

[MEMORIA CIENTÍFICA]

ÍNDICE

1. INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA VIDA Y DE LA MATERIA	< Pag. 76
XVI CONCURSO NACIONAL	< Pag. 78
1. <i>Reprogramación celular y terapia regenerativa</i>	
2. <i>Modelos biomiméticos y sus aplicaciones en medicina</i>	
3. <i>Enfermedades raras</i>	
4. <i>Epigenoma</i>	
5. <i>Cambio climático</i>	
6. <i>Ciencias del mar</i>	
XVII CONCURSO NACIONAL	< Pag. 118
1. <i>Enfermedades raras</i>	
2. <i>Energía renovable: materiales y procesos</i>	
3. <i>Exosomas: la comunicación intercelular como arma terapéutica</i>	
4. <i>Interactoma: implicaciones patológicas</i>	
5. <i>Materiales superconductores de alta temperatura</i>	
6. <i>Metabolismo y cáncer</i>	
7. <i>Seguridad alimentaria y biotecnología</i>	
2. INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS SOCIALES	< Pag. 148
XI CONCURSO NACIONAL	< Pag. 150
1. <i>Economía internacional</i>	
2. <i>Economía pública</i>	
3. <i>Economía de la salud</i>	
4. <i>Economía laboral</i>	
5. <i>Distribución comercial</i>	
6. <i>Economía de la educación</i>	
7. <i>Historia económica</i>	
XII CONCURSO NACIONAL	< Pag. 158
1. <i>Economía internacional</i>	
2. <i>Economía pública</i>	
3. <i>Economía industrial y regulación</i>	
4. <i>Distribución comercial</i>	
5. <i>Economía de la educación</i>	
6. <i>Historia económica</i>	
XIII CONCURSO NACIONAL	< Pag. 166
1. <i>Economía internacional</i>	
2. <i>Economía pública</i>	
3. <i>Economía laboral</i>	
4. <i>Economía industrial y regulación</i>	
5. <i>Distribución comercial</i>	
6. <i>Economía de la educación</i>	
7. <i>Historia económica</i>	

INVESTIGACIÓN EN 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 correspondientes a las dos últimas convocatorias (XVI y XVII) de Ayudas a la Investigación Científica y Técnica. 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 estos últimos destaca el de las “Enfermedades raras” que, aunque denominadas así por su escasa prevalencia, tienen, sin embargo, una extraordinaria importancia, puesto que en su conjunto representan un grupo de enfermedades 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. Es necesario destacar que la Fundación Ramón Areces tiene un especial interés en el estudio de este tipo de enfermedades,



dado el dolor humano que representa el padecimiento de una de estas dolencias. Otro tema que preocupa extraordinariamente a nuestra sociedad es el cáncer, una enfermedad que aún se muestra resistente a los

métodos terapéuticos actuales. En esta ocasión, la Fundación Ramón Areces ha propuesto el tema “Metabolismo y cáncer”, dado que se están desarrollando nuevos métodos para vencer esta enfermedad a través de la intervención en las vías metabólicas vitales para el tumor, preservando, por otro lado, la integridad de las células sanas.

Entre las Ayudas relacionadas con la investigación biomédica básica 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. Asimismo, en la última convocatoria se han introducido dos temas de máxima actualidad:



los “Exosomas” y el “Interactoma”. Los primeros constituyen un sistema de comunicación intercelular que, aunque inicialmente fue descubierto como un sistema utilizado por los parásitos para invadir al hospedador, hoy sabemos que se trata de un sistema universal de intercambio de información entre los tejidos, que puede ser utilizado como vehículo de medicamentos. El segundo, el del interactoma, engloba todos aquellos mecanismos de interacción que regulan el comportamiento de nuestras células, dando así una versión holística del estudio de las funciones celulares. Se ha concedido una especial atención al tema de investigación “Reprogramación celular y terapia regenerativa”, en un esfuerzo por 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. A modo de ejemplo, algunos de los proyectos vigentes tratan de reprogramar las células progenitoras neurales con objeto de reparar el

tejido nervioso dañado por las enfermedades neurodegenerativas.

Para llegar allí donde los métodos de la reprogramación celular y la terapia regenerativa aún son incapaces de alcanzar la curación, la Fundación Ramón Areces propone un tema de absoluta actualidad, como es el de “Modelos biomiméticos y sus aplicaciones en medicina”, en el que se agrupan aquellos proyectos que estudian nuevos materiales que modulan el crecimiento de los tejidos con objeto de reparar órganos vitales o conducir específicamente fármacos a determinados tumores y sus metástasis.

En los dedicados a las Ciencias de la Materia destacan aquéllos directamente relacionados con el desarrollo sostenible, tales como “Energía renovable” o “Superconductores de alta temperatura”. Ambos están relacionados entre sí pues el primero trata de buscar métodos para la obtención de energía no contaminante y el segundo la utilización eficiente de ella.

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 pretende analizar el posible papel del ácido retinoico, un derivativo de la vitamina A en la regeneración de las células ciliadas. Estas son las principales células encargadas de recibir la información auditiva y transmitirla a las neuronas sensoriales. En mamíferos, una vez dañadas, estas no se regeneran. Por este motivo, estudiamos los procesos de regeneración en pez cebra ya que estos animales sí tienen la

capacidad de regenerar las células ciliadas. Previamente, se había descubierto que el ácido retinoico puede inducir la regeneración en varios órganos, tales como el corazón o extremidades. Nuestro grupo de investigación ha podido describir que el ácido retinoico también es necesario para la regeneración de las células ciliadas y que las nuevas células derivan de las células de soporte. En particular, la vía de señalización del ácido retinoico se activa en las cristas y en la línea lateral después de ser dañado por antibióticos o mediante ablación celular. La inducción del ácido retinoico conlleva la reactivación de la proliferación en las células de soporte que en condiciones normales son quiescentes. Así pues, estas células cuando detectan la muerte de las células ciliadas, inducen la señalización por ácido retinoico y seguidamente inducen la proliferación. Hemos podido identificar dos genes diana del ácido retinoico, siendo su regulación transcripcional fundamental para la reprogramación de las células de soporte. Por primera vez, describimos que el ácido retinoico reprime la expresión del inhibidor de la proliferación *p27^{Kip}*, permitiendo que las células de soporte entren en el ciclo celular. A la par, el ácido retinoico también reprime la expresión del gen *sox2*, un gen que mantiene el fenotipo de célula de soporte mediante la represión del gen *atoh1*. El balance entre *sox2* y el gen *atoh1* es crucial para dirigir a los progenitores hacia un linaje de célula ciliada o célula de soporte. Nuestro trabajo pone en evidencia el papel fundamental de la vía del ácido retinoico en la reprogramación de las células de soporte, permitiendo la activación de la proliferación, la activación de *atoh1* y, finalmente, la generación de nuevas ciliadas. Se espera que de estos trabajos se puedan diseñar nuevas estrategias de reparación auditiva a partir de la manipulación de la vía de señalización del ácido retinoico.



Producción Científica

2

Artículos generados en Revistas

1

Comunicaciones en congresos nacionales

7

Comunicaciones en congresos internacionales

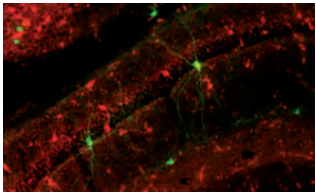
Terapia celular para el síndrome de West

Investigador Principal: Manuel Álvarez Dolado
Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (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 hipoarritmia. Una de sus principales causas son mutaciones en el gen *ARX*, que causa una fuerte reducción en el número de interneuronas. Los niños con SW son, en su mayoría, refractarios al tratamiento con fármacos, por lo que es necesaria una alternativa terapéutica. El presente proyecto pretende validar una terapia mediante trasplantes de precursores de interneuronas GABAérgicas en un modelo de ratón que porta la mutación en *ARX* más frecuente entre los pacientes de SW. Los resultados 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 mostró una normalización de la ritmogénesis cerebral en estos animales gracias al trasplante. Lo que fue acompañado de una mejora en la hiperactividad y ansiedad de estos ratones, evaluado mediante campo abierto y laberinto elevado en cruz. El análisis histológico demostró una supervivencia superior al 15% de las células trasplantadas, que maduraron hacia las diferentes subpoblaciones de interneuronas en el cortex, hipocampo y estriado, normalizando en algunos casos el déficit de interneuronas. Ello podría explicar los efectos beneficiosos observados a nivel de comportamiento y EEG. Sin embargo, los porcentajes de diferenciación entre los diferentes subtipos de interneuronas se vieron modificados por el ambiente mutante de *ARX*.

Por otra parte, también se analizó el desarrollo del bulbo olfativo observándose algunas anomalías. Por último, hemos desarrollado protocolos de criopreservación de los precursores para su correcto almacenamiento en biobancos y así disponer de ellos en una futura aplicación clínica. Pruebas adicionales serán necesarias, pero los datos indican que este tipo de aproximación terapéutica podría ser válida para su aplicación a medio plazo en la clínica como tratamiento del SW con etiología genética.



