en el sistema nervioso central de los mamíferos puede causar minusvalías irreparables debido a la limitada capacidad de autorregeneración del tejido neural. Las terapias celulares con técnicas de ingeniería tisular son un campo de investigación emergente en el tratamiento de las degeneraciones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



PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

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. Mediante sistema de resonancia magnética funcional (fMRI), se analiza la recuperación funcional del tejido nervioso tras aplicación de biomateriales en daño cerebral local.

Nuevos materiales nanoestructurados multifuncionales para aplicaciones biomédicas

Investigador Principal: Pablo Taboada Antelo

Centro de Investigación: Facultad de Física. Universidad de Santiago de Compostela.



La mayoría de los sistemas químicos y radiológicos empleados en la detección y tratamiento del cáncer, incluso los basados en nanopartículas, no aprovechan las anomalías fisiológicas de las células cancerosas y causan efectos colaterales adversos que limitan su eficacia. Además, las etapas de diagnóstico y terapia se realizan independientemente, lo que implica retrasos en la aplicación del tratamiento y el consiguiente riesgo para la salud del paciente. Por ello, en este proyecto se ha propuesto el desarrollo de nanoplataformas teragnósticas multifuncionales inyectables por vía parenteral que puedan ser empleadas simultáneamente en terapia anticancerígena combinando: a) la capacidad de diagnóstico a través de imágenes de resonancia magnética y/u óptica; b) la capacidad terapéutica mediante la combinación de las terapias químicas, fototérmica, magnetotérmica, y/o fotosensibilizadora.

En el presente proyecto se desarrollaron y analizaron varias nanoplataformas multifuncionales para su empleo como agentes multiterapéuticos o teragnósticos (teragnosis = terapia + diagnóstico). Por ejemplo, uno de los sistemas desarrollados se basa 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 de absorción de energía en el infrarrojo cercano y, por tanto, en poder generar calor de forma localizada (fototerapia). Estas nanocápsulas se functionalizan en su superficie con un ligando específico que se une a los

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas 22

Comunicaciones en congresos internacionales 25

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 complementa la acción terapéutica del compuesto farmacológico. De esta manera, se contó 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.

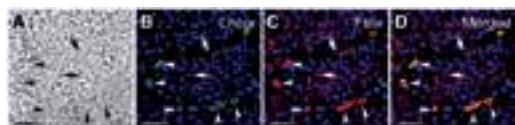


El objetivo del proyecto ha sido la obtención de nueva información acerca de la función biológica de las gonadotropinas, hormona estimulante del folículo (FSH) y hormona luteinizante (LH), durante la espermatogénesis del lenguado senegalés (*Solea senegalensis*), especie de pez plano de gran interés comercial en el sur de Europa y Asia. Con ello se pretende contribuir al desarrollo de nuevos métodos para el control de la diferenciación y maduración sexual de esta especie en acuicultura. Dos de los logros del proyecto han sido la producción de FSH y LH recombinantes de cadena única de lenguado (rFSH y rLH) en una línea celular de mamífero, y el desarrollo de un ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), específico para la detección de FSH. La rFSH y rLH que se han producido son biológicamente funcionales tanto *in vitro* como *in vivo* a través de la activación específica de sus correspondientes receptores en el testículo, aunque el receptor de FSH de lenguado responde también a la LH como ocurre en otros teleósteos. Mediante la producción de anticuerpos específicos contra estos receptores se ha demostrado que la capacidad esteroideogénica de la FSH en el testículo de lenguado se debe a la activación de receptores de FSH en las células de Leydig, un mecanismo que solo existe en algunos peces. Los estudios de expresión de 22 genes potencialmente implicados en la función de las células de Sertoli, la esteroidogénesis, y la diferenciación de las células germinales, en respuesta a la rFSH y rLH, sugieren que en el lenguado

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

la FSH posiblemente mantiene la espermatogénesis, mientras que la LH podría ser más preponderante en la etapa de espermación (producción de semen). Finalmente, el avance más notable del proyecto ha sido el descubrimiento, por primera vez en vertebrados, de la presencia del receptor de LH en las células germinales del lenguado y otros teleósteos.



En el lenguado, se ha demostrado que el receptor de LH de las espermátidas controla directamente la diferenciación de estas células en espermatozoides, lo cual revela la existencia de un nuevo mecanismo endocrino para el control de la espermatogénesis en peces. Los métodos desarrollados en este proyecto permitirán evaluar y tratar posibles disfunciones endocrinas de animales en cultivo con el fin optimizar la producción de gametos masculinos, tanto para la reproducción natural como para la fecundación *in vitro*. Asimismo, el hallazgo del receptor de LH en las espermátidas puede ayudar a diseñar mejores métodos para el control de la reproducción de machos de lenguado en cautividad, y abre nuevas posibilidades de preservación a largo plazo de células germinales de peces para la conservación de la biodiversidad y acuicultura.

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.



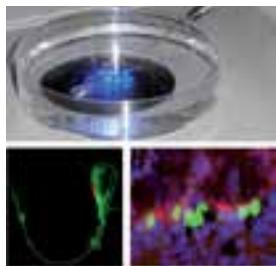
La creación de bancos de germoplasma es una herramienta de inestimable valor para la preservación de la diversidad genética, con fines de conservación, y para la industria de la piscicultura. En teleósteos, la fuente celular utilizada para estos fines han sido tradicionalmente los espermatozoides. En este proyecto se han planteado

tres objetivos dirigidos a mejorar la creación de bancos de germoplasma en teleósteos y los tres han tenido un grado de consecución del cien por cien. Se han utilizado dos especies de teleósteos: dorada (como especie de gran interés comercial) y pez cebra (como especie modelo). En esta última especie, se ha propuesto ensayar la criopreservación de células primordiales germinales como fuente celular alternativa para la creación de bancos de germoplasma, puesto que su criopreservación garantizaría el mantenimiento tanto del genoma materno como paterno.

El primer objetivo de este proyecto perseguía encontrar marcadores que permitieran realizar un diagnóstico molecular de la calidad espermática de los reproductores. Se han encontrado 7 transcritos que en células testiculares de pez cebra presentan una expresión diferencial en buenos y

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	7
Comunicaciones en congresos nacionales	4
Comunicaciones en congresos internacionales	12



malos reproductores y 3 transcriptos presentes diferencialmente en espermatozoides de reproductores de dorada con alta y baja motilidad (valorada con el método CASA). Es altamente probable que estos marcadores encontrados tengan un elevado valor en las técnicas reproductivas y en la preselección de muestras destinadas a criopreservación.

De hecho, tener disponibles dichos marcadores ha permitido realizar un estudio sobre el efecto de la alimentación con probióticos sobre la calidad seminal, observando que dichos suplementos incrementan la expresión de algunos de estos genes en células testiculares.

El segundo objetivo planteaba la utilización de la PCR a tiempo real (qPCR) para la cuantificación del número de lesiones producidas por la criopreservación en genes concretos, especialmente en aquellos genes clave en el desarrollo embrionario temprano. Este objetivo se ha logrado con éxito tanto en espermatozoides de dorada como en PGCs de pez cerebro, demostrando que esta técnica es altamente sensible y logra cuantificar las lesiones en determinados genes y/o secuencias del genoma tanto mitocondrial como nuclear tras la criopreservación, incluso en aquellos protocolos que no producen fragmentación del DNA (valorado por *comet assay*) ni acortamiento de telómeros (qPCR). Esta mayor sensibilidad de la técnica permite discriminar entre protocolos de criopreservación indiferenciables por cualquiera de las otras técnicas.

El tercer y último objetivo perseguía analizar la metilación de promotores en genes específicos antes y después de la criopreservación. Este estudio ha permitido concluir que la criopreservación induce hipermetilación en algunos de los promotores génicos estudiados y una disminución, casi generalizada de los transcriptos celulares (tanto en PGCs como en células transcripcionalmente inactivas como son los espermatozoides). Este hecho demuestra que la disminución de algunos de los mRNAs no puede ser explicada desde un punto de vista epigenético. Los resultados respaldan la hipótesis de que el proceso de criopreservación (y no la simple incubación en los agentes crioprotectores) pueden hacer los mRNA más susceptibles a la degradación mediante la desestabilización de las uniones mRNA/proteína. Este hecho es especialmente relevante en espermatozoides (células transcripcionalmente inactivas), cuyos mRNA son remanentes de la espermatogénesis y se ha demostrado que en muchas especies juegan un papel clave en la fecundación y desarrollo embrionario temprano, y por tanto han de ser preservados de 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.

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 100 nm 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 y además son muy efectivos estimulando la respuesta pro-inflamatoria y anti-viral *in vitro* e *in vivo* en trucha y larvas de pez cebra.

El siguiente paso fue el estudio de la biodistribución de los NLs *in vivo* en pez cebra y trucha, para lo cual se administró la solución de NLs marcados y se observó que el bazo, el hígado y el riñóncefálico (equivalente de médula ósea) eran los tejidos diana tanto en pez cebra como en trucha. En concreto, en el caso de la trucha se ha demostrado que son los macrófagos residentes en bazo y riñóncefálico las células diana de los NLs. Por último, se ha probado la eficacia protectora del sistema que se propone utilizando un modelo de infección por *Pseudomonas aeruginosa* en pez cebra. Se ha observado que los animales tratados durante una semana con una única dosis de NL-LPS-PolyI:C tienen supervivencias unas 45% mayores frente a una infección letal (LD50) por *P. aeruginosa*.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

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 cada vez más variedades de plantas que produzcan mayores rendimientos por unidad de superficie y planta que favorezcan la recolección automatizada. Para ello es fundamental una optimización de la arquitectura de las plantas para que su crecimiento y aprovechamiento del espacio y los recursos (luz, nutrientes) sea óptimo. Los patrones de ramificación determinan la producción de flores y frutos, la distribución de fotoasimilados y el sombreado de las plantas vecinas. En muchas especies es de gran interés identificar plantas con menos ramas (variedades *monostem*) para favorecer el aporte de nutrientes al eje de crecimiento que desarrolla los frutos, facilitar la recolección mecanizada y reducir el coste de la poda manual. En otras especies, por el contrario, el aumento de la ramificación puede tener interés productivo ya que un mayor número de ejes de crecimiento supondría un mayor número de hojas, flores y frutos.

En este proyecto se ha avanzado en el desarrollo de herramientas genéticas no transgénicas para mejorar la arquitectura de especies de interés agronómico, concretamente *Solanum tuberosum* y *Solanum lycopersicum*. Se ha identificado, mediante escrutinio de colecciones TILLING, una serie de mutantes puntuales en los genes *SIBRC1a* y *SIBRC1b* de tomate, algunos de los cuales son mutantes nulos y pueden ser de gran interés para modificar la arquitectura de las plantas de tomate. Asimismo, se ha demostrado que líneas de introgresión que contienen el gen *SpBRC1a* de *Solanum pennelli* en el tomate cultivado muestran una acusada reducción de la ramificación basal.

Por último, una mutagénesis dirigida combinada con análisis fenotípico en *Arabidopsis thaliana* ha permitido identificar aminoácidos cuyas mutaciones puntuales probablemente causarían ganancias de función de *BRC1a* y *BRC1b*, y consecuentemente provocarían en las líneas



PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

portadoras una fuerte reducción del número de tallos laterales. Tanto las líneas de introgresión como los mutantes puntuales se podrían utilizar directamente en mejora genética de la arquitectura de líneas de producción.

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.



Los alimentos funcionales pueden contribuir al tratamiento de enfermedades gastrointestinales. Entre ellos, probióticos como los fructooligosacáridos (FOS) o el Active Hexose Correlated Compound (AHCC), un suplemento nutricional enriquecido en oligosacáridos, o productos derivados de la leche como el glicomacropéptido bovino o flavonoides como la rutina poseen propiedades potencialmente beneficiosas para la salud.

Sin embargo, es necesario dotar de una base molecular sólida el uso de este tipo de compuestos. En este proyecto se ha tratado de establecer la eficacia de algunos de ellos en modelos preclínicos de trastornos como la enfermedad inflamatoria intestinal o el síndrome de intestino irritable. Para ello, se ha utilizado un modelo especialmente representativo de enfermedad inflamatoria, concretamente el de colitis crónica por transferencia linfocitaria. Se ha conseguido establecer la eficacia de FOS en dicho modelo.

Se han conseguido asimismo resultados positivos, aunque pendientes de confirmación o mayor estudio, con el glicomacropéptido bovino, el flavonóide rutina o el AHCC. Además, se ha avanzado en el conocimiento del mecanismo responsable del efecto antiinflamatorio de la rutina, un flavonóide ampliamente representado en la dieta humana normal, el cual parece estar relacionado con la modulación de los linfocitos T, concretamente mediante la liberación de isorhamnetina por el epitelio y otras acciones.

Por otra parte, en el contexto del proyecto se han estudiado los efectos directos, no mediados por bacterias, de los prebióticos, tanto *in vitro* como *in vivo*, poniéndose de manifiesto su carácter agonista sobre TLR4 y la estimulación subsiguiente de la producción de citoquinas, potenciando la defensa inmunológica intestinal.



PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	5
Comunicaciones en congresos nacionales	12
Comunicaciones en congresos internacionales	20

• 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.



El proyecto tiene como objetivo analizar la implicación de la vía del ácido retinoico en la regeneración de las células ciliadas del oído interno. Las células ciliadas son las responsables de la mecanotransducción de los estímulos auditivos y, debido a su falta de regeneración en mamíferos, su pérdida es la causa de la mayoría de la pérdida progresiva neurosensorial. Sin embargo, en vertebrados no mamíferos, las células ciliadas pueden regenerarse a partir de las células de soporte. Hemos identificado la vía del ácido retinoico como elemento fundamental para la regeneración de células ciliadas en pez cebra mediante experimentos de bloqueo de esta vía. Asimismo, se ha observado que en condiciones de regeneración los niveles de ácido retinoico en el oído se incrementan debido a la activación del enzima de degradación del ácido retinoico (Cyp26b1) mientras que en la línea lateral se induce el enzima de síntesis del ácido retinoico aldh1a3. Durante este año hemos puesto a punto la metodología para seleccionar específicamente por FAC *sorting* las células de soporte en las distintas condiciones (condiciones sin regeneración con ácido retinoico, condiciones sin regeneración sin ácido retinoico, condiciones de regeneración con ácido retinoico, condiciones de regeneración sin ácido retinoico). Hemos generado una línea transgénica que sobreexpresa la proteína dominante negativa del receptor del ácido retinoico acoplada a mCherry para poderla expresar en otra línea transgénica que expresa GFP en las células de soporte.

Finalmente, hemos estado revisando la interacción de la vía del ácido retinoico con la vía del FGF en varios sistemas del desarrollo para poder establecer mecanismos comunes de interacción.



PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

Terapia celular para el síndrome de West

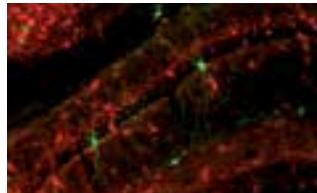
Investigador Principal: Manuel Álvarez Dolado

Centro de Investigación: CABIMER. CSIC. Sevilla.



El Síndrome de West (SW) es una encefalopatía epiléptica infantil caracterizada por espasmos recurrentes, retraso psicomotor progresivo y un EEG anómalo denominado hipsarritmia. Se debe principalmente a mutaciones en el gen ARX, lo que provoca una fuerte reducción en el número de interneuronas en diferentes áreas cerebrales.

Los niños con SW son, en su mayoría, refractarios al tratamiento con fármacos anticonvulsivantes, por lo que es necesaria una alternativa terapéutica. La Terapia Celular mediante progenitores neurales fetales derivados de la eminencia ganglionar medial (MGE), los cuales se diferencian hacia interneuronas GABAérgicas, podría ser esta alternativa. Para comprobarlo estamos realizando una serie de trasplantes en un modelo de ratón que porta la mutación (GCG)₇, las más frecuentes entre los pacientes de SW. Los resultados hasta la fecha indican que el trasplante promueve una reducción significativa en la frecuencia de los espasmos y en su duración. El análisis del espectro de ondas de los EEG también indica una normalización de la ritmogénesis cerebral en estos animales gracias al trasplante. Lo que va acompañado de una reducción en los comportamientos hiperactivos y de ansiedad, evaluados en pruebas de comportamiento de campo abierto y laberinto elevado en cruz. El análisis histológico demostró una supervivencia superior al 15% de las células derivadas del trasplante, las cuales se diferenciaron de forma correcta a las diferentes subpoblaciones de interneuronas. Ello permitió una reposición parcial en el número de interneuronas positivas para parvalbumina en el estriado, de somatostatina en el hipocampo y de NP-Y en el cortex, hipocampo y estriado, lo que puede estar en la base de estos efectos beneficiosos observados a nivel de comportamiento y EEG. Debemos seguir realizando pruebas adicionales, pero los datos indican que este tipo de aproximación terapéutica puede ser válida para su aplicación a medio plazo en la clínica como tratamiento del SW.



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: Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria-Universidad de Cantabria. Santander.

Nuestro proyecto propone el uso de células troncales embrionarias de pollo (cESC) para estudiar los mecanismos que restringen su potencia-

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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



lidad particularmente entre el linaje somático y germinal y entre el linaje mesodérmico y endodérmico. También propone el uso del modelo experimental de extremidades recombinantes para examinar la capacidad morfogenética de las células troncales mesenquimales (cMSC). Nuestro objetivo es comprobar si cESC genera-

das a partir de blastodermos previos al estadio X (momento de la puesta del huevo) mantienen la capacidad de generar la línea germinal, capacidad que no manifiestan las líneas generadas a partir del estadio X. En el caso de que las cESC generadas a partir de blastodermos más jóvenes mantengan esta capacidad realizaremos un estudio comparativo del transcriptoma de los dos tipos de cESC con la finalidad de identificar genes candidatos de controlar la diferenciación de la línea germinal. Los resultados se validarán mediante ISH y experimentos de transfección.

Como paso previo para desarrollar nuestros objetivos proponemos generar estas líneas de cESC a partir de embriones de pollo transgénicos que expresan GFP ubicuamente (disponibles en nuestro laboratorio) lo que nos permitirá visualizarlas *in vivo* y supondrá una herramienta muy útil para este tipo de estudios. Hasta la fecha hemos establecido una línea de cESC, derivada de embriones silvestres de estadio X, llamada RS4. Estamos intentando derivar líneas de cESC a partir de embriones GFP procedentes de la colonia de pollos transgénicos que establecimos en las primeras fases de nuestro proyecto. Todavía no hemos conseguido líneas que sobrevivan a más de 5 pasos. En la actualidad estamos evaluando diferentes métodos para subsanar este problema.



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 principal de este estudio es determinar los posibles efectos neuroprotectores de los plexos coroideos en la enfermedad de Alzheimer

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados
en Revistas

mediante el implante de células epiteliales de plexos coroideos en un modelo murino de Alzheimer.

Los principales objetivos de este proyecto son:

1. Determinar el potencial neuroprotector de los plexos coroideos tras su implante intracerebral en un modelo animal de amiloidosis. En este último año se han finalizado los estudios correspondientes a este objetivo.
2. Establecer un cultivo primario de células epiteliales de plexos coroideos humanos: está en fase de desarrollo. Con la ayuda del doctor Alberto Rábano se han realizado varias aproximaciones con tejido de plexos coroideos extraído de autopsias del Banco de Tejidos de la Fundación CIEN. Hasta el momento se han utilizado plexos coroideos procedentes de enfermos de Alzheimer. Una vez extraídos los plexos coroideos se procedió a su disagregación enzimática y mecánica adaptando el protocolo descrito anteriormente (Carro *et al*, 2002). Se comprobó la viabilidad del cultivo y su caracterización mediante marcadores específicos de células epiteliales de plexos coroideos (Cytokeratin).

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.



El objetivo final de nuestro estudio reside en la detección de las alteraciones específicas del sistema nervioso que son consecuencia de los desbalances genéticos de la región 7q11.23. La identificación de estos biomarcadores (morfológicos o moleculares) será clave para proponer dianas terapéuticas sobre las que poder testar acciones farmacológicas. Nuestra aproximación de estudio en modelos celulares humanos *in vitro* nos garantiza poder testar la eficacia de estos fármacos sobre el órgano directamente afectado en estas patologías del desarrollo, que son a fecha de hoy enfermedades sin tratamiento específico. Los objetivos específicos para esta segunda etapa del proyecto, iniciado en junio de 2012, se centraban en la caracterización de los modelos basados en células pluripotenciales inducidas (iPSC) de los reordenamientos genómicos recíprocos de la región 7q11.23 responsables de dos enfermedades del neurodesarrollo (Síndrome de Williams y Trastorno del Espectro Autista por microduplicación 7q11.23). En la primera etapa del proyecto logramos generar con éxito la reprogramación celular de los fibroblastos de 4 pacientes seleccionados para modelar los efectos de la microdeleción/microduplicación recíproca en el cual estamos interesados. Para caracterizar estos modelos generados utilizamos marcadores moleculares (cariotipo molecular con microarray), marcadores celulares

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Comunicaciones en congresos internacionales

1

(estudios de immunohistiquímica) y marcadores funcionales (estudios de expresión por qRT-PCR) para garantizar que los modelos generados presentasen las características de pluripotencialidad y a su vez mantuvieran sus características genómicas íntegras. Estamos actualmente evaluando las capacidades espontáneas de diferenciación de estas líneas celulares para investigar si presentan ya en estas etapas iniciales algún tipo de desajuste. A su vez estamos también diferenciando estas líneas hacia tipos neuronales, estudiando concretamente los estadios iniciales de diferenciación neural (*Neural Progenitor Cells*) y la derivación a células dopaminérgicas. De todos estos pasos y estadios estamos recolectando material (RNA) para poder efectuar durante este próximo periodo los estudios de caracterización funcional (de expresión) de ambos modelos de enfermedad.