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 potencialidad 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 morfogénica de las células troncales mesenquimales (cMSC).

Producción Científica

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



Nuestro objetivo es comprobar si cESC generadas 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. Hemos conseguido llevar las células hasta el pase 4. En la actualidad estamos evaluando diferentes métodos para que las células no se diferencien desde el pase 4 hasta el 5.



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

Hemos mostramos que el A β regula la neurogénesis *in vitro* en células epiteliales de los plexos coroideos así como *in vivo* en plexos coroideos de ratones transgénicos APP/Ps1. El tratamiento con formas oligoméricas de A β incrementan la proliferación y diferenciación de progenitores neuronales en plexos coroideos, pero disminuye la supervivencia de las nuevas neuronas. Estos efectos neurogénicos inducida por A β también fueron observados en el tejido de autopsias de pacientes con Alzheimer.

Por otra parte, utilizando aproximaciones *in vitro*, hemos demostrado que los plexos coroideos fueron capaces de disminuir niveles de A β en cultivos celulares, reduciendo la neurotoxicidad inducida por A β . *In vivo*, la implantación intracerebral de

Producción Científica

3
Artículos generados
en Revistas

1
Comunicaciones
en congresos
internacionales

células epiteliales de plexos coroideos en ratones APP/PS1 reveló una reducción significativa en los depósitos cerebrales de A β , la hiperfosforilación de tau y la astrogliosis. Pero si cabe más sorprendente fue la recuperación de la alteración cognitiva característica de este modelo animal de amiloidosis. Estos resultados refuerzan el potencial neuroprotector de las células epiteliales de plexos coroideos y el uso de terapias celulares como herramientas útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

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 del proyecto es la identificación de alteraciones específicas del sistema nervioso derivadas de los desbalances genéticos de la región 7q11.23 implicados en el Síndrome de Williams-Beuren (SWB) y los trastornos del Espectro Autista por microduplicación 7q112.3 (TEA-DUP7q). Con la identificación de estos biomarcadores (morfológicos o moleculares) se pretende identificar dianas terapéuticas sobre las que poder testar acciones farmacológicas, a la vez que generar los modelos celulares para hacer estos tests farmacológicos.

Durante estos años de proyecto hemos seleccionado pacientes con ambas alteraciones (DEL7q11.23 y DUP7q11.23) de los cuales se han podido derivar modelos basados en células pluripotenciales inducidas (iPSC) de los reordenamientos genómicos recíprocos. Tras la reprogramación celular de los fibroblastos de 4 pacientes se han caracterizado los modelos generados mediante técnicas de cariotipo molecular con *microarray*, estudios inmunocitoquímicos de marcadores celulares, estudios de expresión por qRT-PCR de marcadores funcionales, así como generación de teratomas, garantizando que todos los modelos (2 líneas por paciente) presentan las características de pluripotencialidad esperadas, y que a su vez mantienen sus características genómicas integras. A partir de estos modelos de iPSC y mediante condiciones específicas de cultivo se han inducido a Progenitores Neurales (*Neural Progenitor Cells*) que, posteriormente, se han diferenciado a poblaciones dopaminérgicas. En esta etapa final se están evaluando las características funcionales de los modelos recíprocos en las distintas etapas de desarrollo neural generadas, comparando tanto la expresión diferencial entre modelos como entre estadios. También se están evaluando características dinámicas *in vivo* del comportamiento espontáneo de las NSC y las neuronas dopaminérgicas en cuanto a crecimiento, establecimiento de contactos sinápticos entre las distintas células, etc., para poder detectar anomalías en los primeros estadios de diferenciación neural entre los modelos patológicos en comparación con modelos salvajes.

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.

Producción Científica

2
Comunicaciones
en congresos
internacionales



Este proyecto tiene como objetivo el desarrollo de dispositivos nanotecnológicos que permitan controlar *in situ* el estado de diferenciación de células madre. Este tipo de tecnologías nos permitirán en un futuro desarrollar medicamentos complejos donde células madre indiferenciadas y dichos dispositivos son co-implantados en pacientes para la regeneración de un tejido diana sin necesidad de esperar por el cultivo de tejidos en laboratorio.

En nuestro caso, hemos enfocado el primer prototipo de nuestra tecnología hacia la diferenciación condrogénica, para la regeneración de cartílago articular; este es un grave problema ortopédico ya que es un tejido con poca capacidad de autorreparación, y donde no existen buenas alternativas terapéuticas. Nuestros dispositivos están basados en matrices de polímero (“andamiajes”) biodegradables que actúan como sustitutos temporales del tejido en tanto que este se forma. Para inducir la formación del tejido dañado, los andamiajes son cargados con medicamentos génicos, que deben estar incorporados en nanovehículos para su transporte eficaz dentro de las células. Cuando las células madre son moduladas por estos nanomedicamentos génicos se induce su diferenciación a células formadoras de cartílago. En nuestro proyecto hemos desarrollado tres plataformas de andamiajes cargados de nanomedicamentos génicos. Dos de ellos son polímeros con una consistencia líquida, pero que forman geles tras su inyección en el tejido dañado. El tercero es un andamiaje sólido. Hemos desarrollado, además, una secuencia génica para promover la diferenciación a células de cartílago. En este momento estamos caracterizando la eficacia de la transferencia génica a partir de las diferentes plataformas desarrolladas. Nuestro siguiente objetivo, una vez identificada una plataforma suficientemente satisfactoria, será la realización de estudios funcionales donde apliquemos nuestra tecnología al desarrollo de cartílago *in vitro* e *in vivo*.



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

Investigador Principal: Manuel Serrano Marugán
Centro de Investigación: Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO).
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 regenerati-

Producción Científica

1
Comunicaciones
en congresos
nacionales

5
Comunicaciones
en congresos
internacionales

vas. 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*.

OBJETIVOS:

Subproyecto 1

- Reprogramación y regeneración tisular.
- Envejecimiento y reprogramación.
- Reprogramación y cáncer.

Subproyecto 2

- Elucidación del papel de p27 en la reprogramación de células madre pluripotentes inducidas (iPS).
- Elucidación de los mecanismos moleculares que conectan p27 y Sox2.
- Determinación de la interrelación funcional *in vivo* entre p27 y Sox2.

RESULTADOS:

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 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: Hospital Universitario de La Princesa. 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 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 mecáni-

Producción Científica

4
Artículos generados
en Revistas

4
Comunicaciones
en congresos
nacionales

8
Comunicaciones
en congresos
internacionales

Producción Científica

5
Artículos generados
en Revistas

2
Comunicaciones
en congresos
internacionales

cas, 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. La isoforma principal es la NMII-B, y la mejora del entrecruzamiento con proteínas de unión a actina restaura la tracción en ausencia de la isoforma NMII-A, de forma dependiente de la geometría del entrecruzamiento. Las tropomiosinas rescatan completamente, así como la miosina II-A no contráctil; la alfa-actinina, que se une con la misma geometría que las anteriores pero con menor número de unidades funcionales rescata parcialmente, y la filamina y la cortactina, que se unen con distinta geometría no rescatan.

Hemos identificado a la proteína citron como un modulador esencial de la proliferación de las hMSC que se pierde durante la diferenciación a tejidos terminales. Otros moduladores importantes son las proteínas quinasas de la familia ROCK.

Finalmente, hemos determinado la existencia de nuevos mecanismos de la activación de la miosina II en células madre mesenquimales que regulan su función en la migración de las mismas, que es un paradigma de los esquemas de regeneración basados en células madre. Uno de estos mecanismos implica la fosforilación de la cadena pesada en nuevos residuos previamente no descritos; el otro, la fosforilación de la cadena ligera en dos nuevas tirosinas. Uno de estos trabajos está en prensa en la prestigiosa revista *Journal of Cell Biology*, de la *Rockefeller University Press*.

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, permanentes e irreversibles.

Desde los estudios de Ramón y Cajal, en 1914, hasta la actualidad, son numerosas las publicaciones acerca de las posibilidades de regeneración medular tras una paraplejía traumática, utilizando modelos experimentales que conllevan una enorme dificultad técnica por la necesidad de mantener a largo plazo los animales parapléjicos. Sin embargo, no existe ningún estudio experimental diseñado para conocer la eficacia comparativa entre la administración de células madre en espacio subaracnoideo a nivel lumbar frente a la posible eficacia de la administración subaracnoidea perilesional.

El objetivo de este Proyecto es valorar la efectividad de la administración subaracnoidea de células madre mesenquimales alogénicas criopreservadas en un modelo experimental de paraplejía traumática crónicamente establecida, en cerdos adultos (minipig) y comparar la utilidad de esta técnica según que la administración subaracnoidea sea realizada a nivel lumbar o a nivel local, en torno a la zona de lesión medular. Los re-

Producción Científica

3

Artículos generados
en Revistas



sultados de este Proyecto permitirán establecer los parámetros necesarios para realizar trasplan-

tes alogénicos en la clínica humana dentro marco del Programa de Regeneración Medular iniciado ya en el Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, ya que desde noviembre de 2012 en este Hospital contamos con la primera Sala Blanca acreditada de nuestro país diseñada específicamente para ensayos clínicos de terapia celular en pacientes con daño medular traumático.

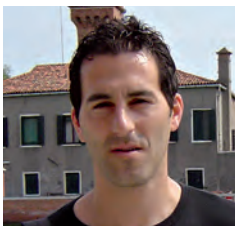
Los resultados que hemos obtenido hasta el momento nos permiten establecer las siguientes conclusiones preeliminares:

- Confirmamos que 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.
- Confirmamos que a 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 tumorigénesis.
- Confirmamos que las células madre mesenquimales inyectadas en el espacio subaracnoideo de animales parapléjicos sobre la zona **perilesional** son capaces de sobrevivir y proliferar. Además, las células madre mesenquimales en el espacio subaracnoideo 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.
- En estos momentos podemos decir que la administración intratecal de células madre criopreservadas en la zona lumbar de animales con una lesión medular completa y crónicamente establecida “parece” no ser muy útil para restablecer, al menos en parte, las funciones motoras y sensitivas perdidas.

2. MODELOS BIOMIMÉTICOS Y SUS APLICACIONES EN MEDICINA

Administración intracelular de fármacos controlada mediante nanoinyectores biomiméticos

Investigador Principal: Miguel Ángel Correa Duarte
Centro de Investigación: Universidad de Vigo.



El objetivo de este proyecto se basa en el desarrollo de nuevas y eficaces estrategias para la liberación controlada de fármacos. Los esfuerzos de investigación durante el año 2014 se han centrado en la optimización de los componentes del nano-inyector y en las estrategias de liberación de fármacos.

La optimización de los componentes del nano-inyector ha estado basada en su biocompatibilidad y bioactividad con el fin de posibilitar su implementación en medios celulares. Se ha trabajado en la optimización de las moléculas marcador empleadas para el estudio de liberación en medio

Producción Científica

8
Artículos generados
en Revistas

11
Comunicaciones
en congresos
internacionales

celular, teniendo en cuenta las especificaciones espectrales requeridas. Se ha empleado el marcador 5(6)-carboxy-tetramethyl-rhodamine N-succinimidyl ester (longitud de onda de emisión 570nm) y un fármaco ampliamente utilizado en estudios de liberación, Doxorubicina (longitud de onda de emisión 560-590nm). Ambos nos permiten llevar a cabo el estudio de la interacción celular en esa región del espectro electromagnético.

En cuanto a las estrategias de liberación, se han sintetizado diferentes materiales mesoporosos (nanopartículas y cápsulas) monodispersos y con tamaño de poro uniforme, lo que nos permiten realizar un amplio estudio sobre la incorporación y posterior liberación de fármacos de manera controlada. El desarrollo de matrices sintéticas porosas nos ha permitido trabajar en la optimización de soportes temporales en la regeneración de tejidos. Para esto se han realizado diversos estudios tanto de caracterización de los materiales sintetizados, como estudios de liberación de fármacos anclados sobre diferentes estructuras en diferentes medios, optimización realizada de cara al estudio completo sobre medios celulares, englobando tanto el comportamiento de las partículas como la liberación de los fármacos.

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

Investigador Principal: Francisco Montilla Jiménez

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



Se ha llevado a cabo la modificación de electrodos convencionales por depósito electroasistido de sílice empleando la metodología sol-gel. Se ha realizado un estudio de la actividad electrocatalítica de matrices de sílice y el análisis de la reactividad de los sitios específicos con el uso de diferentes sondas redox.

La presencia de sílice modula la transferencia electrónica de las reacciones que ocurren en el electrodo, ya que existe un fuerte efecto de la carga de la superficie en la respuesta electroquímica de diversas sondas.

Se han optimizado los parámetros que intervienen en la modificación de los electrodos: carga de depósito y concentración de molécula molde, en este caso, dopamina y se compararon matrices de sílice impresa (MIS) con matrices de sílice no impresas (NIS). Se pudo realizar la detección de dopamina en presencia de elevadas concentraciones de ácido ascórbico, en relación de concentraciones de hasta 1:10000, similar a la que se encuentra en fluidos biológicos.

A continuación se realizó un estudio con matrices de sílice modificadas con precursores orgánicos (ORMOSILES) con objeto de poder cuantificar la afinidad de distintos neurotransmisores (como la dopamina o la epinefrina) por las distintas matrices de sílice funcionalizadas.

Con estas matrices de sílice modificadas orgánicamente se modula la hidrofobicidad y la conductividad iónica de la zona reactiva. Se puede así controlar la capacidad de absorción y su cinética de transferencia a través de la matriz lo que permitirá su detección de forma eficiente y selectiva.

Producción Científica

4
Artículos generados
en Revistas

5
Comunicaciones
en congresos
nacionales

4
Comunicaciones
en congresos
internacionales

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.

Se ha logrado producir un recubrimiento antiadherente sobre titanio de polímero anti-adherente PEG mediante diversos tratamientos (adsorción de un precursor soluble y polimerización por plasma). Los recubrimientos obtenidos presentan una notable capacidad antiadherente, tanto frente a proteínas como frente a bacterias presentes en la flora bucal.

En una segunda fase, se ha dotado a la capa de PEG antiadherente de puntos de anclaje para unir moléculas que biofuncionalicen la capa formada. Se han fabricado las moléculas de funcionalización (péptidos antibacterianos basados en magainina y lactoferrina y péptidos específicos de adhesión celular), y se está funcionalizando con dichas moléculas la capa de PEG creada sobre el titanio.

También se ha conseguido una deposición de apatita sobre titanio mediante procesos electroquímicos, con una velocidad de formación de la capa casi inmediata. La fuerza de unión al sustrato de dichos recubrimientos es elevada, y la respuesta osteoblástica a los mismos es muy positiva.

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).



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. 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 allí que la búsqueda de mutaciones raras en familias donde el aporte genético a la enfermedad es importante tenga mayor relevancia.

Producción Científica

2

Artículos generados en Revistas

5

Comunicaciones en congresos nacionales

5

Comunicaciones en congresos internacionales

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 OBTENIDOS:

- a) *Determinando el papel de mutaciones raras en los genes RNASEH2A, B y C en el lupus eritematoso*: En colaboración con los doctores Jackson y Lee-Kirsch, hemos hallado que mutaciones raras en estos genes tienen un papel importante en LES. Nuestro rol ha sido utilizar datos del genoma completo y analizar la asociación genética y genotipar las mutaciones en un elevado número de pacientes. El trabajo se ha publicado en el *J. Clin Invest.*
- b) *Identificación de variantes raras en una familia multicaso Europea*: Un gen candidato identificado en una familia Europea con más de 5 casos de LES en la familia y 3 generaciones donde estamos determinando el efecto de las mutaciones en la función del gen.
- c) *Mutación en el gen BLK (ala71thr)*: Los resultados se han enviado a publicación.
- d) *Una nueva mutación en BANK1*: Hemos identificado una mutación rara en el gen *BANK1*. Dicha mutación es un cambio de triptófano a cisteína (W40C). Estamos investigando si la mutación altera la interacción de *BANK1* con otras moléculas y creando un modelo de ratón con la mutación.

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: Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.



Las distrofias de retina (DR) son un conjunto de enfermedades hereditarias y degenerativas de la retina que afectan a los fotorreceptores y que ocasionan pérdida de la visión. Las DR presentan una gran heterogeneidad clínica y genética con más de 200 genes involucrados. Esto unido a la posibilidad de transmisión con cualquiera de los posibles patrones de herencia, el hecho de que la mayoría de las mutaciones son privadas y la imposibilidad de establecer correlaciones genotipo-fenotipo claras, ha dificultado enormemente el diagnóstico molecular y, en consecuencia, el asesoramiento genético, el acceso a los programas de diagnóstico genético y los ensayos clínicos basados en terapia génica. Además, en aproximadamente el 50% de las familias, se desconoce la causa genética de la enfermedad, por lo que aún quedan sin identificar un número importante de genes y mecanismos etiopatogénicos asociados. El principal objetivo de este proyecto ha sido desarrollar y validar un algoritmo de diagnóstico coste-efectivo, transferible eventualmente al sector productivo, para la caracterización genética de las familias afectas de DR. La implementación de un panel NGS de 64 genes y la secuenciación de exoma completo, junto con el desarrollo bioinformático de

Producción Científica

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

Producción Científica

- 9**
Artículos generados en Revistas
- 11**
Comunicaciones en congresos nacionales
- 4**
Comunicaciones en congresos internacionales

un novedoso sistema de análisis de datos, nos ha permitido incrementar el rendimiento diagnóstico de las DR, incluso en aquellas familias con un diagnóstico clínico y/o molecular poco preciso. Actualmente estamos estudiando la implicación epidemiológica y clínica de las nuevas variantes identificadas en población española afecta de DR con el objeto de establecer grupos “fenotipo-genotipo” homogéneos para posibles ensayos clínicos. Asimismo, hemos encontrado que algunas de las familias en las que no se ha detectado la causa genética de la enfermedad podrían portar mutaciones en nuevos genes candidatos. Nuestros resultados contribuirán a mejorar el diagnóstico y asesoramiento genético, así como orientación terapéutica en pacientes con este complejo grupo de enfermedades.