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.



Uno de los retos críticos de las tecnologías de medicina regenerativa es su transformación desde técnicas de laboratorio a plataformas útiles para el desarrollo de medicinas a nivel clínico. En el presente proyecto abordamos el diseño de medicinas con mayor potencial de traslación, basadas en biomateriales y nanotecnología, y

aplicamos este tipo de abordajes a la regeneración de tejidos y órganos. Por el momento, hemos desarrollado dos tipos de tecnologías con posible aplicación en este campo: Una primera son soportes poliméricos para el crecimiento celular en 3 dimensiones con capacidad para liberar controladamente proteínas morfogénicas. En un estudio de cultivo de células mesenquimales humanas con los soportes cargados con los morfógenos TGFb3 y BMP-7 hemos conseguido inducir la formación de cartílago en ausencia de otros factores inductores externos. Varios indicadores de calidad del cartílago obtenido parecen superiores a los obtenidos por protocolos estándar.

Una segunda tecnología en desarrollo son nanovehículos lípido-polímero capaces de mejorar la transferencia génica. Por el momento, hemos aplicado estos dispositivos para transformar, a través de la transferencia de microARN, células generadoras de tolerancia tumoral en células inmunes plenamente diferenciadas (antitumorales). En este momento



PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Comunicaciones en congresos internacionales

1

estamos estudiando el acoplamiento de los vehículos de terapia génica desarrollados para su uso con ARN mensajero. Estudios preliminares realizados con agentes de transfección comerciales avalan la posibilidad de modificar de forma temporal la expresión génica en el 70-80% de las poblaciones de células madre estudiadas. Dada esta elevada capacidad de modular la transferencia génica, creemos que esta tecnología puede ser muy prometedora para la regeneración de cartílago.

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 “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). Se generarán y caracterizarán unos “ratones reprogramables” en los que la administración de un compuesto induce un interruptor genético en todas las células del modelo animal, y expresan los denominados cuatro factores de la reprogramación nuclear (4F). Esta herramienta permitirá 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 útiles para futuras terapias regenerativas. Realizaremos además una serie de estudios mecanísticos sobre la relación entre el supresor tumoral p27 y el gen de pluripotencia Sox2. Este proyecto incidirá en la comprensión de la relación entre cáncer y pluripotencialidad, y permitirá entender el funcionamiento de la regeneración celular *in vivo*. Los resultados obtenidos hasta la fecha son:

Subproyecto 1: La inducción transitoria de los 4F en nuestros ratones reprogramables resulta en una rápida desdiferenciación en múltiples tejidos. La desdiferenciación tiene lugar en magnitudes variables, e incluye la pérdida de la expresión de queratina y la adquisición de la expresión de NANOG, un marcador de pluripotencia indicativo de reprogramación. La reprogramación *in vivo* en estos ratones alcanza un estado de pluripotencia que es más primitivo que el que se logra *in vitro*. Estos hallazgos se publicaron en la revista *Nature* y fueron considerados “Descubrimiento del año (2013) en el campo de las células madre” por la revista *Nature Medicine*.

Subproyecto 2: Hemos descubierto una conexión mecanística sin precedentes y de relevancia para el cáncer entre el supresor tumoral p27 y el factor de transcripción Sox2: p27 se une al principal *enhancer* que controla la expresión del gen Sox2. Demostramos que p27 contribuye a la represión transcripcional de Sox2. Hemos caracterizado a p27 como

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	2
Comunicaciones en congresos nacionales	4
Comunicaciones en congresos internacionales	8

un nuevo regulador transcripcional del gen *Sox2* junto con un complejo represivo formado por p130, E2F4 y SIN3A.

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.



El objetivo principal del estudio es determinar el papel de la regulación de la proteína motora miosina no muscular de clase II y sus isoformas en la diferenciación y migración de células madre mesenquimales (hMSC) en respuesta a estímulos mecánicos.

Se han puesto a punto métodos de microscopía cuantitativa de alta resolución para determinar la generación de fuerzas mecánicas por parte de las hMSC sobre materiales de distintas propiedades mecánicas, particularmente rigidez. Estos resultados han permitido determinar que, en hMSC, las dos isoformas principales de la NMII cooperan de forma jerárquica para que las células generen fuerza migratoria de tracción. El descubrimiento más destacado es que, aunque ambas isoformas producen fuerza en respuesta a la rigidez del entorno celular, la actividad contráctil de la isoforma predominante, NMII-A, no es necesaria para la generación de fuerza, que, sin embargo, sí requiere el entrecruzamiento del citoesqueleto celular y la transmisión de la fuerza generada por la otra isoforma, NMII-B.

También se han desarrollado modelos de diferenciación *in vitro* en los que se ha conseguido diferenciar células madre mesenquimales a pre-adipocitos y a osteoblastos usando *kits* comerciales. Estamos en proceso de analizar la signatura de expresión de proteínas reguladoras de NMII así como de las isoformas usando técnicas de qRT-PCR y Western blot durante esta diferenciación. También se está intentando reproducir las observaciones originales de Engler y cols., en las que se indujo la diferenciación de hMSC a osteoblastos usando microentornos de gran rigidez. Finalmente, se ha iniciado un ambicioso nuevo aspecto del estudio en el que se ha determinado preliminarmente que el contacto entre hMSC y células dendríticas (presentadoras de antígeno) inhibe la activación de estas últimas, mientras que el contacto con adipocitos generados a partir de las mismas hMSC no produce esta inhibición. En este sentido se procederá a identificar el/los factores de membrana o mediadores solubles implicados en este efecto, que tiene gran importancia para la aplicación teórica de células madre mesenquimales en terapia humana.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas 5

Comunicaciones en congresos internacionales 1

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 tanto en el entorno personal, familiar y laboral de quien la padece. En las últimas 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, en la mayoría de los casos, ser permanentes e irreversibles. El objetivo de este Proyecto es valorar la efectividad de la administración subaracnoidea de células madre mesenquimales alogénicas criopreservadas en un modelo experimental de paraplejia 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 paraplejia completa e irreversible. Tres meses después de la lesión (paraplejia completa en situación crónica), los animales recibirán en espacio subaracnideo una infusión de células madre alogénicas que previamente habrán sido criopreservadas. Después de un periodo de evolución de seis meses tras el trasplante todos los animales serán valorados desde un punto de vista funcional y además se realizarán estudios histológicos que nos permitirán valorar la distribución e integración de las células transplantadas en la médula espinal lesionada.

Los objetivos que nos planteamos alcanzar en el presente proyecto han sido los siguientes:

1.- Estudiar la distribución, colonización y transdiferenciación local *in vivo* de células madre estromales de médula ósea, alogénicas y previamente criopreservadas, en un modelo de paraplejia completa en cerdos adultos *minipig* tras su infusión subaracnoidea.

2.- Estudiar la posible recuperación funcional (sensitiva y motora) obte-

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados
en Revistas

nida con este tipo de terapia celular para el tratamiento de la paraplejía traumática, en lesiones medulares traumáticas crónicamente establecidas. Durante el primer año de desarrollo del proyecto y siguiendo el plan de trabajo establecido pudimos llegar a las siguientes conclusiones:

-La administración intratecal de células madre criopreservadas en la zona perilesional de animales con una lesión medular completa y crónicamente establecida parece ser útil para restablecer, al menos en parte, las funciones motoras y sensitivas perdidas.

- La administración de células madre criopreservadas y suspendidas en plasma autólogo por vía intratecal no presenta ningún efecto adverso para los animales, ni en lo que respecta a toxicidad ni a tumorogénesis.

- Las células madre mesenquimales inyectadas en el espacio subaracnoidal de animales parapléjicos sobre la zona perilesional son capaces de sobrevivir y proliferar.

- Las células madre mesenquimales en el espacio subaracnoidal cercano a la zona de lesión medular son capaces de migrar e invadir el parénquima de la médula espinal pudiendo ser identificadas en la sustancia blanca que delimita la cavidad centromedular.

A lo largo de este segundo año, y según lo establecido en el cronograma de trabajo, se han realizado las cirugías restantes de los animales del Grupo 1, con administración perilesional y parte de las cirugías de los animales del Grupo 2, que han recibido la administración de células madre a nivel lumbar. En estos momentos todos los animales están evolucionando y son sometidos diariamente a rehabilitación. Semanalmente se someten a valoración funcional de su estado sensitivo y motor pero es pronto para poder establecer resultados al respecto.

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.



Los objetivos para el 2013 han sido fundamentalmente: síntesis de componentes del nano-inyector y diseño de estrategias sintéticas adecuadas para su ensamblaje. Para esto se han desarrollado bio-recubrimientos sobre las nanoestructuras con el fin de evitar su agregación en medios biológicos y optimizar la internalización celular.

En cuanto a los resultados, las nanopartículas sintetizadas apuntan a ser un novedoso soporte debido a su tamaño manométrico y la posibilidad de ser manipuladas por un gradiente de campo magnético externo. Un recubrimiento exterior de nanotubos otorga una mayor área superficial fácilmente modificable.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas 4

Comunicaciones en congresos internacionales 6

La funcionalización de estas nanopartículas se ha estudiado en diferentes vías: **Funcionalización con enzimas:** en dicho estudio se ha podido observar el mantenimiento de la actividad enzimática incluso tras sucesivos ciclos puesto que no se produce su desorción. La inmovilización de enzimas empleando nanoestructuras magnéticas y nanotubos, proporciona una gran área superficial y una baja resistencia a la transferencia de masa así como una disminución del *fouling*. Los resultados obtenidos posibilitan el diseño de un reactor enzimático de fácil manejo y control adaptado a la aplicación de la enzima inmovilizada, posibilidad del reciclo del catalizador, purificación de productos y prevención del crecimiento microbial. **Funcionalización con molécula marcada (dye):** el proceso tanto de anclaje como de liberación de la molécula marcada se ha seguido mediante espectrometría de fluorescencia. En dicho estudio se ha podido observar que los nanotubos pueden actuar como aceptores y *quenchear* o apagar la fluorescencia de un sistema con un grupo fluoróforo. Esta fluorescencia se puede ver perfectamente cuando el enlace di-sulfuro se ha roto por acción de un medio reductor, simulando el medio que se encuentra en las membranas citoplasmáticas. **Bio-funcionalización de nanoestructuras:** las nanopartículas Au@proteína han presentado una alta estabilidad coloidal (tanto en disolución tampón fisiológica como en medios de cultivo celular), estabilidad en fluidos biológicos (citosol, EDC e incluso sangre) y baja toxicidad *in vitro* (incluso a elevadas concentraciones de nanopartículas). En las nanopartículas marcadas con dye, la liberación de este solo tiene lugar tras la digestión enzimática de la capa de proteínas que recubre las nanopartículas.

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

Investigador Principal: Francisco Montilla Jiménez

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



Se ha realizado un estudio completo de la actividad electrocatalítica de matrices de sílice sobre electrodos de carbono vitro. Se han estudiado diferentes sondas redox con el fin de analizar la reactividad de los sitios específicos de electrodos modificados. La presencia de sílice en la superficie del electrodo modula la cinética de transferencia electrónica de la mayoría de las reacciones estudiadas (dopamina, ácido ascórbico, epinefrina, ácido úrico). Se observa que existe un fuerte efecto de la carga de la superficie de la sílice en la respuesta electroquímica de las diversas sondas.

En el estudio de matrices de sílice impresas (MIP) se compara su respuesta con matrices no impresas (NIP). Se utilizó dopamina como molécula molde. Las condiciones de electrodepósito fueron potencióstáticas. Se

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

estudiaron diferentes relaciones de concentración entre ácido ascórbico (interferente, AA) y dopamina (DA).

Se observa una porosidad mayor en las capas MIP sin que se note un efecto por la densidad de corriente empleada. Esto nos indica que las capas MIP tienen una mayor tortuosidad para el acceso de especies desde la disolución. Se estudiaron distintas cantidades de NIP y MIP electrodepositadas, modificando el valor de la carga de depósito. Se observan diferencias en el comportamiento de MIP, por lo tanto, la concentración de molécula molde, en este caso DA, es el factor crítico para conseguir una buena selectividad. Se han comenzado a optimizar un método similar para realizar la detección selectiva de distintos neurotransmisores: dopamina, epinefrina y norepinefrina empleando la técnica de impresión molecular sobre matrices de sílice modificadas orgánicamente y usando electrodos serigrafiados comerciales.

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.

El proyecto ha avanzado hasta una etapa en que se ha conseguido un recubrimiento antiadherente sobre titanio de polímero PEO-PEG, obtenido mediante dos técnicas: deposición y polimerización por plasma a baja temperatura y deposición en solución partiendo de un precursor soluble. Se han caracterizado los recubrimientos obtenidos, que han mostrado dotar al titanio de una notable capacidad antiadherente, tanto frente a proteínas como frente a bacterias presentes en la flora bucal. También se ha iniciado el estudio de la deposición biomimética de apatita sobre titanio con la adición de iones calcio y magnesio para la mejora de la deposición y de la respuesta osteoblástica.

En la siguiente fase del proyecto se prevé funcionalizar con moléculas antibacterianas y específicas de adhesión celular la capa de PEO-PEG

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

creada sobre el titanio, y se evaluará la mejor vía para obtener una deposición biomimética de apatita sobre el titanio.

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.



El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica, autoinmune que afecta primordialmente a mujeres en edad reproductiva y considerada prototipo de las enfermedades autoinmunes sistémicas. Afecta de manera generalizada varios órganos, llegando a causar la muerte. El LES tiene un componente genético importante. Estudios del genoma completo han identificado cerca de 50 genes de susceptibilidad al LES, pero su contribución a la susceptibilidad de la enfermedad no sobrepasa el 20%. De ahí que la búsqueda de mutaciones raras en familias donde el aporte genético a la enfermedad es importante tenga mayor relevancia.

Los objetivos del proyecto son:

1. Realizar secuenciación del exoma completo en miembros de familias multicaso de origen Europeo.
2. Identificar las anomalías funcionales que mutaciones raras causan en los genes donde residen.

Resultados:

Mutación en el gen BLK (ala71thr): Hemos descubierto una mutación en el gen BLK. La mutación se localiza en un dominio SH3 de la proteína. Hemos determinado que la mutación no altera el tráfico intracelular ni la estabilidad del RNAm, pero acelera la degradación de la proteína de BLK. Una nueva mutación en BANK1: Hemos identificado una mutación rara en el gen *BANK1* que se localiza en el exón 2 (Kozyrev, *et al*, Nat Genet, 2008). Dicha mutación es un cambio de triptófano a cisteina (W40C). La mutación altera la interacción de la proteína de BANK1 con PLCG2, un transmisor de señales que controla los niveles de calcio intracelular.

Identificación de variantes raras en una familia multicaso Europea: de entre 106 variantes raras que hemos identificado en un grupo de familias multicaso Europeas en la secuenciación del exoma, hemos determinado que existen 4 de interés, las cuales son prevalentes en una familia con hasta 4 casos de lupus dos de las cuales encontramos en otras familias. Estamos investigando su funcionalidad.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados
en Revistas 1

Comunicaciones en congresos
internacionales 1

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 un conjunto de enfermedades degenerativas y generalmente progresivas, causadas por la afectación primaria de los fotorreceptores, que ocurren en 1 de cada 3.000 individuos. Hasta el momento, se han identificado más de 190 genes responsables y se estima que un tercio de ellos está todavía sin identificar, así como mutaciones en regiones no analizadas habitualmente. Esto, sumado al frecuente solapamiento clínico y genético, hace que el diagnóstico de las DHR no siempre resulte fácil. Con el objeto de mejorar el diagnóstico genético de nuestra cohorte afecta de DHR hemos llevado a cabo una aproximación genómica usando las técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS), para la identificación de la causa genética en 10 familias afectas de DHR que fueron previamente estudiadas sin éxito por métodos convencionales. La secuenciación del exoma de 40 individuos ha resultado en la identificación de 9 variantes de secuencia (5 nuevas) en 6 genes conocidos y asociados a DHR, comprendiendo 2 homozigotas, 6 heterozigotas compuestas y 1 hemizigota. Este abordaje nos ha permitido el diagnóstico genético del 60% (6 de 10) del total de familias analizadas. En las 4 familias restantes, hemos identificado varios cambios posiblemente patogénicos en genes no relacionados previamente con la enfermedad y que podrían representar nuevos genes candidatos de DHR. Actualmente nos encontramos estudiando estos nuevos genes candidatos así como mutaciones en genes asociados previamente a otros fenotipos. Estos resultados han demostrado cómo la aplicación de técnicas de NGS ha podido mejorar el diagnóstico molecular de las DHR principalmente en aquellos casos en los que un diagnóstico clínico poco preciso como resultado del alto grado de complejidad clínica y genética de este grupo de distrofias dificultó, en gran medida, una correcta aproximación genética a la enfermedad.

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.

Una de las características del síndrome de Marfan es la activación crónica del TGF-beta, el cual condiciona el fenotipo de las células musculares lisas vasculares. Por este motivo hemos estudiado qué fenotipo presentan estas células en las aortas de pacientes con el síndrome de Marfan y en las células en cultivo derivados de estos. Hemos observado que hay un sig-

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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



nificativo incremento de proteínas marcadoras del fenotipo contráctil tanto a nivel de mRNA como de proteína. Este aumento es efectivamente TGF-beta dependiente y viene dado por un aumento de la señalización por la GTPasas RhoA. Estamos estudiando la matriz extracelular generada por las células musculares lisas vasculares en cultivo provenientes de ratones control y Marfan mediante técnicas de AFM que permite determinar la rigidez de la matriz. Al mismo tiempo también qué fenotipo adquieren las células cuando se cultivan sobre matrices extracelulares sintetizadas con células control o Marfan. Por último, el laboratorio ha generado un ratón transgénico del síndrome de Marfan que adolece del gen de la NADPH oxidasa NOX4 para averiguar qué función lleva a cabo esta proteína de estrés oxidativo en la evaluación del aneurisma en los ratones Marfan. Resultados preliminares sugieren que la formación del aneurisma aórtico en los animales Marfan carentes de NOX4 es más lenta que en los animales Marfan control.

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.



La forma distrófica recesiva severa generalizada de epidermolisis bullosa (EBDRsg) se caracteriza por ausencia parcial o completa de colágeno VII en la unión dermo-epidérmica debido a mutaciones en el gen COL7A1. Los pacientes presentan erosiones por todo el cuerpo y heridas crónicas que se complican con pseudosindactilia y predisposición a desarrollar carcinomas epidermoides agresivos tempranos. Los tratamientos disponibles además de costosos son paliativos. La ingeniería tisular es una alternativa prometedora que elude, en un contexto clínico, las restricciones asociadas a la terapia génica.

En el contexto de este proyecto, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha autorizado el tratamiento de 5 pacientes con EBDRsg (uso compasivo). Se han trasplantado los sitios donantes generados quirúrgicamente durante el tratamiento de la pseudosindactilia (Dres. S. Mir-Mir y E. Arana en el Hospital Platón y Vall D'Hebron, Barcelona). Hemos empleado piel bioingenierizada proveedora de col VII ya que contiene células seleccionadas para eludir el rechazo y potenciar el injerto: 1) Células madre epidérmicas revertidas (corrección espontánea de una de las mutaciones). El tratamiento previamente validado a nivel preclínico (*Gotynsky et al., J Invest Dermatol 2014;134:571*) se está valorando en un paciente. Hemos caracterizado nuevos candidatos para este tratamiento (*Kiritsi et al., J Invest Dermatol 2014. En prensa*).

2) Células madre epidérmicas histocompatibles de familiares HLA-ídén-

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas 1

Comunicaciones en congresos internacionales 1

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas 4

Comunicaciones en congresos nacionales 4

Comunicaciones en congresos internacionales 10

ticos. En los tres pacientes tratados se observa ausencia de efectos adversos, disminución del dolor en la zona trasplantada, signos de injerto y mejora clínica (reducción de fragilidad cutánea; ausencia persistente de ampollas) acompañada por expresión de col VII (Escámez *et al.*, EWMA Journal 13 (1): 204).