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.



El síndrome de Marfan es una enfermedad genética del tejido conjuntivo que afecta a las fibras elásticas. La manifestación patológica letal es el aneurisma, ruptura y disección de la aorta ascendente. La enfermedad está causada por mutaciones en el gen de la fibrilina 1. Otras manifestaciones patológicas de la enfermedad están más asociadas a disfunciones de la citoquina TGF-beta. Ello viene dado porque la proteína fibrilina-1 actúa también como reservorio de esta citoquina. Nuestro proyecto se vertebrará alrededor de potenciales alteraciones en el tráfico intracelular de los receptores del TGF-beta en células musculares lisas vasculares (VSMC) y disfunciones en el estado de diferenciación celular y estrés oxidativo como consecuencia de la estimulación crónica por parte del TGF-beta. En estos dos años que llevamos de proyecto hemos demostrado que las células musculares lisas procedentes de las aortas de pacientes Marfan muestran un fenotipo más contráctil y al mismo tiempo expresan más colágeno, indicativo de un proceso fibrótico. La base molecular de estas alteraciones radica en la sobreexpresión de proteínas contráctiles bajo la regulación de la miocardina. Consecuentemente se altera la organización del citoesqueleto de actina y de las uniones focales de las células por sobreactivación de la proteína RhoA. Las VSMC Marfan presentan una mayor rigidez trasladable a la matriz extracelular que sintetizan, lo que explica la característica rigidez que presenta la pared aórtica en pacientes Marfan, signo clínico que se postula como un biomarcador de ruptura y disección aórticas. Estos resultados se muestran en *Crosas E, Meirelles T... Egea G (2015) Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology (en prensa)*. Por otro lado, los aneurismas de aorta de pacientes Marfan tienen un aumento de estrés oxidativo en las VSMC consecuencia de la sobreexpresión de la NADPH 4/NOX4. Este enzima genera H_2O_2 causando daños irreversibles en proteínas y el DNA.

Ratones Marfan que carecen de este enzima desarrollan más tardíamente los aneurismas de aorta indicando que la sobreexpresión de NOX4 agrava la formación de aneurismas.

Producción Científica

2

Artículos generados
en Revistas

4

Comunicaciones
en congresos
internacionales

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. Unidad Mixta UC3M-CIEMAT.



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 (doctores 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 ha valorado en un paciente, obteniéndose resultados moderados de eficacia y ausencia de efectos adversos. Hemos caracterizado nuevos candidatos para este tratamiento (Kiritsi *et al.*, *J Invest Dermatol* 2014; 134(8):2097-104).

2) Células madre epidérmicas histocompatibles de familiares HLA-idénticos. 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 fragilidad cutánea; ausencia persistente ampollas) acompañada por expresión de col VII (Escámez *et al.*, 2013 *EWMA Journal* 13 (1): 204).

Asimismo, hemos desarrollado un nuevo producto ADMSC-fib, que es una dermis bioingenierizada rica en fibrina conteniendo células madre mesenquimales alogénicas derivadas de tejido adiposo (ADMSCs) y lo hemos valorado a nivel pre-clínico (Crespo García *et al.*, *J Invest Dermatol* 2014; 134 and Crespo-García *et al.*, 2013 *Human Gene Therapy* 24(12): A129-A129). Estas células tienen potencial inmunoregulador y anti-inflamatorio. ADMSC-fib ha obtenido una evaluación positiva por parte de la EMA para su designación como medicamento huérfano en noviembre de 2014 (<http://www.orphan-drugs.org/2014/11/25/ema-orphan-drug-designations-november-2014/>). Dicha designación se hará pública en el primer trimestre del 2015. 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).

3) La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha autorizado hasta la fecha el tratamiento de las heridas crónicas de 1 paciente con EBDRsg (uso compasivo) con ADMSC-fib en diciembre de 2014. A fecha de hoy, este paciente no ha presentado efectos adversos, y sí una mejoría en el cierre de la úlcera.

Producción Científica

4
Artículos generados
en Revistas

5
Comunicaciones
en congresos
nacionales

12
Comunicaciones
en congresos
internacionales

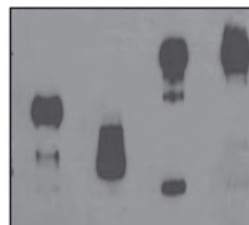
Corrección de fibroblastos con mutaciones causantes de síndrome de Wiskott-Aldrich mediante virus adenoasociados (AAV). Efectos de los métodos correctivos en la reprogramación celular mediante vectores episomales

Investigador Principal: Miguel Ángel de la Fuente García
Centro de Investigación: Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM). CSIC-Universidad de Valladolid.



El método ideal para corregir un gen mutado que causa enfermedad debería conseguir la sustitución específica de la mutación sin integración de DNA exógeno en el genoma del huésped, lo que se conoce como manipulación dirigida de genes ("*gene targeting*"). El principal objetivo de este trabajo es la corrección de mutaciones concretas en fibroblastos de pacientes con síndrome de Wiskott-Aldrich, una inmunodeficiencia primaria, para la que, en casos graves, el único tratamiento curativo es el trasplante de médula ósea.

Se han generado varios virus adenoasociados para la corrección de mutaciones en células humanas de múltiples genes, entre ellos *WASP*, pero también otros como *CFRT*, *PTPN22* y *OTO*. Se han establecido condiciones experimentales que incrementan la frecuencia de *gene targeting* en células humanas; mediante el uso de siRNA contra Ku70, el químico RS-1, la proteína recombinante de fusión ScRad52-6xHIS-TAT-NLS, así como el ensayo de una librería de 84 siRNAs de genes potencialmente implicados en diferentes vías funcionales que pueden influir en el proceso de recombinación homóloga. Se ha producido una línea celular *reporter* HCT116-GFP-Mutant, que expresa una forma inactiva de la proteína GFP. Se ha construido un virus AAV-GFP-WT corrector para poder ensayar de forma más rápida y económica el efecto de múltiples tratamientos en la inducción de *gene targeting* en dicha línea. Se han diseñado nucleasas TALEN específicas del locus GFP así como diferentes CRISPR/Cas9 nicasas específicas de varios exones de *WASP*. Se han obtenido fibroblastos con una mutación que introduce un codón de stop en *WASP*. Se ha corregido la mutación mediante *gene targeting* y se han sometido los fibroblastos corregidos a ensayos de transdiferenciación. Después de 32 días de cultivo se han generado células que expresan marcadores hematopoyéticos (CD45+). El análisis mediante Western blot y citometría de flujo demuestran re-expresión de *WASP* en las células corregidas.



Identificación de factores genéticos predictivos de progresión clonal en mastocitosis sistémica

Investigador Principal: Andrés Celestino García Montero
Centro de Investigación: Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer. Centro de Investigación del Cáncer. 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

Producción Científica

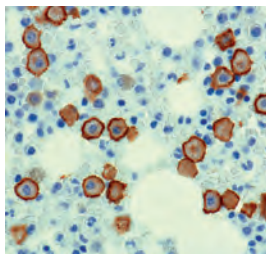
2
Artículos generados
en Revistas

5
Comunicaciones
en congresos
internacionales



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 (multilineal) de esa mutación en la hematopoyesis de los pacientes, 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). Además, empleando un método de PCR muy preciso (88% sensibilidad y 80% especificidad) podemos identificar en un simple análisis de sangre qué pacientes tienen infiltración multilineal en médula ósea por la mutación de KIT y por tanto una mayor probabilidad de progresar. Probablemente estos pacientes habrán acumulado alteraciones genéticas que hayan provocado la malignización de la enfermedad. Para identificar qué alteraciones pueden haber causado esta progresión se han seleccionado 17 pacientes con formas agresivas de MS 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. En la actualidad se está realizando el análisis bioinformático de la información genética generada (187 Gigabytes) para identificar de entre las variantes genéticas encontradas cuáles pueden tener algún tipo de asociación con la progresión de la enfermedad.



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

Investigador Principal: Pere Garriga Solé

Centro de Investigación: Universidad Politécnica de Cataluña. Barcelona.



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

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

En este proyecto se pretende caracterizar mutaciones específicas en rodopsina causantes de RP mediante técnicas espectroscópicas y funcionales.

Se ha seguido con la caracterización de los mutantes construidos y expresados en cultivos celulares (y el efecto de iones metálicos y retinales) y con el estudio de chaperonas involucradas en el proceso de plegado de los mismos.