Asimismo, hemos tratado heridas crónicas con dermis bioingenierizada conteniendo células madre mesenquimales (MSCs) alogénicas con potencial inmunorregulador y anti-inflamatorio. Nuestros protocolos de fabricación en condiciones GMP (Unidad de Producción y Terapia Celular, Hospital Niño Jesús) han sido autorizados por la AEMPS (UPTCHNJ- Certificado nº ES/158/13).

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

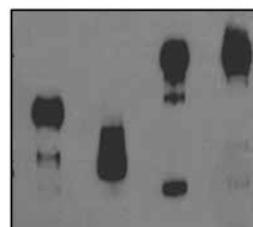
Centro de Investigación: Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM). CSIC-Universidad de Valladolid.



El objetivo final de este trabajo es el estudio de las condiciones experimentales que mejoren la frecuencia de modificación génica dirigida (*gene targeting*, GT) en fibroblastos humanos, para poder aplicar estas condiciones en la corrección de mutaciones de células derivadas de pacientes con enfermedades monogénicas de difícil manejo clínico, como es el síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS).

Durante el pasado año hemos estandarizado el protocolo de producción de virus adenoasociados recombinantes, AAV y hemos ensayado su eficacia en GT de la línea celular humana HCT116 así como en fibroblastos primarios humanos. Hemos generado dos virus AAV correctores de cualquier mutación situada en los primeros 6 exones del gen WAS. Se han diseñado y construido varios plásmidos que codifican para nucleasas TALEN específicas de WAS. Además hemos hecho uso de un método recientemente introducido de *gene targeting* para generar plásmidos CRISPR/Cas9 (versión *nickase*), con el objeto de comparar su efectividad con el sistema TALEN.

Además se ha continuado trabajando en un método general que permite el ensayo de múltiples condiciones experimentales que modifiquen la frecuencia de GT para lo cual se ha generado una línea celular *reporter* HCT116-GFPtrunc en la que se ha introducido una sola copia de GFP mutada. Con esta línea se ha rastreado una librería de 80 siRNAs dirigidos frente a genes implicados en



PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Comunicaciones en congresos internacionales

2

recombinación homóloga, así como frente a otros de funciones diferentes. Se ha observado que 12 de estos siRNA incrementan significativamente la frecuencia de GT en la célula “reporter”. Estamos llevando a cabo ensayos usando diferentes combinaciones de estos siRNA entre sí y con otros como siRNA frente a Ku70, de conocido efecto facilitador de GT. Se determinará la combinación óptima, con la menor toxicidad posible, que consiga incrementar el GT en células humanas normales o portadoras de mutaciones causantes de enfermedad.

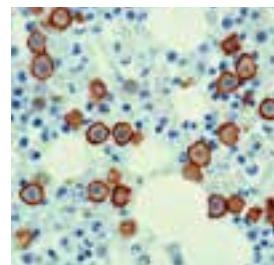
Identificación de factores genéticos predictivos de progresión clonal en mastocitosis sistémica

Investigador Principal: Andrés Celestino García Montero

Centro de Investigación: IBMCC. Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca (CIC). Universidad de Salamanca-CSIC.



Las mastocitosis sistémica (MS) son enfermedades clonales adquiridas en las que la mutación D816V de *KIT* está presente en casi la totalidad de los enfermos adultos, tanto en los casos indolentes como en los agresivos, por lo que esta mutación no parece ser la causante de la gravedad de la enfermedad. El objetivo del proyecto es identificar qué eventos genéticos, secundarios a la mutación D816V de *KIT*, están relacionados con la progresión y mal pronóstico de la enfermedad. Los resultados obtenidos hasta la fecha han permitido concluir que la aparición de la mutación de *KIT* en un precursor celular muy temprano, que ocasiona un alto grado de infiltración de esa mutación en la hematopoyesis de los pacientes (presencia en células de línea mieloide, linfoide) e incluso en precursores celulares CD34+ y en precursores mesenquimales de la médula ósea, se asocia a una elevada probabilidad de progresión (42% en los casos con células mesenquimales con la mutación de *KIT* frente a solo un 6% de los casos en los que las mesenquimales no tienen *KIT* mutado). Probablemente los pacientes del primer grupo habrán acumulado alteraciones genéticas que hayan provocado la malignización de la enfermedad. Para identificar qué alteraciones pueden haber causado esta progresión se han seleccionado cuatro pacientes que habían progresado a formas graves y se ha secuenciado el exoma (mediante NGS) de sus mastocitos patológicos. En ellos se han analizado 409 genes asociados a malignización en diferentes tipos de cánceres, y en la actualidad se está analizando cuáles de las 1.371 variantes genéticas encontradas en alguno de los cuatro pacientes pueden tener algún tipo de asociación con la progresión de la enfermedad.



PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas 2

Comunicaciones en congresos internacionales 1

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 opsinas de las células fotorreceptoras cono 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.

Se ha continuado el trabajo del primer año cubriendo parcialmente los objetivos segundo y tercero del proyecto.

En particular, se ha determinar las propiedades estructurales de las proteínas mutadas inmunopurificadas mediante técnicas espectroscópicas (UV-vis y fluorescencia) y radiactivas: regeneración de cromóforo, estabilidad térmica, estabilidad y formación del estado activo y activación de proteína G. También se cuantificarán las fracciones bien y mal plegadas de las proteínas mutadas.

También se ha empezado 3-terminar, en cultivos celulares apropiados, el efecto de i) iones de zinc, y ii) retinales, en el proceso de plegamiento y agregación de rodopsinas mutadas. La respuesta celular debida al mal plegamiento total o parcial de los mutantes de opsinas será analizada en detalle.

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 progresivo de herencia autosómica dominante asociado a movimientos involuntarios anormales (corea), déficits cognitivos y daños psiquiátricos. La enfermedad es debida a una expansión anormal del trinucleótido CAG situado en el exón 1 del gen que codifica para la proteína huntingtina, que

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

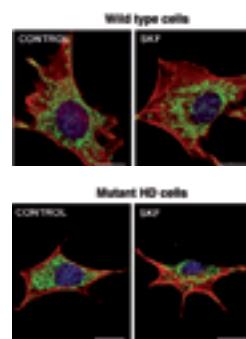


le confiere una función tóxica. El sello distintivo neuropatológico de la enfermedad es la pérdida preferencial de las neuronas GABAérgicas del cuerpo estriado. Aunque el mecanismo que determina la neurodegeneración estriatal sigue siendo poco claro, nuestro grupo demostró recientemente que la huntingtina mutada induce una sobreactivación de la quinasa Cdk5 que a su vez es responsable de la mayor susceptibilidad estriatal a la activación glutamatérgica y dopaminérgica. Cdk5 es una quinasa predominantemente neuronal debido a la expresión restringida de sus activadores en el sistema nervioso. Es crucial para la migración neuronal, la diferenciación neuronal, el desarrollo de las sinapsis y de la actividad sináptica. Sin embargo, distintas enfermedades neurodegenerativas implican una aberrante activación de la quinasa en las neuronas. Así se ha demostrado que una alteración de la señalización de Cdk5 podría contribuir a la neurodegeneración mediante modificación de los procesos de dinámica mitocondrial. Estudios recientes han demostrado además que la actividad de Cdk5 es crítica para los procesos de aprendizaje y plasticidad sináptica y su desregulación se ha asociado a déficits cognitivos. Por todo ello, terapias dirigidas a inhibir su actividad podrían resultar beneficiosas en el tratamiento de la enfermedad de Huntington. Nuestro principal interés es definir los mecanismos moleculares por los que la huntingtina mutada induce la desregulación de la actividad de la quinasa así como aquellas dianas de Cdk5 selectivamente afectadas que contribuyen a la patología tanto estriatal como hipocampal de la enfermedad.

Objetivos y resultados obtenidos:

Objetivo 1. Determinar los mecanismos moleculares por los que Cdk5 incrementa la vulnerabilidad estriatal en modelos knock-in de la EH:

Nuestros resultados revelan que Cdk5 es un mediador clave en la susceptibilidad estriatal a la activación dopaminérgica induciendo fragmentación mitocondrial. La activación del receptor de dopamina D1 incrementa significativamente la fisión mitocondrial en presencia de la huntingtina mutada. Este aumento está mediado por la actividad alterada de Cdk5 ya que la inhibición farmacológica de la quinasa o su silenciamiento genético previene la fragmentación aberrante y las alteraciones en la distribución de la red mitocondrial. Además observamos que la huntingtina mutada altera la distribución y la actividad de las proteínas implicadas en el mantenimiento de la dinámica mitocondrial. La fragmentación aberrante que se observa después de la activación dopaminérgica podría ser debida a los cambios significativos en los niveles de la proteína de fisión Drp1. El incremento de la actividad y de los niveles de Drp1 y su localización a nivel de la mitocondria podrían determinar la fragmentación aberrante que observamos en el modelo celular de la enfermedad de Huntington. Hipotetizamos que



PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

Cdk5 podría estar involucrada en este aumento de expresión de Drp1 o en su reclutamiento en la membrana de la mitocondria, lo que llevaría a iniciar el proceso de fisión.

Objetivo 2. Analizar el papel de Cdk5 en la plasticidad sináptica y déficits cognitivos en modelos murinos knock-in de la EH:

Nuestros resultados revelan cambios en los niveles de los sustratos sinápticos de Cdk5, Kaliulin-7 y WAVE-1, que depende de la edad y zona cerebral. Estas proteínas del citoesqueleto, que juegan un papel crítico en la regulación de la morfología de las espinas dendríticas, están alteradas en los ratones modelo de la EH, lo que sugiere que una modificación en la estructura sináptica podría ser la causa de los déficits cognitivos en la EH. Para comprobar si la reducción de los niveles de proteína Cdk5 mejora o revierte estos déficits cognitivos y de memoria, generamos en nuestro laboratorio un nuevo modelo condicional de ratón que expresa la huntingtina mutada y que es heterocigoto para Cdk5. Nuestros resultados muestran que tanto los déficits cognitivos cortico-estriatales como los hipocampales se revierten gracias a la disminución de los niveles de Cdk5 en estos ratones doble-mutantes. Por lo tanto, hipotetizamos que la actividad aberrante de Cdk5 juega un papel crucial en la disfunción sináptica en la EH.

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.

Nuestra hipótesis de trabajo es que la acumulación espuria de glucógeno es la causa de la enfermedad de Lafora (LD) y de otras glucogenosis que generan neurodegeneración.

Objetivos:

- 1) Definir el proceso de formación del glucógeno insoluble en las diferentes glucogenosis neurodegenerativas.
- 2) Descifrar el mecanismo de acumulación de formas anómalas de glucógeno causantes de disfunción y muerte celular.
- 3) Valorar la vía autofagia-lisosomal en la degradación del glucógeno y



PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas 2

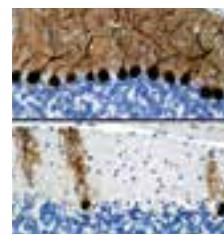
Comunicaciones en congresos internacionales 7

la implicación de laforina/malina en este proceso. 4) Identificar moduladores de acumulación y movilización del glucógeno como terapias potenciales.

Durante el año 2013 hemos abordado los tres primeros objetivos, y los resultados obtenidos han refrendado nuestra hipótesis de trabajo.

En la literatura existía un debate acerca del papel causal del glucógeno en las disfunciones observadas en pacientes de LD. Para esclarecer este aspecto, generamos un modelo de *knockout* doble que era, además de *knockout* constitutivo de malina, un *knockout* específico de cerebro de la MGS. Con este modelo pretendíamos demostrar que el acúmulo de glucógeno era el causante final de la neurodegeneración que tiene lugar en el *knockout* de malina y, por extrapolación, en la LD. Nuestros resultados revelan que la acumulación de glucógeno anormal es importante en la disfunción neuronal, y en la deficiencia de la autofagia que presentan los animales *knockout* de malina. Dichos resultados identifican la regulación de la síntesis de glucógeno como una posible diana terapéutica para LD. Todos estos resultados han sido recopilados en un artículo recientemente aceptado.

Además, el desarrollo del segundo objetivo va asociado al estudio del metabolismo de glucógeno en las neuronas, y el papel de este glucógeno para el mantenimiento de las funciones neuronales. Nuestros resultados indican que el glucógeno neuronal es importante para soportar situaciones de estrés.



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*. Estas células, denominadas células iniciadoras de gliomas (Glioma Initiating Cells, GIC), comparten características con las células madre neuronales (NSC) normales. Nuestro grupo se centra en el estudio de los mecanismos moleculares que regulan la biología de las NSC y, a su vez, de las GIC.

Las NSC residen en un microambiente hipóxico dentro del cerebro. Se ha descrito que concentraciones bajas de oxígeno promueven el mantenimiento y la multipotencia de las NSC, aunque no se conocen bien los mecanismos moleculares responsables de



PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas 1

Comunicaciones en congresos internacionales 1

este fenómeno. En este estudio se pretenden identificar nuevos factores que estén operativos/activos en NSC a concentraciones de oxígeno que mimeticen el microambiente tissular cerebral y que actúen como reguladores clave del carácter *stem* de las NSC. Para ello, hemos analizado por microarray la expresión de NSC cultivadas en hipoxia *versus* normoxia y hemos realizado un análisis de enriquecimiento en grupos de genes (Gene Set Enrichment Analysis , GSEA). Con este análisis hemos detectado un enriquecimiento tanto en la vía de señalización de calcio como en genes regulados por el factor de transcripción NFAT. Cabe destacar que NFAT se activa mediante defosforilación por Calcineurina, una fosfatasa dependiente de calcio. Seguidamente, hemos validado los resultados del GSEA con experimentos funcionales de pérdida de función de NFAT. La inhibición farmacológica de la vía de calcineurina-NFAT inhibe la proliferación y la autorrenovación de las NSC en hypoxia. Nuestros resultados sugieren que el eje calcineurina-NFAT juega un papel crucial en la biología de las NSC en condiciones fisiológicas de hipoxia.

Además, estamos desarrollando nuevas terapias dirigidas específicamente contra las GIC, ya que estas células podrían ser las responsables de la recurrencia del tumor. En este estudio pretendemos aplicar una terapia diferenciadora pro-neuronal destinada a inducir una apoptosis espontánea de las GIC propiciada por el *background* mutacional del propio tumor.

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.



Durante el primer año del proyecto conseguimos demostrar por primera vez la presencia no solo de CRB2, sino también de CRB3 en el epitelio pigmentario de la retina. También Localizamos la proteína CRB2 en las caras apico-laterales de estas células, en el área de las uniones adherentes, y pusimos a punto una técnica para la obtención de cultivos primarios de epitelio pigmentario obtenidos de globos oculares de ratón y de una línea celular comercial. Estos experimentos han sido clave para los resultados obtenidos en este año 2013. En las células epiteliales en cultivo observamos que durante la primera semana de cultivo la actina se distribuye por todo el citoplasma, lo que es característico de células no polarizadas. Una vez que la mayoría de las células han entrado en contacto entre sí, a partir de los 7 días de cultivo, la actina comienza a situarse junto a la membrana plasmática y es la responsable de la morfología epitelial característica. Estas características epiteliales han sido comprobadas mediante diferentes técnicas. La adqui-

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

sición de polaridad es una característica indispensable para el estudio que estamos desarrollando.

Posteriormente, nos propusimos analizar la expresión y distribución de las diferentes proteínas implicadas en la determinación de la polaridad de las células epiteliales y proteínas implicadas en adhesión celular en los cultivos de RPE. Hemos comprobado que el patrón de expresión de todas estas proteínas es diferente dependiendo de su estado de polaridad.

Uno de los experimentos clave para nuestro estudio es comprobar si se producen cambios en la fortaleza de las uniones adherentes del epitelio pigmentario bajo diferentes condiciones de expresión de CRB2 y si estos cambios afectan a las funciones de este tipo celular en la retina. Para ello hemos medido la resistencia transepitelial de los cultivos, que nos permite determinar esta fortaleza. Hemos comprobado que durante el periodo que mantenemos las células en cultivo, esta resistencia transepitelial va efectivamente en ascenso.

Todos estos resultados nos han servido para establecer que los cultivos de células hRPE son útiles para el estudio del papel de la proteína CRB2 a partir de las tres semanas de cultivo, ya que a este tiempo CRB2 se encuentra localizada en la membrana plasmática, donde desarrolla su función, junto con otras proteínas con las que interactúa (PALS1, PAR3, etc.). Además estas células muestran características de una alta polarización al igual que las células de epitelio pigmentario *in vivo*.



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.



Pretendemos desvelar el posible papel neuro-protector de progranulina (PGRN) en el SNC y la influencia patogénica de mutaciones en el gen *GRN* que producen haploinsuficiencia, en la degeneración neuronal asociada a la demencia lobar fontotemporal (DLFT-TDP), una enfermedad rara de tipo genético. Estamos estudiando cómo el déficit en PGRN afecta al control de los mecanismos reguladores de supervivencia/muerte celular como posibles causas de la degeneración neuronal. Con objeto de obviar la dificultad de trabajar con material *postmortem* de pacientes, hemos generado líneas linfoblastoides a partir de sangre periférica de individuos portadores de una mutación c.709-1G>A, pacientes de DLFT y familiares no afectados, así como generado clones estables de células de neuroblastoma humano SH-S5Y5 en los que

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	5
Comunicaciones en congresos nacionales	4
Comunicaciones en congresos internacionales	2

se ha silenciado *GRN*. 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 debido a un aumento de los niveles de *CDK6* y de la fosforilación de *pRb*. 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. Hemos 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*. Hemos utilizado estas líneas linfoblásticas de pacientes de *DLFT* como plataforma para valorar la eficacia de ciertas drogas a nivel preclínico. Nos referimos 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.

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 terapia genética utilizando bisturíes moleculares está surgiendo como una potente herramienta para corregir defectos genéticos usando fragmentos de ADN sin defectos para reparar un gen dañado, sin provocar cambios adicionales en el genoma tratado; este tipo de terapia no solo restablece la función y fisiología del gen dañado

sino que directamente lo repara eliminando el riesgo de la activación de oncogenes o el silenciamiento de genes necesarios para la función celular. Las enfermedades causadas por el defecto de un solo gen (monogénicas) son los candidatos ideales para ser tratadas mediante terapia genética, hasta ahora han sido descritas más de 10.000 que afectan a millones de personas por todo el mundo. La reparación génica mediante recombinación homóloga (RH) es una característica conocida desde hace tiempo, y recientemente se ha constatado que roturas en la doble cadena del ADN potencian la RH en el entorno de la rotura haciendo viable la utilización de nucleasas específicas para la reparación de defectos en el genoma. Atendiendo a la categoría de la enfermedad genética la reparación de algunas de ellas, mediante recombinación homóloga usando endonucleasas modificadas, necesitará suministrar un fragmento de ADN con la secuencia correcta para reparar *in situ* el gen defectivo.

Objetivos y resultados obtenidos

El rediseño de las “homing” endonucleasas (HE) y otras proteínas a medida, como los zinc Fingers (ZF), o los “transcription activation enhancers”

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados
en Revistas

9

(TALE) o el sistema CRISPR/Cas recientemente introducido han demostrado el potencial de este enfoque para crear nuevos instrumentos específicos, dirigidos hacia genes concretos para su activación, represión o la reparación. Durante este año hemos descubierto un nuevo dominio que puede ser empleado en esta aproximación. La edición ADN ofrece nuevas posibilidades en la biología sintética y la biomedicina para modular o modificar las funciones celulares. Sin embargo, la inexactitud en este proceso puede conducir a daños en el genoma. Para hacer frente a este importante problema, se han desarrollado estrategias que permiten la modificación genética específica a través de la eliminación, o el intercambio de secuencias de ADN utilizando proteínas personalizadas y la maquinaria de reparación del ADN celular. Por lo tanto la ingeniería específica de interacciones proteína-DNA es clave para ofrecer "herramientas" para la modificación del genoma de forma precisa. Hemos identificado una proteína que reconoce 19 pb de ADN. Hemos resuelto su estructura cristalinas con ADN revelando una región central que contiene 19 repeticiones de módulos de hélice-bucle-hélice que hemos denominado BuD. Este dominio identifica las bases del ADN diana utilizando un solo residuo, lo que facilita su rediseño para dirigirlo hacia otros genes. Hemos diseñado nuevas especificidades de unión de ADN en esta proteína, demostrando que los BuDs acoplados a dominios nucleasa (Budn) inducen altos niveles de recombinación en un locus de la versión beta de la hemoglobina humana (HBB) cerca de las mutaciones responsables de la anemia falciforme. Por lo tanto la combinación de alta eficiencia y especificidad de los BuDs es única para impulsar diversos enfoques de modificación del genoma para la célula o rediseño de organismos, abriendo nuevas vías para la edición de genes.

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, IRYCIS. Madrid.



1. Hemos reclutado 40 nuevas familias con hipoacusia neurosensorial autosómica dominante (HNAD). Cuatro de ellas se han genotipado a genoma completo (panel 6k SNPs, Illumina) y en tres de ellas se ha identificado la mutación responsable en los genes MYO6, KCNQ4 y POU4F3. La cuarta familia liga al locus DFNA49 y estamos verificando dichos resultados con marcadores microsatélites adicionales.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

2. Hemos diseñado herramientas diagnósticas de nueva generación basadas en tecnología NGS y microARRAYS. 1º) GENODEAF-panel: 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 la hemos validado en la plataforma SOLiD (Life Technologies). 2º) OTO-NGS-panel: panel de captura para NGS basado en tecnología Haloplex que incluye las regiones exónicas de todos los asociados a hipoacusia hereditaria. Este panel se ha validado en la plataforma MISEQ (Illumina). 3º) 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 y genes asociados con HNAD. Hemos conseguido comercializar las herramientas OTO-NGS-panel y OTO-array para su uso en la práctica clínica.

3. Estudios funcionales. *KCNQ4-DFNA2*: Hemos completado 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. *EYA4-DFNA10*: Hemos completado el estudio funcional de las 3 nuevas mutaciones identificadas en este proyecto verificando que en todos los casos en mecanismo de patogénesis asociado es haploinsuficiencia.

4. Mediante NGS en la línea progenitora auditiva de cóclea fetal humana (hFASCs) hemos obtenido resultados del perfil de expresión de microRNAs (small-RNASeq) y génico (mRNA-SEQ) de dos réplicas biológicas. Nuestro análisis ha permitido identificar firmas moleculares de microRNAs asociadas a los estados de diferenciación Hair-cell-like y Neuron-cell-like así como la identificación de nuevas estirpes de microRNAs actualmente en fase de validación.

5. Ratones TECTA: Hemos 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. Ratones portadores de las tres mutaciones desarrollan crisis convulsivas asociadas a ruido.

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: Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER)-Instituto de Investigaciones Biomédicas “Alberto Sols”. CSIC-Universidad Autónoma de Madrid.



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 (HT). Se postula que las alteraciones neurológicas se deban a un defecto de señalización por HT en el cerebro en desarrollo. Los estudios en los ratones *knockout*

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	6
Comunicaciones en congresos nacionales	1
Comunicaciones en congresos internacionales	3

de Mct8 han puesto de manifiesto la existencia de mecanismos compensadores, como transportadores alternativos y la activación del enzima responsable de la



síntesis de la hormona activa (T3) en cerebro, que minimizan el daño neurológico en el modelo murino. Estos mecanismos podrían estar ausentes en el humano y causar el grave deterioro. Para cuantificar la acción de la T3 empleamos la información que nos proporciona el conjunto de genes regulados por HT a diferentes edades, y analizamos la sensibilidad de estos genes a la deleción de Mct8 y de los otros factores implicados en la homeostasis tiroidea en cerebro (transportadores, desyodadas y receptores nucleares) de los que disponemos de ratones *knockout*.

Resultados: El transportador de HT Lat2 (Slc7a8) no parece tener un papel relevante en el transporte de T3 a las neuronas en edades postnatales y adultas, ya que la inactivación conjunta de Mct8 y Lat2 no interfiere con la acción de la HT. Sin embargo, la deficiencia de Mct8 produce un estado paradójico de hipertiroidismo en etapas cercanas al nacimiento y que se revierte tras la inactivación de Lat2. Esto apunta a un papel de Mct8 en el efflux celular/degradación y de Lat2 en el aporte de HT a las neuronas en el nacimiento. Mediante resonancia magnética nuclear hemos definido que la deficiencia de Mct8 produce un aumento del metabolismo oxidativo y de la neurotransmisión glutamatérgica y GABAérgica. Estos hallazgos abren nuevas perspectivas y vías de estudio que podrían ser relevantes en el entendimiento de la patología humana.

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.



Perseguimos identificar los mecanismos patológicos en la lisinuria con intolerancia a proteínas (LPI) mediante el estudio del primer modelo animal de LPI y la obtención de modelos estructurales robustos del transportador mutado, y+LAT1.

El ratón *knockout* condicional para y+LAT1 (Slc7a7^{-/-}) recapitula la LPI humana. La defectiva re-absorción renal e intestinal de aminoácidos catiónicos (aa+) reduce su concentración en sangre disminuyendo la eficacia del ciclo de la urea. Los ratones Slc7a7^{-/-} son viables solo si se alimentan con dieta baja en proteína (8%), pero la hiperamonemia no parece la causa de la muerte de los ratones. Como en

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas 1

Comunicaciones en congresos internacionales 1

la LPI humana, resultados preliminares muestran alteraciones de carácter inmunitario (disminución de leucocitos y aumento de granulocitos en sangre).

El transportador mutado en LPI está constituido por un subunidad ligera (γ +LAT1, miembro de la familia LAT) y una subunidad pesada (4F2hc). Hemos obtenido el primer modelo estructural a baja resolución (21 Å) de un transportador de esta familia, 4F2hc/LAT2 humano. Para generar modelos estructurales robustos de estos transportadores hemos cristalizado un transportador bacteriano con un 30% de identidad de secuencia de aminoácidos con γ +LAT1, bacterial ASC-like. Este transportador LAT, de función desconocida, ahora sabemos que presenta la misma especificidad de sustrato que el transportador LAT humano asc1 (intercambio de aminoácidos neutros pequeños incluidos sus D-estereoisómeros). Hemos obtenido cristales 3D en condiciones estándar y a alta concentración de lípidos (HiLiDe) que difractan a 6 Å y 9 Å respectivamente. Para llegar a 3 Å estamos incrementando la estabilidad de la proteína con mutaciones puntuales a alanina de los residuos que potencialmente interactúan con los lípidos de membrana. La estructura atómica de ASC-like permitirá generar modelos robustos de γ +LAT1 para identificar los mecanismos moleculares implicados en la pérdida de función de los mutantes de LPI.

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.



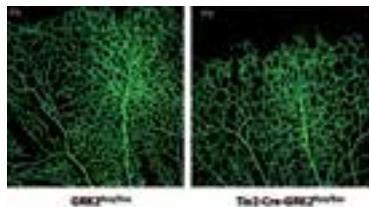
La formación de nuevos vasos o angiogénesis es un proceso clave en el desarrollo de los organismos y mantenimiento de los tejidos durante el crecimiento o exposición a daños (isquemia, estrés metabólico, heridas, etc.). Este proceso depende de la integración de numerosas vías de señalización, entre las 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 señalización del TGFbeta, el receptor específico de endotelio ALK1 y el coreceptor endoglin, 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. Asimismo, alteraciones en los niveles de factores de crecimiento (VEGF) y quimioquinas (ligandos de receptores GPCR acoplados a proteínas G), así como en la expresión de sus receptores y proteínas reguladoras, pueden condicionar el desarrollo clínico de la HHT.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

En este contexto, nuestros resultados han demostrado que la señalización de TGF β a través de ALK1 y ALK5 en células endoteliales está desequilibrada por la disminución de GRK2, limitando la activación de la cascada ALK5 y cooperando positivamente en la cascada de ALK1 activada por TGF β 1 y BMP9. Esta cooperación con ALK1 parece implicar la estabilización de los niveles de expresión de Smad 1/5/7. La carencia de GRK2 se correlaciona también con cambios en el perfil secretor de factores pro-angiogénicos y anti-angiogénicos del endotelio que contribuyen a un endotelio menos propenso a formar estructuras vasculares estables y maduras. Asimismo, la menor expresión de GRK2 reduce la migración de células endoteliales en contextos fisiológicos *in vivo*, dando lugar a que el plexo primario endotelial de la retina en modelos animales no se expanda adecuadamente, ni se recubra de pericitos para su correcta maduración. Utilizando diversos modelos animales carentes de GRK2, hemos demostrado que estos defectos también afectan al desarrollo de la vasculatura en estadios muy tempranos del embrión contribuyendo a la apoptosis de sus tejidos y la muerte. La disminución de GRK2 también es responsable del menor reclutamiento de células murales en el organismo adulto, situación que promueve respuestas angiogénicas anómalas y el desarrollo de patologías como el cáncer, favoreciendo la hipoxia y el crecimiento del tumor. Estas observaciones también se confirman en pacientes con tumores de mama, que muestran vasos inmaduros con menor expresión de GRK2 asociados al área tumoral. En definitiva, los niveles de expresión de GRK2 son importantes no solo para el curso normal de la fase de activación de la angiogénesis, sino para su resolución, garantizando el recubrimiento del endotelio por pericitos y la estabilidad vascular. Las implicaciones de GRK2 en estos procesos señalan a esta quinasa como una diana de interés, no solo en la patología HHT, sino en otras patologías vasculares como la artritis reumatoide, la isquemia o el cáncer.



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.



La identificación de genes y mutaciones responsables de patología facilitará el avance hacia una terapia adaptada al fenotipo y/o genotipo de cada paciente.

Identificación de nuevos genes y mutaciones responsables de patología:

Hasta la fecha, la secuenciación directa de ge-

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas 2

Comunicaciones en congresos nacionales 1

Comunicaciones en congresos internacionales 3

nes conocidos, y la aplicación de técnicas de análisis de reordenamiento genómico nos ha permitido el diagnóstico genético de 39 pacientes incluidos en alguno de los grupos clínicos contemplados en esta acción: Epilepsias Dependientes de Vitamina B6; Jarabe de Arce (MSUD) o Encefalopatía Glicinérgica (NKH). Para este último grupo, el análisis molecular del gen *NFU1*, descrito recientemente como responsable de una forma de encefalopatía mitocondrial infantil, nos ha permitido identificar el gen responsable en 13 pacientes, posibilitando una mejor compresión de la patología, y facilitando el diagnóstico prenatal y de portadores.

En el apartado dedicado a Jarabe de Arce, es importante resaltar que para todos los pacientes con diagnóstico genético de MSUD descritos hasta la fecha, las mutaciones se habían identificado siempre en alguno de los genes que codifican para componentes catalíticos del complejo mutienzimático BCKD. El mapeo de homocigosidad, mediante array de genotipado y secuenciación de Sanger de genes candidatos, en un paciente MSUD sin diagnóstico genético, ha concluido con la identificación de un nuevo gen *-PPM1K-* como responsable de patología MSUD.

En este momento en colaboración con los doctores Manuel Palacín y Rafael Artuch hemos completado la caracterización de las mutaciones responsables de una nueva patología asociada a trastorno autista e iniciado un tratamiento exitoso de los pacientes.

Búsqueda de nuevas dianas terapéuticas:

En colaboración con el Grupo del doctor Peter Bross de la Universidad de Aarhus, estamos completando el estudio sobre el papel del daño oxidativo en la expresión fenotípica de MSUD, utilizando para ello medidas directas de parámetros relacionados, incluidas la determinación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y grandes análisis proteómicos. Los datos obtenidos muestran incrementos en ROS suficientes para provocar daño oxidativo, sin objetivar modificaciones importantes en el sub-proteoma mitocondrial.

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.



El hierro es esencial para la vida y desempeña un papel importante en muchos procesos celulares, incluyendo la generación de energía, el transporte de oxígeno y la síntesis de ADN. Además, un equilibrio adecuado de la homeostasis del hierro es esencial para la salud humana.

Las enfermedades genéticas del metabolismo del hierro son un grupo heterogéneo de enfermedades raras que cubren desde la anemia microcítica congénita a la hemocromatosis hereditaria

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas

4

Comunicaciones en congresos nacionales

3

Comunicaciones en congresos internacionales

5

no-HFE. Varias evidencias sugieren la existencia de nuevas entidades genéticas relacionadas con el metabolismo del hierro. Esta propuesta se centrará en el estudio de las enfermedades raras metabolismo del hierro, con el fin de mejorar nuestros conocimientos en ellas para establecer y optimizar nuevos y mejores diagnósticos y tratamientos.

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 translacional en este campo.

Hasta la fecha los resultados obtenidos son:

1. Se ha consolidado la Red Ibérica de médicos y expertos en ferropatología GRUPO IBÉRICO DE FERROPATOLOGÍA (GIF) <http://www.imppc.org/gif/web/>
2. Se ha establecido el cribado mutacional de 20 genes implicados en 9 grupos de enfermedades raras del metabolismo del hierro (Hemocromatosis hereditaria, hiperferritinemias, Anemias congénitas sideroblásticas, Atransferrinemias, Aceruloplasminemia, IRIDA, Anemia hipocrómica microcítica familiar con sobrecarga de hierro, Anemias adquiridas sideroblásticas, Anemias diseritropoyéticas) mediante secuenciación Sanger. Se han publicado 4 trabajos de esta temática.
3. Se han finalizado los experimentos de secuenciación de todo el exoma por MPS en 3 pacientes y 2 familiares con enfermedades raras del metabolismo del hierro, y actualmente se están llevando a cabo estudios de análisis bioinformáticos para identificar posibles genes candidatos responsables de estas enfermedades.
4. Se ha completado el estudio funcional de 2 nuevas mutaciones encontradas en el gen de la ferritina L (zona del IRE en el 5' UTR) y causante del Síndrome de Hiperferritinemia Hereditaria con cataratas en dos familias. Trabajo publicado en la revista *Orphante Journal of Rare Diseases* con *impact factor* en 2011.
5. Se ha publicado en la revista *Haematologica* un manuscrito de revisión sobre la enfermedad IRIDA.
6. Se ha realizado un estudio mutacional y computacional en la enfermedad atransferrinemia en colaboración con un grupo de la India. Publicado en *British Journal of Haematology*.
7. Hemos creado la herramienta web de diagnóstico y manejo de pacientes con hiperferritinemia HIGHFERRITIN, <http://highferritin.imppc.org>. Estamos recogiendo datos de pacientes para un estudio futuro sobre las causas de hiperferritinemia. Hemos publicado un artículo en *Medicina Clínica* sobre la sistemática diagnóstica en hiperferritinemia.

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.



Los principales objetivos del proyecto son: 1) Estudio y caracterización de una enfermedad autoinmune que desarrollan los ratones deficientes en PSGL-1. 2) Estudio de la expresión de PSGL-1 y sus ligandos en enfermos con distintas enfermedades autoinmunes, principalmente Esclerosis Sistémica (SSc), Enfermedad Mixta de Tejido Conectivo (EMTC), Lupus, Enfermedad de Crohn (EC) y Colitis Ulcerosa (CU).

Los resultados obtenidos, hasta la fecha, son:

El objetivo 2 está en proceso de realización. Se han tomado muestras de pacientes y se están analizando. Datos preliminares indican que los pacientes con EMTC e IBD tienen reducida la concentración de PSGL-1 en el suero. En cuanto al primer objetivo, hemos analizado histológicamente la piel, el pulmón y los riñones del ratón deficiente en PSGL-1, así como su sistema inmune y hemos obtenido los siguientes resultados:

- Las células del sistema inmune innato y adaptativo residentes en la piel del ratón PSGL-1^{-/-}, tienen un fenotipo pro-inflamatorio y más activado que el ratón control. Los macrófagos derivados de precursores medulares *in vitro*, se generan con fenotipo pro-inflamatorio y activado, indicando que al tejido llegan ya con este fenotipo.

- Los ratones PSGL-1^{-/-} tienen autoanticuerpos circulantes relacionados con enfermedades autoinmunes de tejido conectivo. A las 6 semanas de vida el anticuerpo predominante es anti-Scl-70.

- Los ratones PSGL-1^{-/-} tienen la piel fibrótica, con lipoatrofia y el número de vasos en la dermis está reducido a la mitad respecto a los ratones control.

- Los ratones PSGL-1^{-/-} tienen daño renal, con infiltrados inflamatorios en el intersticio tubular y la aparición de procesos isquémicos que dan lugar a infartos renales. El daño renal se observa ya a las 6 semanas de vida y se agrava con la edad.

- Los ratones PSGL-1 KO desarrollan pnemonía intersticial no específica (NSIP) debido a infiltración inflamatoria en el intersticio alveolar. Esta lesión pulmonar se observa ya a las 6 semanas de vida y su presencia aumenta y se agrava con la edad.

- La supervivencia de los ratones deficientes en PSGL-1 es muy baja y presenta dos picos de muerte: uno antes de cumplir los 3 meses de edad, y el segundo durante el segundo año de vida. Como consecuencia, solo

el 20% de los ratones PSGL-1 KO que nacen sobreviven hasta los dos años, frente al 80% de los ratones control.



PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas 4

Comunicaciones en congresos internacionales 4

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

Investigadora Principal: Ana Vega Gliemmo

Centro de Investigación: Fundación Pública Gallega de Medicina Genómica. Santiago de Compostela..



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 este tiempo hemos realizado una búsqueda activa de pacientes a través de la Asociación Española de Ictiosis (ASIC, <http://www.ictiosis.org/home/home.htm>) y la Asociación Española de Dermatología y Venereología, que envió la información del proyecto a todos los dermatólogos afiliados (<http://www.aedv.es/profesionales/actualidad/noticias/estudio-genetico-de-las-ictiosis-congenitas-autosomicas-recesivas>). A fecha de hoy tenemos más de 70 familias españolas incorporadas en el estudio. Además también han contactado con nosotros desde Francia, Italia, Ecuador y Estados Unidos, para proponer colaboraciones relacionadas con esta patología.

En el año 2012 se identificó al gen *PNPLA1* como nuevo gen asociado con las ICAR (Grall *et al.*, 2012). El estudio de este gen en las familias gallegas sin mutaciones en los otros genes asociados (*TGM1*, *ALOXE3*, *ALOX12B*, *NIPAL4*, *CYP4F22* y *ABCA12*) nos llevó a la identificación de una nueva mutación en el gen *PNPLA1*, que sería la tercera mutación identificada en el mundo y la primera en población caucasoide. Estos resultados han sido aceptados para publicación en la revista *British Journal of Dermatology*.

En cuanto al estudio genético de las nuevas familias españolas, hemos diseñado un panel de *Targeted resequencing* en el que incorporamos todos los genes de ICAR conocidos hasta el momento, así como otros genes de fenotipos asociados. En estos momentos estamos realizando la ultrasecuenciación de las primeras 16 muestras. También estamos haciendo estudios de portadores en las nuevas familias para las que ya existía diagnóstico genético.



PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

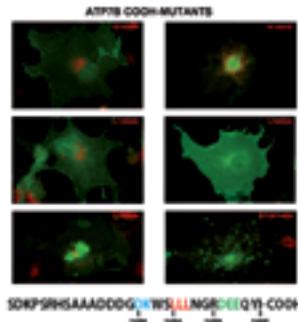
Bases moleculares de la disfunción del transportador del Cu hepático, ATP7B, en la enfermedad de Wilson y las cirrosis idiopáticas infantiles (ICTs)

Investigador Principal: Ignacio Vicente-Rodríguez Sandoval

Centro de Investigación: Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. CSIC-UAM-CIBERhhd. 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. Hemos observado que mientras que la mutación D1450R y las mutaciones L1454A y L1455A provocan la retención de ATP7B en la membrana plasmática, la mutación L14555 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 hemos 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 nos 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 estamos también estudiando su retención en el compartimento subapical y en las "tight junctions" como resultado de la inhibición del tandem BIG/ARF1, que controla su salida del Golgi. También estamos investigando cómo el transporte de ATP7B al canalículo biliar es regulado por el Cu⁺⁺, en concreto estamos 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 donde 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 en menor grado con RA. La propuesta presente se centra en caracterizar e investigar los elementos comunes de desregulación epigenética entre estas enfermedades. En concreto: a) obtención de los perfiles de metilación de DNA de los distintos tipos celulares asociados con la patología en SSc, SLE y RA, así como la influencia de distintos factores (infección con EBV, etc.) en la adquisición de cambios, 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. En este segundo año hemos profundizado en mecanismos relacionados con la adquisición de cambios en la metilación de DNA en procesos de diferenciación exacerbados en enfermedades reumáticas autoinmunes. Además, se ha examinado la adquisición de cambios en las modificaciones de las histonas en tipos celulares relevantes a la patología de estas enfermedades y como resultado de la infección del virus del EBV, que está relacionado con la patogenia de las mismas. El primer estudio ha permitido identificar un papel central al factor transcripcional PU.1 en la adquisición de cambios en la metilación de DNA. El segundo ha permitido determinar la existencia de cambios en modificaciones típicas de heterocromatina como consecuencia de la infección de las células B con el EBV.



PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

Nutriepigenética 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 general del proyecto es identificar y caracterizar mecanismos de programación temprana de la susceptibilidad a la obesidad sensibles a nutrientes o condiciones nutricionales específicas. Utilizando modelos animales (rata y ratón), investigamos si intervenciones nutricionales en etapas tempranas de la vida –que sabemos o sospechamos pueden asociarse a diferencias en la propensión a la obesidad en la edad adulta– impactan procesos involucrados en el control de la adiposidad corporal. En particular, los objetivos del proyecto son estudiar si dichas intervenciones pueden modificar (i) el estado de metilación de promotores de genes candidatos relacionados con aspectos del control del balance energético y/o (ii) la capacidad de células precursoras del tejido adiposo blanco (TAB) de diferenciarse en células con mayor capacidad para quemar, en vez de almacenar, grasas (proceso de marronización o *browning*).

Durante este último año, se ha aplicado el sistema SABiosciences/Qiagen “EpiTect Methyl qPCR System” a la investigación del estado de metilación de promotores de genes específicos (NPY, ATGL, LPL) en hipotálamo y TAB inguinal en el modelo de restricción calórica durante la gestación y



suplementación con leptina durante la lactancia en ratas, en el que previamente se han identificado dichos genes como genes candidatos. Los resultados obtenidos permiten descartar cambios en la metilación del ADN en la zona de los correspondientes promotores analizada, y apuntan a la necesidad de aplicar métodos alternativos que permitan analizar zonas más amplias. Por otro lado, se han realizado tres experimentos independientes para estudiar el impacto de la administración de dosis moderadas de leptina, resveratrol y ribósido de nicotinamida a crías de ratón lactantes sobre el desarrollo temprano del tejido adiposo, el potencial de marronización del TAB, y las respuestas a una dieta normolipídica u obesogénica (rica en grasa) en la edad adulta. Los resultados más destacados obtenidos hasta la fecha muestran que los tratamientos con leptina y resveratrol

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas

1

durante la lactancia afectan la respuesta posterior a una dieta obesogénica de manera sexo-específica, y permiten relacionar estos cambios con cambios sexo-específicos en la capacidad de marronización del TAB inducidos por el tratamiento y puestos de manifiesto a edad joven.

Epigenoma y transcriptoma de la nocicepción (Epigenómica funcional de la nocicepción)

Investigador Principal: Ángel Manuel Carrión Rodríguez

Centro de Investigación: Facultad de Ciencias Experimentales.

Universidad Pablo de Olavide. Sevilla.



El estado determinado o diferenciado de una célula se hereda a las células hijas en forma de un determinado código epigenético. El reciente descubrimiento de que

nuevas experiencias que conducen a modificaciones duraderas del comportamiento producen alteraciones del equilibrio de las modificaciones epigenéticas (aumento de acetilación y PARilación de histonas y disminución en la metilación de ciertos promotores), hace pensar que el almacenamiento de información en el sistema nervioso podría recaer en parte en la alteración más o menos permanente del código epigenético de las neuronas. Estos cambios epigenéticos alterarían el patrón de expresión génica debido a modificaciones duraderas de la estructura cromatínica. El dolor, especialmente el crónico, es un síntoma que está presente en multitud de patologías y cuyo tratamiento no es efectivo en la mayor parte de los pacientes. Las bases celulares y moleculares del dolor crónico no están bien establecidas, lo que nos ha llevado a preguntarnos si los escasos cambios de la expresión génica descrita en el desarrollo de dolor crónico podrían estar relacionados con alteraciones del epigenoma de las células neurales. Por ello, el objetivo general de este proyecto será profundizar en el posible papel de los factores epigenéticos en la modulación de la nocicepción y su posible utilización terapéutica (epigenómica funcional del dolor).

Los acetilomas de la diferenciación neural

Investigador Principal: Mario Fernández Fraga

Centro de Investigación: Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias (IUOPA)-Universidad de Oviedo.

El objetivo de este proyecto es estudiar el papel de la acetilación de la histona H4 durante la diferenciación neural. Para ello nos planteamos analizar sus niveles globales, determinar su distribución nuclear y caracterizar su distribución en el genoma en relación a los perfiles de expresión génica.



ca y al grado de compactación de la cromatina. Para determinar los acetilomas completos de la histona H4 utilizamos técnicas de inmunoprecipitación de la cromatina (ChIP) combinadas con técnicas de ultra-secuenciación. Mediante técnicas de HPLC/HPCE e inmunodetección hemos determinado que los niveles de H4K16ac suben durante la formación de neurosferas en la línea embrionaria de ratón JM8A3 y desciden ligeramente durante la formación de células parecidas a neuronas. Sin embargo, los niveles de H4k12ac desciden progresivamente durante todo el proceso de diferenciación neural, *in vitro*. Mediante ensayos de expresión hemos demostrado que las histonas durante los primeros pasos de la diferenciación neural, que produce un descenso de las desacetilasas de histonas HDAC1 y HDAC2, podría explicar el aumento de acetilación en la histona H4. Debido a los bajos niveles de H4k16ac que presentan los tumores, y a que algunas HDACs se encuentran sobreexpresadas en gliomas, hemos comenzado a realizar un estudio de perfiles de expresión de HDACs en función del grado de diferenciación de astrocitomas. Determinar los mecanismos epigenéticos asociados al grado de diferenciación tumoral puede ser útil en el diseño de nuevas terapias más personalizadas en función del paciente.



Alteraciones epigenéticas en neuronas tetraploides y enfermedad de Alzheimer

Investigador Principal: José María Fraile López

Centro de Investigación: Instituto Cajal. CSIC. Madrid.



En este proyecto planteamos estudiar los cambios epigenéticos asociados con la tetraploidía en neuronas, postulando que tales cambios podrían observarse también en el cerebro de Alzheimer.

En primer lugar, nos propusimos realizar un análisis genómico diferencial entre neuronas diploides y tetraploides aisladas de la corteza cerebral murina adulta con la idea de determinar qué genes sufren cambios en su expresión. Para ello hemos usado como modelo ratones *Mapt*^{tm1(GFP)Kit}/⁰, cuyas neuronas expresan GFP. Hemos desarrollado un protocolo de cuantificación de la cantidad de ADN *in vivo* utilizando Vibrant DyeCycle Ruby. El marcaje del ADN con esta molécula nos ha permitido aislar por FACS neuronas (GFP+) tetraploides y diploides. El ARN total de estas neuronas ha sido enviado para su secuenciación masiva (RNA-seq), y en la actualidad estamos a la

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

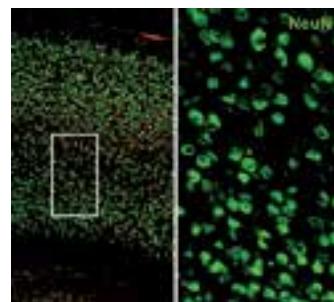
Artículos generados en Revistas	5
Comunicaciones en congresos nacionales	3
Comunicaciones en congresos internacionales	9

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

espera del análisis bioinformático que nos informará de los genes que se expresan diferencialmente entre las neuronas tetraploides y diploides.

Con esta información estudiaremos los mecanismos epigenéticos involucrados en los cambios de expresión génica asociados con la tetraploidía neuronal centrándonos en aquellos genes



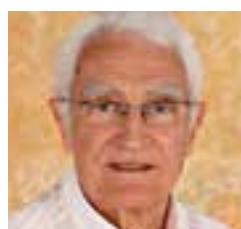
interesantes desde un punto de vista fisiopatológico. Para ello, y en tanto dispongamos de la información procedente del RNA-seq, hemos desarrollado un protocolo para la obtención de ADN genómico procedente de neuronas tetraploides y diploides y su posterior tratamiento con bisulfito. Este procedimiento nos está permitiendo analizar la metilación de citosinas en islas CpG de regiones controladoras de *imprinting*, que podrían ser alterados en las neuronas tetraploides.

Finalmente, los genes con alteraciones en su patrón de regulación epigenética serán objeto de análisis en neuronas procedentes de la corteza cerebral de un modelo murino de Alzheimer, con la esperanza de detectar dianas para un futuro abordaje terapéutico.

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.



Utilizando ratas gestantes alimentadas con una dieta semisintética conteniendo distintas proporciones de diferentes ácidos grasos durante la primera mitad de la gestación (la denominada “fase anabólica”), se ha pretendido estudiar sus consecuencias metabólicas tanto en la madre como en el feto y crías durante la etapa perinatal, así como en dichas crías cuando adultas. Especial atención se ha tenido en determinar los efectos de la presencia de ácidos grasos *trans* durante la etapa perinatal y de la sensibilidad insulínica en crías adultas de madres que recibieron una dieta conteniendo un 10% de distintos tipos de aceites como único componente graso. Los resultados obtenidos demuestran, por un lado, que los ácidos grasos que ingiere la madre durante la primera mitad de la gestación se acumulan en su tejido adiposo y son movilizados alrededor del parto, siendo captados por la glándula mamaria y llegan a ser accesibles a los recién nacidos lactantes. Y por otro lado, que la ingesta de ácidos grasos ω -3 por la madre en esa primera mitad de la gestación reduce la resistencia insulínica que se produce con

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

la edad en su descendencia, siendo este efecto especialmente manifiesto en machos, mientras que es inapreciable en las hembras.

A su vez, con la finalidad de conocer las potenciales implicaciones de alteraciones en el metabolismo lipídico en mujeres gestantes con diabetes gestacional (GDM) y en controles sobre el crecimiento fetal, se han estudiado los niveles de determinadas adipocitoquinas y de parámetros lipídicos en las madres y cordón umbilical, determinando también el desarro-



llo intrauterino y la grasa corporal en sus recién nacidos. Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que el mayor acúmulo de depósitos grasos y tendencia a la macrosomía en los recién nacidos de mujeres con GDM son consecuencia más de los cambios en los parámetros lipídicos de la madre que en su glucemia.

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.



En el cerebro adulto la glicoproteína Reelina regula procesos involucrados con la formación de memoria y plasticidad sináptica. La vía de señalización de Reelina y la transducción de su señal

intracelularmente determinan la fosforilación de diversas quinasas, entre ellas las involucradas en modular la fosforilación de tau. Por todo ello determinar una potencial alteración en su expresión en la enfermedad de Alzheimer (EA) es importante. Hemos planteado examinar la posible regulación genética y epigenética de Reelina en la EA, principalmente a través del estado de metilación de su promotor, y la influencia que el péptido β -amiloide (o A β) pueda tener en la misma. Hemos avanzado en la caracterización del procesamiento del receptor de Reelina, ApoER2, tras su unión a Reelina, y particularmente en la generación de fragmentos intracelulares que puedan tener capacidad de intervenir a nivel de transcripción. Localizamos fragmentos de ApoER2 en el núcleo celular y comprobamos cómo modulan (inhiben) la actividad del promotor de la propia reelina. Estos fragmentos de ApoER2 se generan a nivel de membrana plasmática mediante la actividad de complejo γ -secretasa, fundamental en la generación del A β . Precisamente el A β interfiere también en el procesamiento postraduccional de la Reelina, determinando formas anómalas de Reelina que se unen con menor afinidad al ApoER2 y por

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados
en Revistas 2

Comunicaciones en congresos
internacionales 2

tanto se genera menor cantidad de fragmentos intracelulares del receptor, fallando el mecanismo de autorregulación de la vía. Todo ello pensamos determina que en el cerebro de sujetos con EA haya mayor cantidad de Reelina, pero que esta no sea biológicamente activa. Nos queda por determinar el efecto directo que pueda tener el A β en la actividad metiltransferasa (DNMT) y el grado de metilación del promotor de Reelina en muestras de cerebro EA.

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.



La caracterización de la estructura del aerosol en los distintos ensayos de combustión llevados a cabo dentro del marco de este proyecto han demostrado que esta depende, principalmente, de la eficiencia en el proceso de combustión, además del combustible utilizado. Por ejemplo, los análisis de las partículas emitidas en los experimentos llevados a cabo en la planta piloto del CESAM (Universidad de Aveiro) de quema de biomasa para la producción de calefacción en hogares han puesto de manifiesto cómo parámetros tales como la relación entre la cantidad de carbono orgánico y elemental emitida -unidos a las características de la combustión- produce agregados más compactos o más ramificados en función de que esta crezca o decrezca. Esto se traduce en una mayor o menor capacidad de absorción de luz del aerosol, respectivamente, desde su más reciente formación. Algo similar ocurrirá con la eficiencia de este para formar nubes.

Por otro lado, los primeros datos obtenidos en atmósfera han puesto de manifiesto que el emplazamiento de la estación de medida en el CIEMAT puede resultar representativo de la media de las concentraciones registradas en la ciudad de Madrid durante los episodios de inversión térmica en invierno, asociados a las mayores cargas de aerosol de origen antrópico. Una primera evaluación sobre el origen de los aerosoles de combustión sugiere que las emisiones de combustibles fósiles prevalecen en este tipo de episodios frente a la biomasa, estando principalmente asociados a procesos más lentos de envejecimiento atmosférico. En la siguiente fase del proyecto se estudiará la evolución de la estructura de este tipo de aerosol y cómo esta afecta a las propiedades ópticas e higroscopidad asociadas. Por último, cabe destacar que los instrumentos adquiridos dentro del proyecto para este estudio han pasado a formar parte de la red europea ACTRIS (<http://www.actris.net>).

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas 2

Comunicaciones en congresos internacionales 11

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 NANO-GEI tiene como principal objetivo el desarrollo de nuevos materiales nanoabsorbentes para la eliminación de gases de efecto invernadero (GEI) por su gran interés medioambiental y por la necesidad de reducir la concentración de estos en la atmósfera. Dichos nanoabsorbentes están basados en nanopartículas (NPs) inorgánicas y de bajo coste las cuales pueden ser inmovilizadas en soportes porosos. Las actividades principales del proyecto son: 1) síntesis y caracterización de distintos tipos de nanomateriales; 2) ensayo de los nanomateriales para la eliminación de GEI y comparación con los materiales comerciales; 3) desarrollo a escala laboratorio de los equipos de tratamiento (lavador de gases, lecho fijo y lecho fluidizado); 4) realización del modelo matemático para su optimización para escalado y; 5) análisis del impacto ambiental. Los resultados obtenidos hasta el momento se han focalizado en la puesta a punto del sistema de análisis y detección de CH_4 y de NO_2 mediante cromatografía de gases así como la preparación de diferentes nanomateriales. El sistema establecido nos ha permitido obtener resultados satisfactorios en cuanto a la capacidad de adsorción de CH_4 de ciertos nanomateriales en comparación con carbón activo y zeolita comerciales. En concreto, se ha observado un aumento en la cinética de adsorción de NPs de magnetita (Fe_3O_4), de NPs de óxido de titanio (TiO_2) y de material nanocomposite consistente en NPs de MnFe_2O_4 y Fe_3O_4 estabilizadas en un soporte polimérico sulfónico de poliestireno-divinilbenceno y zeolita. Por ejemplo, se ha obtenido una adsorción del 70% en un tiempo inferior a 24h con una concentración de 0.06 mg NPs/ μl CH_4 para el caso de NPs de Fe_3O_4 siendo 10 veces superior al carbón activo y el doble que la zeolita. Esta adsorción aún aumenta el doble cuando estas se encuentran inmovilizadas en polímeros. Actualmente, se está trabajando en la optimización de las condiciones de adsorción como son: temperatura, agitación, cantidad de nanomaterial, etc. Así, se propone para los siguientes meses del proyecto, la elaboración de nuevos nanomateriales (otros soportes de interés y/o nanopartículas), su estudio de la eficiencia de adsorción y desorción, escalado de la tecnología entre otras actividades previamente comentadas.



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

Investigadora Principal: María Teresa Munesa Pérez

Centro de Investigación: Universidad de Barcelona.



Este proyecto estudia la abundancia de genes de resistencia a antibióticos y su movilización ante episodios climáticos extremos, para conocer los posibles mecanismos de transferencia de estos genes y controlar la emergencia de nuevas resistencias. Para ello es necesario:

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.

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 estado del proyecto que se encuentra en su segunda anualidad es:

Actividad 1: Se han usado las reacciones de qPCR para la detección de ocho genes de resistencia: betalactamasas (TEM, CTX-M grupos 1 y 9), mecA, armA y genes qnrA y qnrS.

Se ha optimizado la metodología de extracción de ADN bacteriano para muestras de agua y de sólidos (sedimentos de río y lodos de depuradora).

Actividades 2 y 3: Se ha finalizado el muestreo de agua residual y de río en periodos de sequía, más habituales. A pesar de la falta de episodios de lluvia, se han obtenido muestras. Se ha determinado estadísticamente el caudal del río necesario para considerar un episodio de lluvia, dado que no estaba claro qué nivel de intensidad y duración de la lluvia eran necesarios.

Los resultados indican incremento moderado de los genes de resistencia en periodos de lluvia, debidos principalmente a la resuspensión del sedimento, que actúa como reservorio. Se esperan resultados definitivos al final del proyecto.

Actividad 4: Se confirma que los sedimentos de río actúan como reservorio de genes de resistencia, mostrando valores muy elevados de la mayoría de los genes. Se está pendiente de recopilar algunas muestras más de sedimentos de río tras la crecida causada por lluvias, para verificar las variaciones en los números de genes de resistencia. Se pretende realizar ensayos de microcosmos para evaluar la persistencia de los genes de resistencia.



PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	5
Comunicaciones en congresos nacionales	4
Comunicaciones en congresos internacionales	2

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.



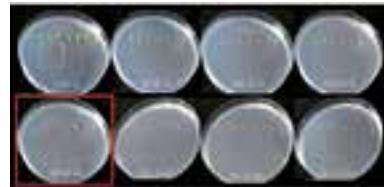
El objetivo de este proyecto es la identificación de genes implicados en la respuesta a metales pesados usando como modelo suelos contaminados de las zonas de Riotinto y Alquife, mediante un escrutinio en una colección de mutantes de *Arabidopsis thaliana*. Además, se caracterizarán estos mutantes y 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 el 2013 se ha seleccionado un medio de cultivo con un cóctel de metales formado por Cd, Cu y Cr (50, 50 y 100 μ M, respectivamente), de un total de 23 combinaciones de metales, lo más similar posible a lo encontrado en los suelos de las minas de Alquife. Además, se ha comparado el crecimiento de aproximadamente 7.000 líneas mutantes con respecto al WT en el medio seleccionado y se han obtenido 74 líneas que confirman el fenotipo de mayor resistencia y 56 líneas que confirman el fenotipo de mayor sensibilidad a metales que el WT. Finalmente, se han identificado los genes responsables de la mutación en cada una de las líneas de interés y se han clasificado según su función metabólica. Por otro lado, se ha analizado la respuesta de las raíces de soja al tratamiento con Cd durante seis días, observando una respuesta rápida de las plantas al estrés oxidativo inicial encontrado gracias al incremento de la disponibilidad de NADPH, necesario para el funcionamiento del ciclo ascorbato-glutatión.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados
en Revistas

2



6. CIENCIAS DEL MAR

Estudio de la invasión y tráfico intracelular de *Photobacterium damselaе 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. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.



Photobacterium damselaе subspecies piscicida (Phdp), es un importante patógeno de peces que afecta a distintas especies en Europa, Japón, Estados Unidos y la franja mediterránea. En la actualidad la expansión de la pasterelosis ha llegado a convertirse en un problema de primer orden en la acuicultura marina mundial. En el

Archipiélago Canario es una de las enfermedades de mayor prevalencia y repercusión económica para la acuicultura, con una tendencia de presentación estacional, en épocas estivales. Diferentes estudios han revelado que Phdp posee factores de virulencia que intervienen en su patogénesis. Además, nuestro grupo, ha caracterizado la resistencia que presenta este patógeno al suero de distintas especies de peces. Esta bacteria es, además, un patógeno intracelular facultativo capaz de residir en el interior de células fagocíticas profesionales, los macrófagos. La mayoría de grupos que trabajan en este campo han centrado sus estudios en este tipo celular del sistema inmunitario para estudiar la inmunidad inespecífica frente a este patógeno, sin prestar demasiada atención a su interacción con células fagocíticas no profesionales o con células no fagocíticas, a pesar de que un número cada vez más amplio de literatura ha revelado que también es capaz de infectar dichos tipos celulares en diferentes especies de peces.

A pesar de los estudios sobre la inmunología innata de la dorada, la información sobre la patogénesis de la pasterelosis es muy escasa. Además, la interacción de Phdp con células no fagocíticas de dorada no ha sido estudiada previamente.

Como resultados de 2013 hemos obtenido:

A) TRANSFORMACIÓN

Hemos conseguido tener a *Photobacterium damselaе subsp. piscicida* C2 transformada con GFP y DSred para los estudios de tráfico intracelular y de viabilidad tras la infección.

B) EXPRESIÓN GÉNICA

Para nuestros experimentos posteriores utilizaremos *Photobacterium damselaе subsp. piscicida* a una MOI de 1/50 con un tiempo de estimulación de 90 minutos.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas 1

Comunicaciones en congresos internacionales 1

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.