Producción Científica

4

Artículos generados en Revistas

1

Comunicaciones en congresos internacionales

Producción Científica

6

Artículos generados en Revistas

10

Comunicaciones en congresos nacionales

3

Comunicaciones en congresos internacionales

Se ha caracterizado los mutantes de rodopsina N55K y M39R asociados con retinosis pigmentaria sectorial que afecta solamente una parte de la retina. Nuestros resultados aportan información del mecanismo molecular asociado a este particular fenotipo clínico y refuerzan la idea del efecto de la luz en el proceso degenerativo.

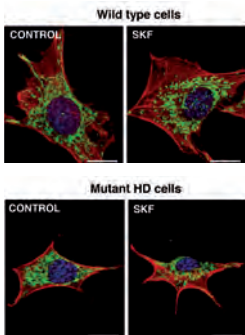
Por otra parte, se ha llevado a cabo la caracterización de los pigmentos verde y rojo de las células fotorreceptoras cono y la expresión de mutantes de estas proteínas fotorreceptoras. Ello ha permitido determinar nuevas diferencias estructurales y funcionales entre los pigmentos rojo y verde que hacen referencia al mecanismo de regeneración, después de la fotoactivación, y posiblemente relacionadas con la evolución genética de estas proteínas altamente homólogas. Estas diferencias sugieren nuevos papeles funcionales para estos pigmentos visuales en el proceso de la visión del color.

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

Investigadora Principal: Silvia Ginés Padrós
Centro de Investigación: Universidad de Barcelona.



La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo que cursa principalmente con alteraciones motoras resultado de la disfunción y selectiva degeneración de las neuronas GABAérgicas del cuerpo estriado. Sin embargo, en las primeras fases de la enfermedad incluso años antes de la aparición de los clásicos síntomas motores se observan déficits cognitivos. Actualmente no existe tratamiento alguno que prevenga, cure o impida que la enfermedad progrese. El objetivo principal de este proyecto es identificar nuevas dianas terapéuticas que puedan ser comunes para el tratamiento tanto de los déficits motores como de los trastornos cognitivos propios de esta enfermedad. Cdk5 es una quinasa multifuncional que puede participar en una amplia gama de funciones neuronales desde el crecimiento neurítico a la plasticidad sináptica y la supervivencia celular. Incrementos en la actividad de esta quinasa se han asociado a los procesos de muerte neuronal característicos de distintas enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer o de Parkinson. Acorde con este papel pro-apoptótico de Cdk5, nuestro grupo de investigación demostró recientemente que la huntingtina mutada induce una sobreactivación de Cdk5 que a su vez es responsable de la mayor susceptibilidad estriatal a la activación glutamatergica y dopaminérgica. Estudios recientes han demostrado además que la actividad de Cdk5 es crítica para los procesos de aprendizaje y plasticidad sináptica. Así, una aberrante activación de Cdk5 se ha asociado a déficits cognitivos en diferentes modelos murinos. En conjunto, estos estudios revelan Cdk5 como una potencial diana terapéutica para el tratamiento simultáneo de los déficits motores y cognitivos en la enfermedad de Huntington. Por ello, terapias dirigidas a inhibir su actividad podrían resultar beneficiosas en el tratamiento de esta enfermedad. Sin embargo, dado el papel dual de esta quinasa tanto en el desarrollo y función del sistema nervioso como en la muerte neuronal, una inhibición total de su actividad podría tener efectos nocivos. Resulta por lo tanto crucial definir los mecanismos moleculares por los que la huntingtina



Producción Científica

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

mutada induce la desregulación de su actividad así como aquellas dianas de Cdk5 que contribuyen a la patología tanto estriatal como hipocampal de la enfermedad. Nuestro principal interés es diseñar una terapia farmacológica común para ambos trastornos y que tenga como diana Cdk5, con clara posibilidad de aplicación clínica en enfermos de Huntington u otras enfermedades neurológicas.

En el presente proyecto se propone:

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

RESULTADOS:

1. La expresión de la huntingtina mutada tanto en modelos celulares como en cultivos primarios estriatales induce una mayor fragmentación mitocondrial así como una alteración en la distribución celular de este orgánulo.
2. Las alteraciones mitocondriales en presencia de la huntingtina mutada están relacionadas con una activación aberrante de la quinasa Cdk5, dado que la inhibición farmacológica o genética de Cdk5 previene el incremento en la fragmentación mitocondrial.
3. Las deficiencias mitocondriales inducidas por la actividad Cdk5 en células estriatales que expresan la huntingtina mutada están asociadas a un incremento en la actividad de la proteína de fusión Drp1.
4. La expresión de la huntingtina mutada en modelos estriatales de la enfermedad incrementa la susceptibilidad celular a la activación dopaminérgica, manifestándose como un incremento en la fragmentación mitocondrial y una disminución en la complejidad de la red mitocondrial.
5. Esta mayor susceptibilidad está relacionada con una mayor presencia de la proteína de fisión Drp1 en la mitocondria y una mayor actividad de esta.
6. De forma interesante esta mayor actividad y localización mitocondrial es resultado de la actividad aberrante de Cdk5, dado que la inhibición farmacológica o genética previene ambos procesos.

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

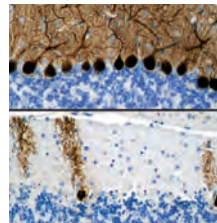
Investigador Principal: Joan J. Guinovart Cirera

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

La enfermedad de Lafora (LD) es una enfermedad neurodegenerativa letal caracterizada por la aparición temprana de epilepsia mioclónica intratable y por la presencia de cuerpos de inclusión intracelulares formados por glucógeno anormal en varios tejidos, aunque especialmente en el cerebro. LD está causada por la mutación en los genes que codifican para la laforina y la malina. El complejo de estas dos proteínas está implicado en la regulación de la acumulación de glucógeno, por lo que las mutaciones en uno de estos genes resultan en el acúmulo de glucógeno. Nuestra hipótesis original es que la acumulación excesiva de glucógeno resulta en la disfunción y/o muerte en



tipos celulares específicos. Hemos establecido modelos *in vitro* (cultivos de neuronas y fibroblastos) e *in vivo* (ratones y moscas transgénicos) basados en la ganancia o pérdida de función de genes implicados en el metabolismo del glucógeno. En concreto, hemos generado y caracterizado moscas y ratones transgénicos en los que la acumulación de glucógeno está incrementada en neuronas, y hemos confirmado que esta acumulación induce la muerte neuronal por apoptosis. También hemos generado ratones modelo de LD (ratón *knockout* de malina), que reproducen el fenotipo de acúmulo de glucógeno y neurodegeneración de la LD. Para determinar el rol causal del glucógeno en la LD hemos cruzado este modelo de la enfermedad con otro modelo de ratón que hemos generado, en el que la glucógeno sintasa está eliminada específicamente del cerebro. Los cerebros de estos animales, en consecuencia, no pueden sintetizar glucógeno. El modelo de doble transgénico resultante no presenta la neurodegeneración ni sus consecuencias funcionales características de la LD, lo que demuestra que el acúmulo de glucógeno en el cerebro es el responsable del fenotipo. Estos resultados identifican la síntesis de glucógeno como una diana terapéutica de la LD.



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 neurales (NSC) normales. Este hallazgo ha abierto las puertas a nuevas terapias dirigidas específicamente contra las GIC, ya que estas células podrían ser las responsables de la recurrencia del tumor después de los tratamientos anticancerígenos convencionales. 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. Nuestro objetivo final es contribuir al diseño de terapias específicas contra las GIC que sean realmente efectivas en el tratamiento de los gliomas.

Recientemente, hemos identificado la vía de Calcineurina-NFATc4 como un regulador crucial de la auto-renovación y proliferación de NSC en condiciones fisiológicas de

Producción Científica

3
Artículos generados
en Revistas

10
Comunicaciones
en congresos
internacionales

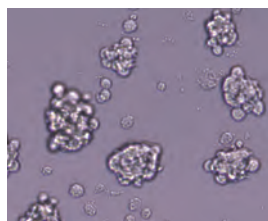
Producción Científica

1
Artículos generados
en Revistas

2
Comunicaciones
en congresos
internacionales

hipoxia. En este estudio, mediante un análisis de enriquecimiento en grupos de genes (Gene Set Enrichment Analysis) en NSC en hipoxia, hemos detectado un enriquecimiento en la vía de calcio y en genes diana del factor de transcripción NFATc4. Seguidamente, hemos validado estos resultados con experimentos funcionales de pérdida de función de NFATc4 tanto en NSC en cultivo como *in vivo* (electroporación *in-utero*).

En otro estudio paralelo, hemos caracterizado el papel del receptor GPR56 (enriquecido en NSC) en la patogénesis del glioblastoma. GPR56 promueve el fenotipo proneural en GIC y su inhibición provoca la transición proneural-mesenquimal (PMT) e incrementa la radiorresistencia de GIC tanto en cultivo como *in vivo*. Además, hemos identificado a GPR56 como un inhibidor de la vía de NF-κB, aportando el mecanismo mediante el cual este receptor inhibe la PMT. Finalmente, hemos encontrado una firma génica asociada a la actividad de GPR56 que tiene valor pronóstico incluso dentro de los glioblastomas primarios (G-CIMP negativos).