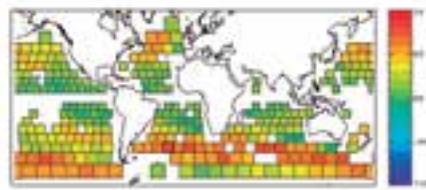


Las corrientes oceánicas son un elemento clave en la comprensión de muchos de los fenómenos oceánicos y climáticos y su conocimiento es fundamental para aplicaciones operacionales y de navegación. Actualmente las medidas de altimétricas permiten reconstruir el campo de

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 cubertura nubosa del océano hace necesario utilizar imágenes de SST obtenidas en el espectro de microondas y, 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.

Dentro de la aproximación eSQG las medidas de SST y de altimetría son equivalentes, lo que nos permite reformular el método en el espacio de Fourier para combinar de manera muy natural ambos tipos de observaciones teniendo en cuenta que, el altímetro captura bien el espectro de energías y la SST, la posición de las estructuras. Hemos evaluado esta nueva metodología durante el período en el que hubo un máximo de satélites disponibles (2002-2005). Además,

también comparamos la nueva metodología con las velocidades obtenidas utilizando solo observaciones de SST mediante la aproximación de eSQG. Para ello, en ambos casos tomamos como referencia las corrientes obtenidas a partir de la altimetría. Los resultados muestran que la nueva metodología propuesta mejora la reconstrucción casi-geostrófica.



PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	3
Comunicaciones en congresos nacionales	1
Comunicaciones en congresos internacionales	9

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 denominado de forma genérica *Quorum Quenching* (QQ). En el presente proyecto se pretende la caracterización de las cepas con actividad QQ aisladas con anterioridad del medio marino y explorar de forma más completa la actividad QQ en este medio, para la obtención de nuevos aislados con actividad QQ. Durante el año 2013 los esfuerzos se han centrado en la caracterización de la actividad del enzima Aii20J, clonada durante la primera anualidad del proyecto. En este sentido se ha comprobado el potencial de esta enzima purificada en estudios comparativos con enzimas de QQ terrestres (AiiA de *Bacillus*) con respecto a la actividad específica y resistencia a temperatura, lo que ha derivado en la presentación de una nueva patente. Se ha avanzado también en la caracterización de la actividad inhibitoria de la formación de biofilm en patógenos Gram positivos (*Staphylococcus aureus* y *Streptococcus mutans*) de los extractos de la cepa 20J y del enzima Aii20J y en la clonación de nuevos enzimas de QQ de las cepas marinas 20K (lactonasa) y 20L (acilasa). Finalmente, se ha obtenido una colección de 1.583 cepas bacterianas de algas marinas y 155 cepas del mismo origen resistentes a temperatura con las que se ha iniciado el proceso de cribado para la identificación de nuevos inhibidores de QS, tarea en la que se centrará la actividad del proyecto en 2014.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

• 2. INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS SOCIALES

El sistema educativo, la productividad de la economía española, la sostenibilidad medioambiental, y la distribución comercial han centrado los proyectos de investigación financiados por la Fundación Ramón Areces en 2013 en el ámbito de las Ciencias Sociales, y adjudicados mediante el Concurso Nacional de Ayudas a la Investigación que la institución convoca anualmente para investigadores menores de cuarenta años. Los beneficiarios de dichas ayudas son grupos de investigadores jóvenes, con sólidos expedientes académicos, que llevan a cabo sus actividades en universidades y centros de investigación distribuidos por todo el país. Las ayudas 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.

Entre las investigaciones actualmente en fase de realización, dentro del área educativa, tres proyectos analizan los efectos que sobre el rendimiento escolar tiene la calidad del profesor y la asignación de niños a escuelas públicas, así como la medición de la eficiencia de la educación primaria.

En el área de economía internacional, tres proyectos analizan la posible prevención de contagio en las crisis de deuda internacionales, los nuevos factores de demanda y el cambio estructural en economías en creci-

miento, y los efectos salariales de los desequilibrios comerciales. Otros dos proyectos consideran aspectos sectoriales: el primero considera la relevancia del sector servicios como posible motor de desarrollo, mientras el segundo considera las relaciones entre economía bancaria y economía productiva y analiza la estructura que debe tener una regulación efectiva de las actividades del sector financiero.

En el ámbito de la economía pública, varios proyectos prestan atención a los graves efectos de la actual crisis.

Un proyecto analiza los factores que determinan la exclusión social y las medidas contra la misma, mientras otro proyecto estudia la persistencia intergeneracional de la pobreza en la Unión Europea. Dos investigaciones se concentran en temas de salud, estudiando las políticas públicas sobre fecundidad y salud neonatal y el valor social de las comunidades de salud virtuales.

La Historia Económica ha sido un área tradicional de interés para la Fundación Ramón Areces. Tres proyectos de investigación analizan



actualmente los mecanismos de rendición de cuentas desde la Edad Media, la integración de mercados de grano en Europa, Asia y América entre 1700 y 1914, las experiencias vividas en la creación de zonas monetarias óptimas, y las oleadas de cambio tecnológico en la fase de mecanización de la industria española.

Por último, dentro de la estrecha colaboración de la Fundación con la Cátedra Ramón Areces de Distribución Comercial de la Universidad de Oviedo, dos proyectos estudian el régimen jurídico de comercializa-

ción y distribución internacional, y la repercusión que la eliminación de marcas nacionales en alimentación tiene sobre la imagen de los establecimientos.

A través de su página Web, la Fundación Ramón Areces proporciona información sobre los resultados alcanzados en todas estas investigaciones, así como en los proyectos de investigación financiados en convocatorias anteriores y ya finalizados.

• 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. Martín

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



El objetivo de nuestro trabajo consiste en documentar la relación entre los *defaults* soberanos y el sistema bancario. En particular, queríamos contestar las siguientes preguntas: (i) ¿Cuál es la cantidad de bonos públicos que tiene el sistema bancario? ¿Cómo varía esta tenencia de bonos entre bancos y países y a lo largo del tiempo?

(ii) ¿Cuál es el impacto de estos bonos públicos sobre la cantidad de préstamos otorgados por el sistema bancario, tanto durante períodos “normales” como en tiempos de crisis en los que se producen *defaults* del sector público? Los principales resultados de nuestro análisis son los siguientes: (1) En general, los sistemas bancarios tienen una gran cantidad de deuda pública. En los países que experimentan al menos un *default* soberano durante el período de muestra, el 14.4% de los activos del sistema bancario está invertido en deuda pública. (2) En promedio, los bancos incrementan su tenencia de bonos públicos durante las crisis de deuda soberana, del 14% al 15% de sus activos. (3) La cantidad de bonos públicos en manos de los bancos tienen un impacto significativo sobre el crédito otorgado por el sistema bancario. En concreto, al producirse un *default* soberano. En este último caso, un incremento del 10% en los bonos públicos de un banco está asociado con una caída del 3.2% en el crédito que otorga.

2. ECONOMÍA PÚBLICA

Igualdad de oportunidades y *School Choice*

Investigadora Principal: Caterina Calsamiglia Costa

Centro de Investigación: Universidad Autónoma de Barcelona.

En este proyecto queremos enfatizar el papel del mecanismo de asignación de niños a escuelas como elemento fundamental para determinar la igualdad de oportunidades y la eficiencia del sistema educativo. En una primera parte explotamos un experimento natural ocurrido en Barcelona

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	2
Comunicaciones en congresos internacionales	7

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas	1
Comunicaciones en congresos nacionales	9
Comunicaciones en congresos internacionales	18

para verificar empíricamente que el mecanismo utilizado actualmente en España y en muchos países del mundo obliga a las familias a escoger las escuelas de su barrio aunque estas no sean las que más les gusten. Esto implica que la distribución de familias en barrios vendrá condicionada por el mecanismo y que las fuerzas segregadoras son potencialmente muy relevantes. En la segunda parte analizamos formalmente la relación entre el mecanismo de asignación y la distribución de las familias en barrios y escuelas resultante, y por tanto el grado de igualdad de oportunidades que ofrecen los distintos mecanismos planteados en la literatura. Encontramos que el mecanismo de Boston, actualmente utilizado en España, genera segregación en los barrios y una alta desigualdad de oportunidades, ofreciendo a las familias con más recursos la posibilidad de acceder a las mejores escuelas públicas. Esto ocurre a través de dos canales. El primero, resulta de la prioridad que en España se da a la residencia en la zona de proximidad de la escuela. El segundo, resulta del hecho de que solicitar plaza en una escuela muy buena supone un riesgo de no entrar en ninguna de las escuelas deseadas. Este riesgo es menor para las familias que tienen la opción de la escuela privada. Por tanto, las familias que pueden permitirse la escuela privada pueden arriesgarse y pedir las mejores escuelas, lo que, a su vez, incrementa sus posibilidades de acceder a las mejores escuelas del sistema.

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.



La eficiencia energética ha tenido un papel central en las políticas energéticas y climáticas, siendo considerada como una de las inversiones con mejores resultados a nivel coste-eficiente en el corto plazo. Sin embargo, la promoción de las medidas de eficiencia, aunque en muchos casos se trata de inversiones rentables, no siempre resulta sencilla. Al fenómeno de no realizar inversiones en eficiencia que parecen rentables se le conoce como paradoja de la eficiencia energética. Existen diversas explicaciones para este fenómeno que van desde la falta de información o los costes de financiación, a cuestiones relacionadas con la percepción del consumidor y la forma de descontar los beneficios futuros. Las etiquetas de eficiencia energética son uno de los instrumentos utilizados para superar algunas de estas barreras. Estas han sido diseñadas para que el consumidor pueda identificar de forma sencilla aquellos productos más eficientes.

En este proyecto hemos tratado de responder a las siguientes dos cuestiones:

1. ¿Cuánto está dispuesto a pagar el consumidor español por el atributo

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

de la eficiencia energética en el caso de los electrodomésticos y los vehículos privados?

2. ¿Cómo funciona el plan RENOVE de electrodomésticos y cuáles son sus impactos?

Finalmente, hemos propuesto un sistema tipo Bonus-Malus, es decir, combinar el uso de subvenciones con la introducción de un pequeño impuesto sobre aquellos electrodomésticos menos eficientes que permitiese financiar el programa de ayudas.

Para ello, hemos desarrollado una metodología que, de forma relativamente sencilla, permite calcular las combinaciones de impuestos y subvenciones que logran cumplir tres objetivos: (a) una mayor efectividad en la reducción del consumo energético, (b) un menor impacto sobre las arcas públicas y (c) una menor ineficiencia económica del instrumento.

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 públicas se deben llevar a cabo basándonos 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 sobre 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.

Este proyecto tiene por objetivo poner de manifiesto el carácter de ac-

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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



tividad económica amparada por las libertades de prestación de servicios y de establecimiento que tiene la distribución comercial, a la luz de la jurisprudencia del Tribunal de Justicia de la Unión Europea. Es objetivo de este proyecto encontrar un marco regulador mínimo común para la distribución comercial en cualquier de los Estados miembros.

Asimismo, es objetivo de este proyecto poner de manifiesto los elementos que integran ambas libertades y los diferentes campos jurídicos en que actúan.

Este proyecto pone de manifiesto que las restricciones propias de la libertad de circulación de mercancías, en concreto, la falta de armonización de modalidades de venta, han quedado superadas por la libertad de prestación de servicios y la libertad de establecimiento.

Este proyecto muestra cómo el Tribunal de Justicia ha considerado que situaciones meramente internas, como abrir una gran superficie comercial, pueden ser de su competencia si pueden afectar a otros operadores comunitarios.

Finalmente, este proyecto muestra que el efecto de estas libertades abarca toda la actividad o la falta de actividad del sector público, en especial, en la jurisprudencia del Tribunal en el ámbito fiscal.

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.



Este proyecto analiza, desde la perspectiva de los consumidores, el valor del cliente para las cadenas minoristas del mercado español de productos de gran consumo así como su obtención y mejora a través de la gestión minorista. Los resultados obtenidos en la investigación realizada evidencian tres antecedentes del valor del cliente en el sector minorista de gran consumo: (1) el valor funcional del servicio, (2) el capital de las marcas de distribuidor y (3) el capital relacional; y alertan a los minoristas de la importancia de alimentar varios de esos tres antecedentes para optimizar el valor de sus clientes. Asimismo, la investigación revela dos moderadores claves en la gestión minorista de su capital cliente: los hábitos de compra de los consumidores respecto a la cadena (esporádicos y habituales) y respecto a sus marcas de distribuidor (pequeños y grandes compradores de marca de distribuidor).

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

El uso efectivo de los sistemas de reabastecimiento automático en las cadenas de suministro de los detallistas

Investigador Principal: Antti Tenhiälä

Centro de Investigación: IE Business School. Madrid.



Los primeros resultados muestran que las puestas en práctica de sistemas de reabastecimiento automático (SRA) estudiadas eran totalmente sólidas en cuanto al tema de la calidad de datos, en el sentido de que la cantidad de errores de inventario implicados en las actuales operaciones al por menor, no tenían un efecto significativo sobre el rendimiento de los sistemas. Aunque esto es una gran noticia para los minoristas y para los vendedores de SRA, no es totalmente satisfactorio en términos académicos. Por tanto, en otoño de 2013 se recopilaron y analizaron más datos para probar los efectos de otros asuntos relacionados con la calidad, y, de manera esencial, para encontrar los límites de la generabilidad, o los "factores de contingencia" que limitan la eficacia de los SRAs. En primavera de 2014, se trabajará en estos análisis y a lo largo del año se publicarán resultados en al menos dos artículos en revistas académicas y se presentarán en conferencias internacionales.

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 de 2012, se llevaron a cabo una veintena de sesiones de laboratorio con la que se generó una muestra grande (n=623, 57% mujeres). Los participantes son estudiantes de primer curso de la Facultad de Ciencias Económicas de la Universidad de Granada.

Los sujetos completaron cuestionario sociodemográfico, una encuesta sobre preferencias sociales y capital social, tres experimentos (juego del dictador, del ultimátum y de la confianza) y test cognitivos (CRT, Penn State, otros). Al terminar, se les escanearon las manos derecha e izquierda para calcularles el *digit ratio* (2D:4D). Este es un biomarcador que refleja el equilibrio entre la exposición fetal o prenatal a la testosterona y a los estrógenos. Dicha exposición se mide como el cociente entre la longitud del dedo índice y el anular). El 2D:4D está negativamente correlacionado con el razonamiento abstracto y con la aversión al riesgo. El *Cognitive Reflection Test* (CRT) combina dificultad mate-

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados
en Revistas

1

mática con autocontrol y está relacionado con la inteligencia y, además, presenta buenas correlaciones con decisiones en entornos estratégicos (juegos) y en mercados (burbujas).

La pregunta que queríamos responder era si los sujetos que han tenido mayor exposición prenatal a las hormonas masculinas (menor 2D:4D) también alcanzaban mejores puntuaciones en el CRT. Es importante destacar que el 2D:4D es distinto para hombres que para mujeres (mayor para estas) pero, sobre todo, que es prenatal y, por tanto, no está condicionado por la educación ni la renta familiar y, por supuesto, no es manipulable.

Los resultados hablan por sí solos. Hay una relación negativa y significativa entre el 2D:4D y el CRT. La relación se observa tanto en la mano izquierda como en la derecha y resulta más fuerte para las mujeres que para los hombres.

Dicho de otro modo, los sujetos (sobre todo las mujeres) que recibieron mayor proporción de testosterona vs estrógenos antes de nacer son capaces de resolver más preguntas en el CRT. El mismo resultado sigue sobreviviendo a la inclusión de la paciencia (que se relaciona negativa y significativamente con el CRT) y las habilidades matemáticas básicas del sujeto (que se relacionan positiva y significativamente con el CRT). Dicho de otro modo, a pesar de controlar por las habilidades matemáticas y por la paciencia de los sujetos, los que tienen menor 2D:4D (más testosterona) tienen mayor capacidad para resolver problemas abstractos complejos, lo que quiere decir que tienen un IQ mayor.

El esfuerzo individual y su dependencia del entorno familiar y escolar como factores clave del rendimiento escolar

Investigador Principal: Pedro Landeras Cicero

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



El objetivo de nuestra investigación es presentar las diferencias en tiempo de estudio que existen entre los alumnos de diferentes países y explorar si existe una relación causal entre dicho tiempo y los rendimientos obtenidos en la prueba PISA, haciendo especial hincapié en el entorno familiar y escolar del alumno. Asimismo, analizamos, utilizando datos del *World Value Survey* (WVS), si existe una relación causal entre las diferencias de rendimiento observadas entre países y la transmisión entre generaciones de determinados valores culturales relacionados con el esfuerzo en esos países. Los principales resultados que cabe destacar son los siguientes:

Cuando comparamos países, el tiempo total de estudio no está relacionado con el rendimiento académico. Ahora bien, si en lugar de considerar el tiempo de estudio en términos absolutos, consideramos la distribución de ese tiempo de estudio en términos relativos, entonces lo que se observa

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

es que son, precisamente, aquellos países que proporcionalmente tienen más horas de estudio lectivo los que alcanzan mejores resultados PISA. Por el contrario, los países, cuyos alumnos dedican una mayor proporción de su tiempo total de estudio a hacer deberes y asistir a clases particulares, son los peor clasificados.

- A diferencia de lo observado entre países, a nivel país sí existe una correlación positiva entre tiempo total de estudio y resultados PISA. Si distinguimos entre los tres tiempos de estudio considerados, esta correlación es positiva tanto para el tiempo de instrucción en horario lectivo como para el tiempo haciendo deberes en casa, pero negativa para las clases particulares.
- Para casi todos los países analizados, los alumnos con excelentes niveles de rendimiento son quienes más horas estudian tanto en el centro escolar como en casa haciendo deberes. Y son los estudiantes que acreditan los niveles más bajos de rendimiento quienes, en general, utilizan más las clases particulares.
- Cuando clasificamos los alumnos según diferentes características individuales o aspectos del entorno familiar o escolar, la relación positiva entre más tiempo de estudio en horario no lectivo y un mayor rendimiento académico no siempre se verifica. En particular, las chicas y los alumnos inmigrantes dedican más tiempo a los deberes y a clases particulares, pero muestran un peor desempeño. Los alumnos con padres cuya ocupación profesional es más alta obtienen mejores resultados y también hacen más horas de deberes. Finalmente, acudir a un centro educativo privado o público no apunta a un patrón definido en términos de horas de estudio no lectivo y rendimiento alcanzado.
- Nuestras estimaciones muestran que esforzarse es rentable. La productividad del tiempo de estudio adicional varía según los países, aunque en general más horas lectivas de estudio y más horas de estudio en casa tienen un efecto positivo sobre el rendimiento académico en Ciencias. Por el contrario, más horas de clases particulares afecta negativamente al rendimiento escolar.
- Estos resultados, junto con los obtenidos en la comparación entre países, sugieren que para mejorar el rendimiento medio de los alumnos en un país, una manera de hacerlo es reforzando el papel de los centros educativos para que los alumnos puedan desarrollar en horario lectivo la mayor parte de su tiempo de estudio y formación.
- El entorno familiar resulta ser uno de los factores más relevantes para explicar las diferencias en los resultados de la prueba PISA entre países. Tener unos padres más formados y con mejores ocupaciones profesionales aumenta sin duda el rendimiento escolar de los hijos. Nuestros resultados sugieren que apoyar y tutelar adecuadamente la labor de estudio de los hijos es positivo para que tengan éxito en el colegio.
- Los resultados preliminares referentes a la relación entre la transmisión de valores culturales y el rendimiento escolar muestran que países donde un mayor porcentaje de individuos consideran importante transmitir a los niños valores como “determinación”, “perseverancia” e “independencia”, son aquellos con mejores resultados en todas las pruebas PISA.

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 el curso del proyecto se han preparado seis *papers*. El hilo conductor de todos ellos es tratar de explicar el papel de diferentes entornos sociales e institucionales (familiares, escolares, políticas y prácticas sociales) en la generación de brechas educativas entre chicos y chicas. El proyecto se ha materializado en la preparación de una serie de ponencias y comunicaciones presentadas en distintos congresos y jornadas, nacionales e internacionales (en Ghent, Perpiñán, Madrid, Turín y Hartford-Conncticut). Tres de ellos están siendo objeto de revisión en revistas científicas y otro formará parte de un libro con aportaciones de investigadores de diversos países. También ha dado pie a colaboraciones entre investigadores de distintas universidades y centros de investigación (Universidad de Zaragoza, Universidad de Barcelona, Fundación Jaume Bofill, University of Sheffield, University of Northern Iowa). En tercer lugar, el proyecto ha servido para impulsar una tesis doctoral bajo la dirección conjunta de los investigadores principales del proyecto.

Los determinantes culturales del rendimiento educativo

Investigador Principal: Ildefonso Méndez Martínez

Centro de Investigación: Universidad de Murcia.



El proyecto demuestra que las diferencias internacionales en los valores o cualidades que cada sociedad considera más relevantes en la educación de sus menores, esto es, en la cultura, explican una parte relevante de las diferencias observadas entre países en PISA. Para identificar el efecto de la cultura comparamos el rendimiento en PISA de inmigrantes de segunda generación de diferentes orígenes y que residen en el mismo país de destino. La herencia cultural de cada estudiante se aproxima utilizando la proporción de conciudadanos del país de origen de sus progenitores que elegían cada valor o cualidad de un listado de once cualidades como uno de los cinco a potenciar en un niño cuando los progenitores vivían en él. Constatamos que los valores o rasgos no cognitivos de personalidad se transmiten de padres a hijos afectando al rendimiento académico de estos. Un incremento equivalente a una desviación estándar en nuestra variable cultural explica aproximadamente una quinta parte de la desviación estándar en rendimiento educativo entre países de origen de los estudiantes. Asimismo, demostramos que la transmisión intergeneracional de valores también determina parcialmente los resultados educativos y laborales obtenidos en la edad adulta.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

• 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.



El objetivo principal 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 utilizando datos para EE.UU. Por otro lado, queremos estudiar los efectos de cambios de gasto público sobre la distribución del consumo. En este primer año he escrito un artículo de investigación "The Effects of Government Spending on the Distribution of Consumption" (junto a Gicomo de Giorgi) donde estudiamos los efectos dinámicos de choques de gasto público sobre la distribución del consumo. Los resultados indican que hay un importante grado de heterogeneidad en la respuesta del consumo privado.

En particular, el consumo aumenta en la parte inferior y se reduce en la parte superior de la distribución, lo que implica una reducción significativa de desigualdad en el consumo.

Cómo prevenir el contagio durante las crisis de deuda internacionales

Investigador Principal: Antonio Moreno Ibáñez

Centro de Investigación: Universidad de Navarra.



El proyecto tiene dos objetivos. En primer lugar, conseguimos determinar la exposición del mercado soberano de deuda local a las fluctuaciones de los mercados internacionales de deuda soberana. En segundo lugar, explicamos esta exposición en términos de variables macro-financieras. Obtenemos unas medidas de exposición para 53

países de los cinco continentes que muestran repuntes a finales de 2008 y durante 2011. Esta exposición crece con expectativas de crecimiento negativas, con tipos de interés altos y con altos niveles de deuda pública. Nuestro estudio tiene importantes implicaciones de política económica: sólidos fundamentales macroeconómicos protegen a los países cuando más lo necesitan, en tiempos de turbulencia financiera.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas 1

Comunicaciones en congresos internacionales 6

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas 2

Comunicaciones en congresos nacionales 1

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.



En el primer año de investigación el proyecto se ha centrado en analizar los efectos del cambio en la tasa de inversión sobre la estructura sectorial de la economía. Se ha escrito una extensión del modelo neoclásico con tres sectores que permite cambio estructural debido a (a) demandas no homotéticas en consumo, (b) cambios en los precios relativos entre los sectores, y (c) cambios en la tasa de inversión. El modelo se ha utilizado para derivar las ecuaciones que permiten estimar la diferente participación de manufacturas en los bienes de consumo y bienes de inversión. El modelo se ha estimado por el método generalizado de momentos con datos de 24 economías en transición entre 1960 y 2010. Los resultados muestran la importancia de los cambios en la tasa de inversión para la experiencia de reasignación sectorial en India, China, Japón, Finlandia, Hungría y Paraguay.

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.



El objetivo del proyecto se centra en analizar los principales factores determinantes de la exclusión social, un concepto que engloba no solo el de pobreza sino otras formas de privación material, así como las consecuencias que en términos de bienestar han originado los nuevos desequilibrios y las nuevas pautas de desigualdad que caracterizan a las sociedades modernas. Los resultados obtenidos confirman la necesidad de considerar otros ámbitos de privación, aparte del monetario, que determinan las condiciones de vida de los ciudadanos, y en consecuencia su riesgo de estar en una situación de exclusión social, a la hora de diseñar o plantear las medidas más apropiadas para mejorar el bienestar de los mismos. Asimismo, encontramos evidencia de la necesidad de abordar el problema de la exclusión social adoptando paralelamente un enfoque macroeconómico en el que se tengan en consideración las disimilitudes en aspectos institucionales y/o en factores estructurales de tipo socio-económico entre unos países y otros.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Comunicaciones en congresos internacionales 2

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas 4

Comunicaciones en congresos nacionales 1

Comunicaciones en congresos internacionales 2

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.



El objetivo de este proyecto de investigación es examinar si las comunidades virtuales de salud, o foros de discusión sobre salud *online*, reducen la brecha del conocimiento entre las zonas rurales y las zonas urbanas, aportando, por tanto, valor a la sociedad. Por lo general, las zonas rurales disponen de menos recursos en materia sanitaria, incluyendo un menor número de profesionales médicos. Además, los pacientes de las zonas rurales parecen disponer de menos información sobre su salud que aquellos que residen en zonas urbanas. En conjunto, y tal y como demuestran estudios previos, estos factores hacen que los pacientes de zonas rurales tengan en general un peor estado de salud que los pacientes de zonas urbanas. Las plataformas virtuales como los foros de salud *online*, pueden ser capaces de llenar este vacío, ya que proporcionan un entorno donde ambos tipos de pacientes son capaces de interactuar e intercambiar información. Mediante el análisis de redes sociales examinamos empíricamente si las comunidades virtuales de salud reducen el *gap* de información entre ambos grupos, aportando evidencia sobre el valor social de estas plataformas tecnológicas.

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 (hasta el 31 de agosto de 2013) y Universidad Pompeu Fabra. Barcelona (desde el 1 septiembre de 2013).

Los países desarrollados difieren marcadamente respecto a varios indicadores sociales y económicos cuales la desigualdad de renta, el PIB *per cápita*, la productividad del trabajo y la escolarización, que 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. El objetivo de este proyecto es mostrar que 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 desarrollamos un modelo teórico con empresas y trabajadores heterogéneos, fricciones en el mercado

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Comunicaciones en congresos internacionales 1

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados en Revistas 1

Comunicaciones en congresos nacionales 1

Comunicaciones en congresos internacionales 2

laboral e inversión en capital humano que genera dos equilibrios basados en diferentes expectativas. Un ejercicio cuantitativo demuestra que el modelo es capaz de reproducir en gran parte las diferencias mencionadas arriba entre EE.UU. y países como Italia y España.

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.



Desde hace unos años y como consecuencia, fundamentalmente, de la crisis económica en la que se encuentra nuestro país, las marcas de distribuidor han alcanzado un protagonismo extraordinario en el surtido de los grandes grupos de distribución, especialmente en el sector alimentario. El objetivo de este proyecto es el de analizar este “fenómeno” y sus consecuencias sobre el comportamiento del consumidor en diversos ámbitos. Los primeros resultados obtenidos ponen de manifiesto que el tamaño del surtido en la práctica totalidad de formatos de distribución (hipermercados y supermercados) ha experimentado un crecimiento significativo desde el año 2008, lo que parece sugerir que la distribución alimentaria de nuestro país parece haber “aprovechado” la crisis económica para incrementar el número de referencias en los lineales de sus surtidos. Dado que desde 2010 únicamente la marca propia es la que está creciendo, parece claro que lo que se ha producido es una reducción en la variedad de marcas nacionales ofrecidas y un incremento de la variedad de marcas propias. No obstante, los distribuidores deben de ser “cuidadosos” con el número de marcas nacionales a eliminar, ya que otra de las conclusiones de nuestro proyecto señala que a medida que aumenta el número de marcas nacionales en un surtido (9 frente a 3), se reduce la intención del individuo de cambiar de establecimiento, consecuencia, entre otros aspectos, de la mayor percepción de variedad que tiene el consumidor. Esta circunstancia se acentúa cuando la proporción de marcas nacionales con elevada notoriedad presentes en el surtido es mayor.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

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.



Este trabajo analiza la relación entre los resultados de los test estandarizados en los estudiantes y las prácticas y materiales utilizados por el profesor en clase. Como novedad, construimos esos índices de prácticas y materiales modernos y tradicionales con las respuestas a las mismas preguntas tanto del profesor como de sus estudiantes. La estrategia de identificación se basa en la variación en las prácticas docentes y de materiales entre clases dentro de un mismo colegio. Resultados preliminares demuestran que, utilizando la información de los estudiantes, el índice moderno tiene un efecto negativo y estadísticamente significativo en el rendimiento escolar, mientras que el índice tradicional tiene un impacto positivo y más pequeño. Sin embargo, no encontramos efectos significativos de los índices tradicionales y/o modernos al utilizar las respuestas de los profesores.

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.



En este periodo hemos preparado un primer borrador del trabajo con título “Accounting in the transition from a medieval to a modernstate-The case of Spain (1490-1510)” que se ha presentado en conferencias nacionales e internacionales. Se reproduce a continuación el resumen de este primer borrador, donde se describen los objetivos del mismo así como los resultados obtenidos:

Este trabajo investiga el rol de la contabilidad en la transición del medievo a la época moderna. A partir de las aportaciones teóricas de los sociólogos Bourdieu y Elias examinamos el caso del ejército en el período 1490-1510. En concreto, investigamos el contexto en el que se produce la promulgación de las Ordenanzas Militares de 1494, 1496 y 1503 así como su impacto en la organización del ejército –en particular, en los contingentes participantes en las Guerras de Nápoles (1494-1498 y 1500-1504). Las

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Comunicaciones en congresos nacionales

1

Comunicaciones en congresos internacionales

2

ordenanzas provocaron una serie de reformas administrativas en las que la contabilidad y el proceso de rendición de cuentas tuvieron un lugar destacado. Hemos realizado el análisis en tres niveles: primero, el estudio del "campo social" en el que actúan los dos actores institucionales analizados: la monarquía, como representativa de un incipiente estado-nación, y el ejército. En segundo lugar, se examina cómo las reformas administrativas afectaron a la interacción entre ambos actores. Por último, examinamos cómo las exigencias en cuanto a contabilidad y rendición de cuentas modelaron las relaciones entre actores individuales concretos -el rey Fernando el Católico y el Capitán Gonzalo Fernández de Córdoba, al mando de la misión en Nápoles. Nuestros resultados preliminares indican que las reformas administrativas llevaron a la implementación de determinadas prácticas contables y de rendición de cuentas que afectaron notablemente a las relaciones entre los distintos partícipes y, que en última instancia, promovieron determinados cambios en la concepción del ejército y del estado -desde una concepción medieval hacia una concepción moderna de ambas instituciones. Utilizando las aportaciones de Bourdieu y Elias, se podría afirmar que la contabilidad contribuyó a modelar la "distribución de poder en el campo institucional". Nuestro trabajo también aporta evidencia de cómo la contabilidad se utilizó como mecanismo de vigilancia y control, permitiendo la acumulación de información codificada que posteriormente podía utilizarse para evaluar las actividades y el comportamiento de los individuos.

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. Madrid.



Este proyecto ofrece una contribución dentro del estudio histórico de la globalización y la gran divergencia. Además, el proyecto presenta innovaciones metodológicas estadísticas y econométricas, específicamente, para el estudio de la integración de mercados. Por el momento, las principales contribuciones de la investigación son: 1) Europa y Norteamérica muestran un alto grado de integración nacional en sus mercados de grano durante el siglo XVIII; 2) Europa presenta un grado de integración intra- e inter- continental creciente durante ese siglo que se rompe con las guerras napoleónicas. Después de un impasse de 40 años, el proceso de integración internacional entre Europa y América se acelera espectacularmente desde 1860; 3) Japón y China exhiben un elevado nivel de integración nacional durante el siglo XVIII, pero este se reduce en la segunda mitad del XIX; 4) En cambio, los principales países de Asia no muestran ningún indicio de integración intracontinental o intercontinental.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

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

Experiencias históricas en la formación de áreas monetarias óptimas

Investigador Principal: Markus Lampe

Centro de Investigación: Universidad Carlos III de Madrid.



El proyecto considera cuatro estudios de casos para analizar precondiciones, funcionamiento y resultados de los procesos de integración monetaria según el marco de la teoría de áreas monetarias óptimas: la integración de la economía real española en el s. XVIII, la integración financiera española durante el s. XIX, la integración de la

economía monetaria y real estadounidense desde el s. XIX y el papel de los flujos de información en la integración económica internacional durante el periodo del sistema monetario de patrón oro que abarca desde la primera globalización de finales del s. XIX y su disolución definitiva en el periodo de entreguerras.

En el primer año de duración del proyecto se han elaborado las bases de datos de cada estudio de casos partiendo de fuentes primarias como el Catastro de Enseñada, prensa comercial y financiera de la época y estadísticas históricas. Se ha verificado también la utilidad de las bases de datos para la investigación de los estudios exploratorios. Para el segundo año del proyecto se prevé finalizar el análisis y presentar y publicar los resultados de los cuatro subproyectos.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos generados
en Revistas 1

Comunicaciones en congresos
internacionales 1

• XII CONCURSO NACIONAL

De 17 de octubre de 2013 a 17 de octubre de 2015

1. ECONOMÍA INTERNACIONAL

Los efectos de los desequilibrios comerciales en la desigualdad salarial

Investigador Principal: Rosario Crinò

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



Las dos últimas décadas han sido testigo de un aumento sin precedentes en los desequilibrios comerciales: muchos países industrializados han incurrido en crecientes déficits comerciales frente al mundo en desarrollo. La reciente crisis financiera ha puesto de relieve este fenómeno, el cual tiene unas implicaciones que requieren de una

mejor comprensión. Sin embargo, esta tarea es difícil porque los modelos de comercio internacional existentes suelen resolverse bajo el supuesto de “comercio equilibrado” y, por tanto, son poco adecuados para estudiar las consecuencias de los desequilibrios comerciales entre países.

Este proyecto apunta a avanzar en el análisis de los desequilibrios comerciales, proporcionando una evaluación exhaustiva de sus efectos sobre una dimensión fundamental del bienestar de los países: la desigualdad salarial. En las últimas décadas, la desigualdad salarial ha aumentado considerablemente en todo el mundo, y la diferencia de salarios entre trabajadores de alta y baja cualificación ha subido considerablemente tanto en países desarrollados como en países en desarrollo. Estos patrones están en desacuerdo con la Teoría Tradicional del Comercio Internacional (modelo Heckscher-Ohlin), según la cual, el comercio internacional debería incrementar la desigualdad salarial en países abundantes en trabajo cualificado y reducirla en países con escasez de ese factor.

El primero objetivo de este proyecto es el de extender la Teoría Tradicional del Comercio Internacional para permitir desequilibrios comerciales y mostrar cómo, en tal configuración, el comercio internacional puede aumentar la desigualdad salarial en todo el mundo, proporcionando así una posible solución a uno de los enigmas más importantes para la Teoría Tradicional del Comercio Internacional. El segundo objetivo del proyecto es probar empíricamente el nuevo mecanismo del modelo y evaluar su relevancia cuantitativa comparada con otras posibles explicaciones de la desigualdad salarial sugeridas en la literatura, tales como la deslocalización, la inversión extranjera directa, el progreso técnico y el crecimiento de la productividad. Los resultados del proyecto producirán nuevos conocimientos para la evaluación de las políticas de tipo de cambio destinadas a incrementar los excedentes comerciales de un país manteniendo la moneda devaluada. Asimismo, dichos resultados producirán nuevos conocimientos para la evaluación del papel de la Organización Mundial del Comercio en el desarrollo de intervenciones adecuadas para reequilibrar la economía mundial en el futuro.

Riesgo de interés e inflación: estudio del mercado bursátil norteamericano

Investigador Principal: Francisco Jareño Cebrián

Centro de Investigación: Universidad de Castilla-La Mancha.



Este proyecto trata de analizar el riesgo que suponen las variaciones de los tipos de interés en las carteras de renta variable clasificadas a nivel sectorial en el mercado norteamericano. Para ello, se estudia el impacto de los diferentes factores de los que dependen los tipos de interés nominales (inflación esperada y tipos de interés reales) sobre los rendimientos bursátiles, distinguiendo entre los distintos sectores que recoge el índice de mercado S&P500 de EE.UU.

La relevancia de este estudio se puede justificar por el incremento espec-

tacular en el uso de la financiación externa por parte de las empresas y por el continuo cambio en la variabilidad de los tipos de interés. Así, las fluctuaciones de los tipos de interés se han convertido en una de las principales fuentes de riesgo para las empresas. Como sugiere la amplia literatura al respecto, su importancia reside en que se trata de un tema relevante para los gestores de carteras, los cuales intentan minimizar el riesgo asumido en cualquier inversión.

Además, es importante señalar que este proyecto propone un análisis del tema objeto de estudio desde distintos enfoques. En primer lugar, partimos de la idea que considera que la capacidad de absorción de la inflación de las empresas de un sector puede explicar un impacto limitado de los cambios en los tipos de interés (Estep y Hanson, 1980, Asikoglu y Ercan, 1992, Jareño, 2005 y Jareño y Navarro, 2010). En segundo lugar, una parte del análisis se aborda aplicando técnicas de estudio de eventos, revisando el impacto de la inflación en las cotizaciones bursátiles, destacando la importancia de la dirección de las noticias y la fase del ciclo económico.

Acumulación de capital público y rendimiento del sector privado en la Unión Europea: una propuesta para estudiar la productividad de los fondos estructurales y de cohesión de las últimas tres décadas

Investigador Principal: Manuel León Navarro

Centro de Investigación: Colegio Universitario Cardenal Cisneros. Madrid.



El propósito de esta investigación consiste en evaluar uno de los pilares que ha estado detrás de la construcción de la Unión Europea: los fondos estructurales y de cohesión.

El Tratado de la Unión (1992) constituye al concepto de cohesión económica como uno de los tres pilares básicos de la Unión Europea. Esta

prioridad se traduce a niveles presupuestarios, ya que la política de desarrollo regional representa la segunda partida de gasto de la Unión Europea por detrás de la Política Agrícola Común.

Después de un largo proceso de asignaciones presupuestarias ingentes a través de los instrumentos de la Política Regional Europea en los últimos años, es necesario, para enmarcar en sus justos términos el debate sobre la distribución de los fondos del nuevo marco presupuestario 2014-2020, hacer un análisis y evaluación de los efectos macroeconómicos que las sucesivas inyecciones de recursos en forma de transferencias corrientes y de capital ha tenido en cada uno de los Estados miembros beneficiarios.

Estos *shocks* positivos en las economías europeas han tenido que generar aumentos en los niveles de producción, empleo, capital público y capital privado. Dependiendo de la eficiencia en el uso de los recursos asignados, los incrementos en el bienestar habrán sido mayores o menores.

El análisis comparativo, a nivel de países miembros de la UE, permitirá esti-

mar cómo de productivas han sido las transferencias de recursos, así como sus efectos sobre la convergencia real.

Para ello se analizarán las relaciones empíricas existentes entre el capital público y las variables del sector privado (producción, empleo y *stock* de capital) en los países de la UE y así poder estimar los efectos que ha tenido dicho capital público sobre los países miembros.

La metodología adecuada para la estimación de los efectos del capital público es la propuesta en Flores Gracia y Pérez (1998) y Pereira y Flores (1999) donde se plantea un marco multiecuacional que permite que el capital público afecte, no solo de forma directa, sino también de forma indirecta a través de sus efectos sobre el resto de variables.

Como novedad más importante, en este trabajo se incluirán no solo las variables de cada país de la UE sino las variables del resto de países de la UE, permitiendo la existencia de un efecto rebosamiento del capital público. De esta forma se podrán evaluar los efectos de las políticas europeas de una forma más adecuada ya que se tendrán en cuenta no solo los efectos nacionales sino también los efectos supranacionales, estos últimos generalmente olvidados.

El sector servicios en las economías en desarrollo: ¿nuevo motor de crecimiento?

Investigadora Principal: Gisela Di Meglio

Centro de Investigación: Universidad Complutense. Madrid.



El presente proyecto de investigación tiene como finalidad contribuir al conocimiento del proceso de cambio estructural de las economías en desarrollo, mejorando la comprensión del rol que juega el sector servicios en el crecimiento de las mismas. El crecimiento económico ha estado tradicionalmente ligado a la industrialización. Sin embargo, en muchas economías en desarrollo es posible observar un gran dinamismo del sector servicios (y/o un proceso de “desindustrialización”) que está ocurriendo a niveles de ingreso *per cápita* menores que los observados históricamente en el caso de las economías modernas más avanzadas. Asimismo, algunos estudios han demostrado recientemente que las mejoras en productividad de los servicios de mercado son tan importantes como, o incluso más importantes que, el crecimiento de la productividad en las manufacturas. En este contexto, este proyecto tiene como objetivo principal volver a examinar la relación entre el sector servicios, el crecimiento y el desarrollo.