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. Universidad de Salamanca.



Con el desarrollo de este proyecto, hemos conseguido demostrar por primera vez la presencia de las proteínas de polaridad celular CRB2 y CRB3 en el epitelio pigmentario de la retina (EPR). También hemos puesto a punto una técnica para la obtención de cultivos primarios de EPR obtenidos de globos oculares de ratón y de una línea celular comercial.

Mediante diferentes técnicas morfológicas y moleculares, hemos caracterizado la adquisición de las características típicas de polaridad y de diferenciación celular a lo largo de periodos de cultivo de 7 a 21 días. Este proceso es una característica indispensable para el desarrollo del estudio que estamos realizando. Posteriormente, analizamos la expresión y distribución de diferentes proteínas implicadas en la determinación de la polaridad celular y proteínas implicadas en adhesión celular en los cultivos de EPR.

Uno de los experimentos clave para nuestro estudio es comprobar si se producen cambios en la fortaleza de las uniones adherentes del EPR bajo diferentes condiciones de expresión de CRB2 y si esto afecta a las funciones de este tipo celular. 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 medida va efectivamente en ascenso.

Finalmente, hemos generado y caracterizado la eficiencia de construcciones, basadas en el plásmido pLVTHM, que expresan diferentes shRNAs dirigidos contra el ARN mensajero de CRB2, tanto humano como de ratón, con el fin de silenciar su expresión y estudiar su función en el EPR. Además, el plásmido pLVTHM tiene la peculiaridad de poder ser englobado en vectores lentivirales, lo que facilita su introducción en estas células y en tejido *in vivo*. Durante los primeros 14 días de cultivo, el silenciamiento

Producción Científica

6
Artículos generados
en Revistas

2
Comunicaciones
en congresos
nacionales

5
Comunicaciones
en congresos
internacionales

de CRB2 no produce cambios en la expresión o localización de las proteínas de las uniones adherentes y tampoco hay cambios en la fuerza de estas uniones celulares. Sin embargo, hemos observado un aumento significativo de la proliferación celular a 14 días de cultivo en las células knock-down de CRB2. En el futuro inmediato vamos a caracterizar los posibles cambios que produzca el silenciamiento de CRB2 en estas células hasta los 21 días en cultivo.

Por último, un miembro del equipo, Antonio Escudero Paniagua, ha realizado una estancia de tres meses en el laboratorio del Dr. David Williams, en UCLA (California, EE.UU.) donde ha aprendido a realizar inyecciones subretinales para liberar sustancias en el espacio situado entre el EPR y la retina. De esta manera hemos comenzado a caracterizar los cambios producidos por el silenciamiento de CRB2 en el epitelio pigmentario *in vivo* inyectando lentivirus. Hasta el momento conocemos que la mera inyección del shRNA control produce una gliosis reactiva en toda la retina que se prolonga al menos hasta los dos meses después de la inyección.

Comprobamos que este procedimiento no causa un aumento del número de células microgliales, del número de células que entran en apoptosis o una disminución de marcadores funcionales de sinapsis más allá de la zona de inyección. En la actualidad estamos caracterizando los posibles cambios producidos por el silenciamiento de CRB2 tanto en el EPR, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en los experimentos en cultivos *in vitro*, así como en la retina neural.



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

Investigadora Principal: Ángeles Martín Requero
Centro de Investigación: Centro de Investigaciones Biológicas. CSIC. Madrid.



El objetivo principal de este proyecto es desvelar la influencia patogénica de mutaciones en el gen *GRN* que producen haploinsuficiencia, en la degeneración neuronal asociada a la Demencia Lobar Frontotemporal (DLFT-TDP) una enfermedad rara de tipo genético. Para estudiar cómo el déficit en PGRN afecta al control de los mecanismos reguladores de supervivencia/muerte celular hemos generado líneas linfoblastoides a partir de sangre periférica de individuos portadores de una mutación c.709-1G>A, pacientes de DLFT y clones estables de células de neuroblastoma humano SH-SY5Y deficientes en *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, 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

Producción Científica

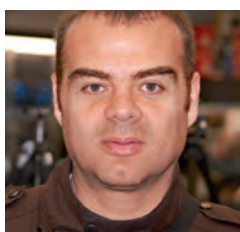
- 8 Artículos generados en Revistas
- 4 Comunicaciones en congresos nacionales
- 3 Comunicaciones en congresos internacionales

plataforma para valorar la eficacia de ciertas drogas a nivel pre-clínico. 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. Hemos validado alguno de los hallazgos obtenidos en células periféricas de pacientes, en células de neuroblastoma deficientes en PGRN, demostrando que un incremento en la incorporación de BdU en el ADN se acompaña de una mayor vulnerabilidad a la muerte celular inducida por la retirada del suero.

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 las candidatas 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.

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. Hemos identificado una proteína que reconoce 19 pb de ADN. Hemos resuelto su estructura cristalina 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 Bud 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. Además, hemos sido capaces de observar la generación de una rotura de la doble cadena de ADN por un enzima. Hemos resuelto unas 200 estructuras determinando 7 estados diferentes durante el proceso

Producción Científica

9

Artículos generados en Revistas

3

Comunicaciones en congresos nacionales

2

Comunicaciones en congresos internacionales

de la catálisis. Estos datos nos permitirán rediseñar el enzima para convertirla en una “nickasa” que puede generar roturas en una de las cadenas de ADN.

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.



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.

Hemos diseñado y comercializado herramientas diagnósticas de nueva generación basadas en tecnología NGS y microARRAYS. A) OTO-NGS-panel: panel de captura para NGS basado en tecnología Haloplex para la plataforma MISEQ (Illumina) que incluye las regiones exónicas de todos los genes asociados a hipoacusia hereditaria. B) 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 hipoacusia hereditaria. Empleando estas herramientas hemos analizado 88 familias españolas con hipoacusia autototsómica dominante, consiguiendo diagnosticar un 54% de ellas. Esto nos ha permitido realizar el primer estudio epidemiológico a gran escala en población española.

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 (manuscrito en preparación). *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 (manuscrito en preparación).

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. Por otro lado, hemos identificado 51 nuevos microRNAs, de los cuales hemos validado 6 mediante PCR cuantitativa. Varios de ellos tienen dianas en genes descritos como causantes de hipoacusia, por lo que podrían tener un papel muy importante en el control de la transición mesenquimo-epitelial en el oído humano.

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.

En colaboración con el grupo de la doctora Hannie Kremer (Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands) hemos identificado un nuevo gen causan-

Producción Científica

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

te de sordera autosómica dominante unilateral. Hemos identificado 3 mutaciones en este gen, una de ella estaba presente en una familia reclutada en nuestro servicio. Se han realizado diversos estudios funcionales empleando células NIH3T3, dichos estudios nos han permitido comprobar el efecto patogénico de dichas mutaciones.

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 (CIBER)-Instituto de Investigaciones Biomédicas “Alberto Sols”. CSIC-Universidad Autónoma de Madrid.



El síndrome de Allan-Herndon-Dudley (AHD), es un retraso mental ligado al cromosoma X, con grave afectación neurológica y alteraciones del metabolismo y acción de hormonas tiroideas (HT, T4/T3). Se debe a mutaciones del gen MCT8/SLC16A2 que codifica un transportador de HT. Se postula que las alteraciones neurológicas se deban a un defecto de señalización por HT en el cerebro en desarrollo. Sin embargo, el mecanismo subyacente es más complejo y apunta a alteraciones locales y temporales de la disponibilidad de T3, la forma activa.

Mediante ensayos de transcriptómica en cultivos neuronales identificamos genes regulados por HT. Para cuantificar la acción de T3 analizamos la sensibilidad de estos genes, a la delección de Mct8 y otros factores implicados en la homeostasis tiroidea en cerebro (transportadores, desyodasas y receptores nucleares) de los que disponemos de ratones knockout.

Así, definimos el papel restrictivo de MCT8 al paso de T3 en la barrera hematoencefálica y la existencia de transportadores alternativos en neuronas. La distinta sensibilidad de diferentes regiones cerebrales a la ausencia de Mct8 y la generación local de T3 a partir de T4 por la Desyodasa2. El aumento del metabolismo oxidativo por deficiencia de Mct8. El estado de hipertiroidismo cerebral que paradójicamente se produce en etapas cercanas al nacimiento que apunta a un papel de Mct8 en efflux celular/degradación y que revierte tras inactivar otro transportador, Lat2.