Dos hipótesis de trabajo estrechamente relacionadas subyacen a esta investigación. En primer lugar, se plantea que algunos sectores de servicios pueden ser una fuente adicional de crecimiento económico en las economías en desarrollo. En segundo lugar, que este hecho puede ser el reflejo de la existencia de cambios en los encadenamientos productivos interindustriales derivados del mayor uso de los servicios como insumos interme-

dios para el resto de la economía. Uno de los objetivos del proyecto es, por lo tanto, reexaminar y reinterpretar las leyes planteadas por Nicholas Kaldor (1966 y 1967), uno de los enfoques teóricos clásicos sobre la relación entre composición estructural y crecimiento económico. Se comprobará la validez de dichas leyes en el marco de las economías en desarrollo y entre sectores de servicios desagregados. Asimismo, el proyecto pretende proporcionar nueva evidencia empírica sobre la contribución relativa de la demanda final e intermedia al crecimiento de la producción de servicios en dichas economías.

Los resultados del proyecto serán relevantes para el diseño de políticas económicas en los países en desarrollo. Si la consecución de estos objetivos permite confirmar las hipótesis de investigación, se abrirían nuevas líneas de acción para dichas políticas.

2. ECONOMÍA PÚBLICA

La asignación de niños a colegios públicos: un estudio de tres factores clave

Investigador Principal: Jorge Alcalde Unzu

Centro de Investigación: Universidad Pública de Navarra.



El acceso a una educación pública de calidad es vital para garantizar la igualdad de oportunidades de todos los individuos de una sociedad. Por tanto, es muy importante construir un sistema de asignación de niños a escuelas públicas que garantice un buen resultado final en términos de eficiencia y equidad. Durante los últimos años,

la literatura económica se ha centrado en estudiar y proponer diferentes mecanismos para esta tarea. La decisión sobre el mecanismo ideal a implementar sigue provocando debate, tanto por parte de los economistas como por parte de agentes políticos y sociales. En este proyecto nos proponemos estudiar tres factores que, según ciertos estudios preliminares de la literatura, pueden ser claves para determinar la idoneidad de los diferentes mecanismos.

Uno de estos factores que estudiaremos será la importancia de las redes sociales que se crean entre padres para asesorarse sobre la mejor estrategia a seguir ante el mecanismo de asignación. Los modelos estudiados por la literatura no consideran estas interacciones y, por tanto, sus conclusiones pueden no ser válidas ya que existe evidencia empírica de que estas redes existen y de que los padres basan su estrategia, en parte, en los consejos de otros padres sobre los resultados del mecanismo de asignación en años anteriores. Nuestro estudio pretender testar la importancia de este factor y, como resultado, proponer mecanismos de asignación eficientes y equitativos que tengan en cuenta este aspecto.

Nuestro trabajo también pretende estudiar la importancia de las preferen-

cias multiculturales de los individuos sobre el resultado final de los diferentes mecanismos de asignación propuestos. Los modelos propuestos por la literatura consideran que los padres no otorgan importancia al resto de estudiantes que estudian en cada escuela, sino solo a la escuela como institución (modelo educativo, profesores, etc.). Sin embargo, existe evidencia empírica que muestra que muchos padres sí consideran a la hora de determinar sus preferencias la nacionalidad, clase social, etc., del resto de estudiantes que acuden a cada escuela. Nuestro proyecto pretende testar la importancia de este aspecto en el resultado final de cada mecanismo en términos de desigualdad y segregación.

Muy relacionado con el punto anterior, existe una todavía pequeña pero importante literatura sobre mecanismos que asignan a alumnos de colectivos desfavorecidos más probabilidad de poder asistir a sus colegios más deseados. Como consecuencia, el bienestar de esos alumnos mejora (con respecto a los mecanismos clásicos), pero hay poca evidencia sobre los posibles efectos que tienen estas medidas para el resto de alumnos (y el posible tamaño de estos efectos). Nuestro objetivo será contribuir a esta literatura creciente analizando mecanismos que pretenden limitar el daño causado al resto de alumnos manteniendo la discriminación positiva para los alumnos de colectivos desfavorecidos.

En resumen, nuestro objetivo es aportar, desde el razonamiento científico, argumentos al debate social y político existente sobre la implementación de un mecanismo óptimo de asignación de niños a escuelas públicas.

La pobreza heredada: persistencia intergeneracional de la pobreza en la Unión Europea

Investigadora Principal: María Ángeles Davia Rodríguez

Centro de Investigación: Universidad de Castilla-La Mancha.



Este proyecto pretende cuantificar y contribuir a la comprensión del fenómeno de la transmisión intergeneracional de la pobreza en España y la Unión Europea. Para ello se desarrollará un análisis empírico en varias fases a partir de la encuesta europea EU-SILC (*European Union Survey on Income and Living Conditions*), que en 2005 y 2011 desarrolló sendos módulos específicos para el análisis de la transmisión intergeneracional de la pobreza, con preguntas acerca de la situación socio-económica de la familia de origen, que permiten detectar persistencia en determinadas carencias (educativas y materiales) entre generaciones sucesivas. Cuatro son los objetivos principales de este proyecto: (1) Cuantificar la incidencia e intensidad de la transmisión intergeneracional de la pobreza en España y en los países de la UE-27. (2) Determinar hasta qué punto existe una relación causal entre las dificultades económicas de una generación y las de la generación siguiente o si, por el contrario, dichas dificultades vienen mediatisadas por circunstancias personales y canales de transmisión (como el nivel educativo alcanzado por la segunda genera-

ción). (3) Identificar, a partir de características personales y familiares, los colectivos más vulnerables al fenómeno de la transmisión intergeneracional de la pobreza, y (4) Contrastar la influencia de factores macroeconómicos, institucionales y de política social en la incidencia e intensidad de la transmisión intergeneracional en Europa que puedan explicar diferencias en la incidencia de este fenómeno entre países europeos.

Políticas públicas, fecundidad y salud neonatal

Investigadora Principal: Libertad González Luna

Centro de Investigación: Universidad Pompeu Fabra. Barcelona.



Tanto la tasa de fecundidad como la salud infantil son dos factores clave para el bienestar de una sociedad. Una tasa de natalidad demasiado baja puede comprometer la sostenibilidad del sistema de protección social a largo plazo, debido al progresivo envejecimiento de la población. Por otro lado, existe una fuerte correlación entre indicadores de salud neonatal, como el peso al nacer, y gran número de medidas de bienestar individual a largo plazo, tanto de salud en la infancia y la edad adulta, como de tipo socio-económico. Por estas razones, es relevante entender los factores que pueden afectar a la evolución de la natalidad y la salud neonatal, de cara, por ejemplo, a informar políticas públicas al respecto. Investigaciones recientes a nivel internacional sugieren que las políticas públicas tienen un potencial importante para afectar a la fecundidad. El sistema de impuestos y transferencias sociales, el sistema educativo y de guarderías públicas, las políticas de maternidad y paternidad, etc., pueden afectar de manera significativa a las decisiones de las familias con respecto a cuántos hijos tener y cuándo.

Por otra parte, incluso en sociedades desarrolladas, un gran número de recién nacidos presentan factores de riesgo (como prematuridad o bajo peso). Estudios recientes sugieren que la salud neonatal puede verse afectada por diversas circunstancias durante el embarazo, como factores que afectan a la salud de la madre (alimentación, calidad medioambiental, etc.). Esto sugiere la posibilidad de que las políticas públicas pudieran jugar un papel a la hora de atenuar el riesgo de mala salud neonatal para la población más vulnerable.

Con este proyecto pretendo avanzar esta literatura en varias direcciones, usando datos para España. Existen algunos trabajos relacionados con datos de países en desarrollo, y también algunos para países desarrollados. Sin embargo, muchas preguntas importantes permanecen abiertas, y España representa por varias razones un buen caso de estudio para este tema.

Más concretamente, en años recientes he identificado varias reformas de impacto potencial importante sobre las dos dimensiones de interés (natalidad y salud neonatal), cuyos efectos me propongo analizar. En primer lugar, una política de efecto potencial importante es la regulación legal del aborto. En este sentido, existen dos reformas importantes en España: la ley de

1985, y su reforma en 2010. Se han dado también cambios importantes en los incentivos económicos asociados con la fecundidad, tanto a través del sistema impositivo como del sistema de transferencias públicas. Un ejemplo es la introducción en 2007 (y posterior eliminación en 2011) de una generosa ayuda universal por nacimiento de hijo (el llamado “cheque-bebé” de 2.500 euros). Otro ejemplo, relacionado más directamente con aspectos sanitarios, son las dos leyes recientes (2006 y 2011) sobre el tabaco, que limitaban el derecho a fumar en espacios públicos. Estas leyes, de haber sido efectivas, podrían haber afectado a la salud maternal durante el embarazo, y esto a su vez a la salud de los recién nacidos.

Por último, en un momento de crisis económica como el actual, muy acentuada en el caso de España y que parece no remitir, parece importante entender si la situación económica está acentuando la desigualdad social ya desde el nacimiento, y/o comprometiendo las oportunidades de las generaciones siguientes. Por ejemplo, la elevada tasa de desempleo puede haber afectado al nivel de consumo, de nutrición y de salud de muchos hogares, lo cual puede a su vez redundar en la salud de las mujeres embarazadas, con el consecuente efecto sobre la salud neonatal. Si fuera así, resultaría relevante potenciar políticas públicas informadas que pudieran orientarse, por ejemplo, a proteger la salud de mujeres en edad de concebir en épocas de recesión.

Los beneficios secundarios del sistema europeo de comercio de emisiones: un análisis espacial

Investigador Principal: Ulrich Wagner

Centro de Investigación: Universidad Carlos III de Madrid.



El cambio climático tendrá graves consecuencias ecológicas y económicas. Para mitigarlo se requiere una reducción sustancial de las emisiones antropogénicas de gases de efecto invernadero (GEI), jugando un papel clave la reducción del consumo de combustibles fósiles, ya que este produce el 75% de las emisiones del principal GEI,

el dióxido de carbono (CO_2). El CO_2 no es un contaminante convencional puesto que no causa daños locales sino que solo contribuye al cambio climático. No obstante, el uso de combustibles fósiles es también la principal fuente de sustancias nocivas que contaminan el medio ambiente. En consecuencia, frenar el consumo de combustibles fósiles genera beneficios secundarios, sobre todo en términos de salud. Estudios de simulación han demostrado que los beneficios colaterales derivados de las políticas para mitigar los GEI pueden compensar una parte sustancial de su coste económico.

Este proyecto llevará a cabo el primer análisis empírico de este asunto, centrándose en el Sistema Europeo de Comercio de Emisiones (EU ETS), el mercado más grande del mundo para emisiones de CO_2 . El proyecto empleará técnicas quasi-experimentales para comprobar si el EU ETS dismi-

nuyó las emisiones de otras sustancias contaminantes. El análisis económico utilizará una base de microdatos sobre las emisiones de más de 90 sustancias contaminantes del aire, del agua y del suelo, en miles de instalaciones industriales en 30 países europeos.

Los resultados del proyecto permitirán evaluar las consecuencias de la heterogeneidad espacial para la eficiencia global del EU ETS y la justicia ambiental. Teniendo en cuenta que el EU ETS sirve de prototipo para muchas iniciativas regionales de comercio de emisiones en todo el mundo, el proyecto puede apoyar las decisiones políticas más allá de las fronteras europeas. Además, los resultados se prestan para evaluar el coste económico neto de políticas como la actual propuesta de la Comisión Europea de elevar el límite europeo para las emisiones GEI del 20% al 30% en 2020. Dado que las negociaciones internacionales sobre un acuerdo climático mundial en el futuro se encuentran en punto muerto, las políticas unilaterales de mitigación de este tipo son proclives a adquirir más importancia en el futuro cercano.

3. ECONOMÍA INDUSTRIAL Y REGULACIÓN

Economía bancaria y productiva. Influencia y regulación

Investigador Principal: David Martínez Miera

Centro de Investigación: Universidad Carlos III de Madrid.



La reciente crisis financiera ha puesto de manifiesto la necesidad de entender la interrelación entre la economía bancaria y la economía productiva. Tradicionalmente el análisis de la regulación bancaria y su retroalimentación con la estructura productiva no ha formado parte del núcleo del análisis de la literatura bancaria.

El objetivo de este proyecto de investigación es analizar, tanto desde un punto de vista teórico como empírico, las interrelaciones existentes entre la estructura de la economía productiva, con especial énfasis en las pequeñas y medianas empresas, y la estructura y regulación de la economía bancaria. El análisis de la interrelación entre ambos mercados y de cómo las imperfecciones existentes en dichos mercados se refuerzan, las unas a las otras es clave para el diseño de políticas regulatorias eficientes, tanto las dirigidas al mercado industrial como las orientadas al mercado financiero. Dicho estudio permitirá, entre otros objetivos, diseñar políticas que permitan ampliar el acceso a la financiación de las pequeñas y medianas empresas, sin poner en peligro la estabilidad del sistema financiero. También permitirá el diseño de políticas de estabilidad financiera que no afecten en demasía al crédito y consiguiente disminución de la capacidad productiva del país. Nuestro plan de trabajo se integrará en una corriente de estudios recientes, predominantemente teóricos, que analizan los efectos de la regulación bancaria en la estabilidad del sistema financiero reconociendo que la rentabilidad y riesgo de los créditos está determinada endógenamente por

decisiones que toman los deudores. Esto es importante ya que los deudores toman sus decisiones productivas teniendo en cuenta tanto las condiciones de sus competidores como las condiciones en el mercado bancario. La heterogeneidad en el tamaño y la extensión geográfica de los bancos provenientes, por ejemplo, de reestructuraciones bancarias puede resultar clave a la hora de determinar las tecnologías que los bancos utilizan para valorar los créditos (uso de información formal o informal), y esto afecte al tipo de empresas a las cuales se les conceda crédito.

Desde un punto de vista más empírico, nuestro objetivo es identificar los efectos diferenciales que las políticas de regulación bancaria (tanto las que afectan directamente al nivel de competencia entre bancos, como las que determinan el precio y la cantidad de fondos disponibles para la industria) pueden tener sobre diferentes subgrupos de deudores, y así influir en la estructura de los mercados de productos. Este nuevo enfoque, tiene importantes consecuencias para el estudio del efecto que la falta de competencia bancaria puede tener en el desarrollo industrial, en la adopción de tecnologías innovadoras, en la dinámica competitiva y en el emprendimiento. La segunda parte de este análisis empírico se centrará en determinar cómo la estructura productiva (más concretamente la competencia en el mercado productivo) puede afectar, a su vez, a la estructura de competencia bancaria, reconociendo así la endogeneidad y relevancia de la relación entre economía bancaria y economía productiva.

4. DISTRIBUCIÓN COMERCIAL

Régimen jurídico de la comercialización y distribución internacional: aplicaciones sectoriales en los mercados de bienes y mercancías y en los mercados financieros

Investigador Principal: Ángel Espiniella Menéndez

Centro de Investigación: Universidad de Oviedo.



El proyecto analiza los obstáculos de la distribución y comercialización internacional de bienes, mercancías y productos financieros y, en particular, las disparidades de las legislaciones estatales ante la falta de unificación internacional y europea del Derecho comercial. A tal fin, y como metodología de investigación, se asume un análisis jurídico sectorial en función de los mercados en los que se desarrolla la actividad de comercialización y distribución, dado que, mientras que el de mercancías y productos es un “mercado no regulado”, el financiero es un mercado regulado en el que intervienen entidades previamente autorizadas.

El plan de trabajo se construye a partir de este análisis sectorial, incluyendo dos acciones o líneas principales. La primera se centraría en la ordenación jurídica de las entidades financieras de actividad internacional, en lo que atañe a la autorización y supervisión de su actividad comercializadora

y a la posible reestructuración, resolución, saneamiento o liquidación. La segunda se estructura en torno al régimen jurídico de los contratos internacionales de distribución comercial de mercancías y bienes, en lo que respecta a la negociación, perfección y ejecución de dichos contratos.

Los resultados esperados son dos publicaciones de máximo nivel, preferiblemente en formato de monografía, cuyas conclusiones sean difundidas en diversos eventos científicos nacionales e internacionales. En este ámbito, se pretende que las conclusiones del proyecto sean presentadas ante distintas asociaciones profesionales nacionales e internacionales del ramo y, en particular, ante el *staff* técnico de la Comisión Europea.

El impacto del proyecto redundará en la mejora de la supervisión, reestructuración y resolución de las entidades comerciantes de productos financieros, y en la dinamización y agilización de la contratación en el ámbito de la comercialización y distribución internacional de mercancías y productos. Más en general, se buscará la reducción de los obstáculos legales que existan a la internacionalización de la comercialización y distribución en los distintos sectores.

5. ECONOMÍA DE LA EDUCACIÓN

La medición de la eficiencia de la educación primaria y de sus determinantes en España y en la Unión Europea: un análisis con TIMSS-PIRLS 2011

Investigador Principal: Daniel Santín González

Centro de Investigación: Universidad Complutense. Madrid.



El objetivo del presente proyecto de investigación es analizar la eficiencia productiva de los centros de educación primaria (4º curso) en España y comparar su desempeño con el de los centros de la Unión Europea. Para este objetivo se emplearán dos bases de datos recientes que recogen información de la educación primaria en

España. En particular se emplearán la base de datos de la Evaluación General de diagnóstico de 2009 (ME, 2010) y los datos internacionales procedentes de TIMSS-PIRLS 2011 (MECD, 2012). Para lograr este fin se calculará la eficiencia productiva de los centros educativos participantes mediante un modelo de Análisis Envolvente de Datos (DEA). A continuación introduciremos en el modelo distintas variables contextuales y cualitativas del funcionamiento de la escuela que permitan indagar acerca de qué políticas públicas permitirían mejorar los resultados alcanzados sin necesidad de seguir incrementando los recursos presupuestarios disponibles. En definitiva, mediante este proyecto se tratará de conocer en profundidad qué variables pueden estar incidiendo en los malos resultados educativos de España, estudiando sus causas desde las primeras etapas educativas (educación primaria), lo que para España supone una novedad en la investigación.

6. HISTORIA ECONÓMICA

Innovación individual y olas de cambio técnico: particularidades de la mecanización de la primera industria española

Investigador Principal: Marc Badia Miró

Centro de Investigación: Universidad de Barcelona.



El cambio técnico y el crecimiento económico están estrechamente ligados en el largo plazo. En ese sentido, existe una relación directa entre las dificultades existentes en los procesos de adopción y difusión de la tecnología, y la existencia de diferenciales en los niveles de renta por habitante. Es por ello que es relevante el estudio de aquellos factores que intervienen, de manera directa, en el conocimiento, adopción y uso de la tecnología (factores institucionales, geográficos, de especialización económica...).

Precisamente para avanzar en esta línea de conocimiento, proponemos un proyecto de investigación que se centra en el análisis de los factores más microeconómicos, que inciden en la decisión individual de innovar. En concreto, pretendemos observar los patrones de difusión de ciertas innovaciones tecnológicas, y compararlos con aquellos observados en otros casos de estudio (otras tecnologías, distintos países...). Dicho análisis comparativo se basará en la idea de que el proceso de difusión tecnológica es un proceso en red, donde la interdependencia entre agentes se combina con otros factores como las características propias de la ubicación geográfica, el entorno institucional, el sector económico de adopción de la tecnología o las características de los propios emprendedores. A diferencia de los trabajos existentes en este campo, los cuales se centran en aspectos más macro-económicos sobre su difusión espacial, nosotros queremos avanzar en el estudio de aquellos factores más micro del cambio tecnológico, mediante aproximaciones propias de los estudios de sistemas complejos.

Para todo ello, planteamos dos tipos de casos de estudio: 1) Tecnologías de amplia difusión aunque con patrones temporales distintos en función del país de estudio. Su estudio permitirá definir nuestra metodología de trabajo y comprobar su fiabilidad. 2) Las turbinas hidráulicas desde mediados del s. XIX hasta la llegada de la II República, por su papel decisivo en la mecanización de la primera industria en España. Junto a ello, podríamos analizar un caso paralelo para Europa, a partir del estudio de la difusión de la hiladora continua de anillas (*ring frames*).

Con este proyecto queremos mejorar la comprensión de aquellos factores que inciden en las decisiones de adopción individual de una nueva tecnología, de los que inciden de manera directa en la velocidad de difusión de la innovación, así como las interacciones existentes entre ellos (micro-macro *link*). La metodología que pretendemos desarrollar y testar permitirá incluir en el análisis, de forma combinada, factores tanto a escala microeconómica como macroeconómica.

Depósito legal
M-19528-2014

Diseño y maquetación
Omnívoros. Brand Design
& Business Communication

Fotógrafos
Alejandro Amador
Antonio Marcos

Fotomecánica
Ediciones Digitales Integradas, S.L.

Imprime
Impresos Izquierdo S.A.

Calle Vitruvio, 5
28006 Madrid. España

www.fundacionareces.es
www.fundacionareces.tv