Hasta el momento las opciones terapéuticas para los pacientes AHD están muy limitadas. El derivado de T3, TRIAC, en ratones knockout corrige las alteraciones endocrinas producidas por la deficiencia del transportador y es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica. Además, en fibroblastos de pacientes AHD el TRIAC tiene la misma actividad que T3. Estos ensayos indican que TRIAC entra en las células diana independientemente de MCT8, y abre nuevas perspectivas en el tratamiento de estos pacientes.



Producción Científica

11
Artículos generados
en Revistas

3
Comunicaciones
en congresos
nacionales

8
Comunicaciones
en congresos
internacionales

Mecanismos de patología en la lisinuria con intolerancia a proteínas

Investigador Principal: Manuel Palacín Prieto
Centro de Investigación: Instituto de Investigación Biomédica (IRB). Barcelona.



A) MECANISMOS DE PATOLOGÍA EN LA LISINURIA CON INTOLERANCIA A PROTEÍNAS (LPI)

El primer modelo viable de LPI en ratón reproduce los rasgos principales de la patología humana: fenotipos intestinal, renal y ciclo de la urea defectivo. También presenta alteraciones inmunológicas, el fenotipo más desconocido y letal de la LPI humana:

- Desbalance en la población de linfocitos y granulocitos en sangre.
- Proteinosis Alveolar Pulmonar en 1/3 de los animales.
- Desorganización histológica del bazo, con desaparición de los núcleos de proliferación de células B y posible eritroblastofagia (resultados preliminares).

B) RESOLUCIÓN DE LA ESTRUCTURA ATÓMICA DE UN PARADIGMA ESTRUCTURAL ROBUSTO DE ORIGEN PROCARIOTA DE LOS TRANSPORTADORES LAT

Caracterización funcional de la proteína asc-like.

- 1) Mutantes del centro activo: Generación y caracterización funcional de mutantes del centro activo, que han ayudado a refinar el modelo estructural de asc-like y podrían ayudar en su cristalización.
- 2) Experimentos de Inhibiciones: Caracterización de la actividad de los fármacos inhibidores generados para el transportador asc-1 humano, en asc-like e identificación del ácido amino-isobutírico (AIB) como inhibidor de esta proteína. El AIB se ha usado como aditivo en la cristalización.

Cristalización de la proteína asc-like.

- 1) Optimización de los cristales en presencia de lípidos: Se han obtenido y optimizado cristales con altas concentraciones de lípidos (HiLiDe) y DDM. Un segundo detergente ha aumentado el grado de organización del cristal, para obtener difracciones de hasta 6-8 angstroms de resolución con datos de muy buena calidad.
- 2) Generación de mutantes de superficie de asc-like: Se han realizado 176 mutantes de la superficie de la proteína asc-like y se ha analizado la termoestabilidad de cada uno de los mutantes generados. De los 176 mutantes, se ha seleccionado uno que alcanza 60°C de temperatura de *melting*.

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, y de la interacción del endotelio con

Producción Científica

2
Artículos generados en Revistas

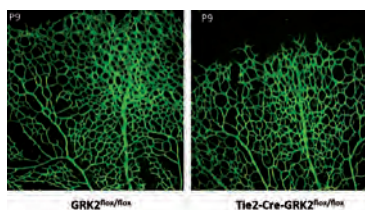
1
Comunicaciones en congresos nacionales

1
Comunicaciones en congresos internacionales



células murales para su estabilización y maduración. Datos previos de nuestro grupo indican que ambos componentes están regulados por la quinasa GRK2 a través de su interrelación con los receptores ALK1/ALK5 y con la secreción y acciones paracrinas del PDGF-BB. La deficiencia de GRK2 causa vasos dilatados, frágiles y permeables característicos de numerosas patologías. Dos de los componentes claves de la señalización del TGFbeta regulados por GRK2, el receptor específico de endotelio ALK1 y el correceptor endoglina, se encuentran mutados en un porcentaje elevado de pacientes con Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT o síndrome de Oslo-Weber-Rendu), causando un remodelado angiogénico anómalo, mientras que alteraciones en otros componentes de la señalización del TGFbeta se relacionan con anomalías fibróticas e inflamatorias, algunas de las cuales presentan también alteraciones vasculares como la mielofibrosis mieloide metaplásica agnógena (MMM). Por tanto, es factible que alteraciones en la expresión de GRK2 puedan contribuir al desarrollo de la HHT y a las disfunciones vasculares de otras patologías.

El trastorno mieloproliferativo es una enfermedad rara (incidencia en la población de 0,4-1,46/100.000 habitantes) que se desarrolla en la vejez y cursa con fibrosis de la médula ósea, esplenomegalia, hematopoyesis extramedular y alteraciones leucoeritroblásticas de la sangre con episodios hemorrágicos. Aunque un alto porcentaje de estos pacientes muestra una mieloproliferación clonal asociada a alteraciones en factores ligados a la expansión y linaje de precursores hematopoyéticos como JAK2, GATA-1 o la señalización del receptor de trombopoyetina, parecen existir otros factores que condicionan la aparición de la MMM. En este sentido, el desarrollo de fibrosis medular está influido por el aumento de la secreción de PDGF en el endotelio medular y los megacarioblastos. La médula en MMM experimenta un aumento de la densidad vascular con cambios en la proporción endotelio/pericitos, y se ha sugerido que alteraciones del nicho vascular y del endostio estarían implicadas en la movilización y proliferación extramedular de progenitores hematopoyéticos (HSC). Nuestros datos indican que ratones adultos con deficiencia de GRK2 en el nicho vascular (Tie2Cre+/GRK2^{fl/fl}) desarrollan alteraciones de la sangre (poiquilocitosis con eritrocitos en lágrima, leucocitosis y trombocitopenia), acusada esplenomegalia con metaplasia y presencia de megacariocitos displásicos en bazo, ocasional hematopoyesis extra-medular en hígado y degeneración de la médula (hipocelularidad y deposición de componentes de la matriz extracelular). Estas alteraciones recapitulan la fenomenología del síndrome mielofibrótico primario humano y sugieren que la expresión de GRK2 en el endotelio medular es importante para que el nicho vascular inmovilice e instruya el mantenimiento y diferenciación de HSCs. Asimismo, datos preliminares sugieren que la dotación celular de GRK2 de las propias HSCs puede contribuir al fenotipo mielofibrótico alterando sus capacidades autónomas en respuesta a señales migratorias y de especificación de linaje. Las implicaciones de GRK2 en las vías de señalización endotelial relacionadas con la HHT y en los procesos celulares ligados al síndrome de la MMM señalan a esta quinasa como una diana de interés general en patologías que concurren con alteraciones del nicho vascular.



Producción Científica

7
Artículos generados
en Revistas

7
Comunicaciones
en congresos
nacionales

5
Comunicaciones
en congresos
internacionales

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.



Para la identificación eficaz de genes y mutaciones responsables de enfermedades metabólicas hereditarias está siendo fundamental la implementación de métodos de secuenciación masiva con alta cobertura que aseguren la correcta lectura de variantes muy poco representadas. Por ello, además de continuar con la secuenciación de Sanger de genes concretos, hemos validado el uso de paneles de secuenciación de exomas incluidos uno “customizado” para la captura de genes relacionados con EMHs, y otro comercial capaz de capturar los 4.800 genes del “exoma clínico”. Estos estudios nos han permitido identificar mutaciones patogénicas en diferentes genes nucleares de expresión mitocondrial. Hasta la fecha y como resultado de la integración de la información clínica/bioquímica y genética, hemos completado el diagnóstico en seis pacientes con encefalopatía neonatal y acidosis láctica. En otros casos, la correlación entre las mutaciones identificadas y el fenotipo requerirán estudios funcionales posteriores.

Un caso especial en esta búsqueda de genes ha sido la identificación y caracterización funcional de mutaciones en el gen *BCKDK* en dos pacientes autistas. La respuesta positiva a una terapia nutricional ha supuesto una prueba de concepto de la aplicabilidad de la misma.

Nuestro segundo objetivo sigue siendo la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas, bien identificando modificadores fenotípicos de patología sobre los que poder incidir, o desde el conocimiento de los mecanismos moleculares de las variantes alélicas identificadas. En la actualidad estamos completando el estudio de función mitocondrial en la deficiencia en α -cetoácido de cadena ramificada deshidrogenasa (BCKD) quinasa (BCKDK). Además, hemos completado (con P Bross) la cuantificación fiable de proteínas del complejo BCKD, mediante tecnología SRM, para, en un futuro, explorar nuevas alternativas terapéuticas basadas en el control de proteostasis. Por último, hemos investigado la aplicabilidad de drogas supresoras de parada prematura incluidos el PTC 124, RTC13 y NMO2, sobre mutaciones sin sentido identificadas en pacientes con Jarabe de Arce.

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. (Hasta el 5 de noviembre de 2014).
Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras. Barcelona. (A partir del 6 de noviembre de 2014).

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. Un equilibrio adecuado de la homeostasis del hierro es esencial para la salud humana. Las enfermedades genéticas del metabolismo del hierro son un gru-

Producción Científica

5
Artículos generados
en Revistas

1
Comunicaciones
en congresos
nacionales

6
Comunicaciones
en congresos
internacionales



po heterogéneo de enfermedades raras que cubren desde la anemia microcítica congénita a la hemocromatosis hereditaria. 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.

Los objetivos y resultados conseguidos son los siguientes:

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 21 genes implicados en 10 grupos de enfermedades raras del metabolismo del hierro mediante secuenciación Sanger.
3. Se han finalizado los experimentos de secuenciación de todo el exoma por MPS en 4 pacientes y 4 familiares con enfermedades raras del metabolismo del hierro.
4. Se ha completado el estudio funcional de 2 nuevas mutaciones encontradas en el gen de la ferritina y causante del HHCS.
5. Hemos contribuido a la difusión y la caracterización molecular y clínica de la enfermedad IRIDA mediante varios trabajos. A destacar se ha realizado un estudio funcional sobre la enfermedad IRIDA en el que se describen 16 familias con 21 miembros afectados y 17 nuevas mutaciones en el gen TMPRSS6.
6. Se ha realizado un estudio mutacional y computacional en dos familias con una enfermedad ultra-rara, la atransferrinemia, en colaboración con un grupo de la India.
7. Se ha colaborado en un estudio llevado a cabo por la asociación de pacientes europea EFAPH sobre la Hemocromatosis Hereditaria.
8. Hemos creado la herramienta web de diagnóstico y manejo de pacientes con hiperferritinemia HIGHFERRITIN, <http://highferritin.imppc.org> y hemos participado en la redacción de una guía 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, y 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) .

Hemos encontrado que la ausencia del receptor leucocítico PSGL-1 en ratones induce el desarrollo de un síndrome autoinmune progresivo con características que recuerdan a la esclerosis sistémica difusa humana (autoinmunidad, fibrosis en la piel y alteración vascular) (Pérez-Frías *et al.* 2014, *Arthritis and Rheumatology* 66: 3178-3189):

Producción Científica

7

Artículos generados en Revistas

6

Comunicaciones en congresos nacionales

8

Comunicaciones en congresos internacionales

Producción Científica

2

Artículos generados en Revistas

3

Comunicaciones en congresos internacionales

1. Fibrosis en la piel debido a la acumulación progresiva de colágeno, con engrosamiento de la dermis y lipoatrofia.
2. Reducción en el número de vasos pequeños en la dermis, sobre todo en la zona próxima a la epidermis.
3. Producción de autoanticuerpos circulantes relacionados con enfermedades autoinmunes de tejido conectivo en humanos: anti-topoisomerasa (anti-Scl-70), anti-RNP, anti-Sm y anti-Jo1.
4. Afectación renal progresiva: infiltración intersticial, infartos renales, atrofia glomerular con aumento del espacio de Bowman y tubularización glomerular. Como consecuencia, se observa el desarrollo de hematuria y proteinuria.
5. Afectación pulmonar: desarrollo progresivo de Pneumonía Intersticial No Específica (NSIP) y engrosamiento de la capa media de los vasos pequeños.
6. Activación del sistema inmune innato y adaptativo residentes en la piel, con aumento de la presencia de Th1, Th2 y Th17 y aumento de citoquinas pro-inflamatorias y pro-fibróticas en la piel.
7. Reducción de la supervivencia hasta los dos años de edad del 80% al 20%.

Respecto a los estudios en pacientes, está en progreso ya que necesitamos aumentar el número de pacientes con objeto de tener resultados sólidos para su publicación. Desde el inicio del proyecto se han ido tomando muestras de sangre a controles de diferentes edades y sexo y a pacientes de las diferentes enfermedades propuestas y en ellas se ha determinado:

1. El estado de activación del sistema inmune circulante, así como la expresión de PSGL-1, PSGL-1-SLAN y ADAM8 en las diferentes poblaciones. Hasta el momento se han analizado 10 pacientes de cada enfermedad y hemos encontrado importantes diferencias en la expresión de estas moléculas, dependiendo de la enfermedad.
2. La concentración de PSGL-1, P-Selectina, E-Selectina y L-Selectina en el suero de los pacientes: se han analizado unos 18 pacientes de cada enfermedad. Los datos sugieren que los niveles en suero de PSGL-1 y sus ligandos podrían constituir una señal de identidad diferencial entre esclerodermia, lupus y enfermedad mixta de tejido conectivo.



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

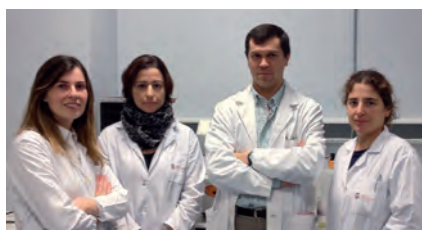
Investigadora Principal: Ana Vega Gliemmo

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



En nuestro país existe una gran carencia con respecto al diagnóstico y manejo de las ictiosis congénitas autosómicas recesivas. Un estudio realizado por el equipo de este proyecto pone de manifiesto que el 71% de los pacientes no están siendo vistos en centros de referencia, el 78% no pertenecen a ninguna asociación de pacientes y hasta el 92% de ellos no tienen diagnóstico genético.

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 mediante las últimas tecnologías de secuenciación (NGS).



Se realizó el estudio del gen *PNPLA1* mediante secuenciación Sanger en familias ICAR negativas. Se identificó una familia en la que se realizó análisis de segregación de las mutaciones con la enfermedad en la familia y estudios de modelación de la proteína *PNPLA1* normal y mutada. El resultado de este trabajo fue publicado en la revista *British Journal of Dermatology*.

Posteriormente diseñamos un panel de genes para NGS (*Targeted resequencing*) en el que se incorporaron todos los genes de ICAR conocidos hasta el momento, así como otros genes de fenotipos asociados. Todos los pacientes sin caracterización genética, están siendo analizados con este panel de genes. En aquellas familias ARCI en las que no hemos identificado ninguna mutación en los genes conocidos, hemos realizado la secuenciación del exoma. Así pudimos conocer el gen alterado en estas familias. También se está realizando el exoma de una familia con fenotipo de ictiosis lamelar dominante en la que no hemos identificado ninguna mutación en los genes conocidos.

A fecha de hoy tenemos más de 80 familias españolas incorporadas en el estudio y hemos realizado el análisis genético en 60 de ellas.

Recientemente hemos abierto vías de colaboración con Ecuador, en donde hemos observado que algunos pacientes comparten mutación con los pacientes españoles.

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

Investigador Principal: Ignacio Vicente-Sandoval Rodríguez
Centro de Investigación: Centro de Biología Molecular Severo Ochoa.
CSIC-UAM-CIBERehd. Madrid.



Finalizando la caracterización de la vía de transporte de la bomba de cobre (Cu^+) ATP7B desde la parte trans del Golgi (TGN) al canalículo biliar (CB,) transporte que es estimulado por el aumento de los niveles de Cu^+ en el hepatocito y que es esencial para verter el exceso de Cu^+ a la bilis y mantener los niveles de Cu^+ en el organismo dentro de niveles fisiológicos. La vía de transporte que hemos caracterizado en células de hepatoma CAN 10 es radicalmente diferente a la hasta ahora descrita (TGN>lisosomas> CB) y comprende el transporte de la ATP7B liberada de la TGN a la membrana basolateral su inserción en esta y su posterior endocitosis y transporte al compartimento subapical desde donde es transportada al CB. Esta caracterización es crítica porque un número significativo de mutaciones de ATP7B interfieren con su transporte intracelular y es importante desentrañar los mecanismos de su transporte para identificar nuevos genes mutados en las cuprotoxicosis hepáticas, tanto en la enfermedad de Wilson como en las hepatitis sin diagnóstico molecular. Resulta obvio que la necesaria investigación de los mecanismos de transporte presupone una des-

Producción Científica

3
Artículos generados
en Revistas

2
Comunicaciones
en congresos
nacionales

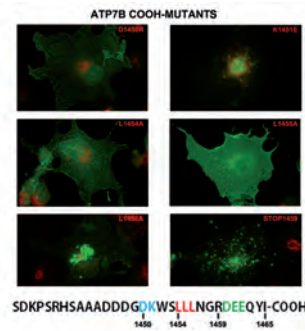
3
Comunicaciones
en congresos
internacionales

Producción Científica

1
Artículos generados
en Revistas

cripción correcta de la vía de transporte. Es más, los efectos que la disfunción de los mecanismos de transporte y la acumulación de Cu⁺ pueden tener en la distribución y transporte de otras proteínas que los comparten con ATP7B puede condicionar la identificación de las enfermedades resultantes, su presentación, curso y tratamiento y por tanto el diagnóstico molecular de su disfunción es prioritario.

Los anteriores estudios los hemos realizado tras haber caracterizado la relación entre estructura-función en la señal de transporte DKWSLLL de ATP7B y antes de iniciar el estudio del transporte retrógrado de ATP7B desde el CB a la TGN, estudio este último que puede como el transporte anterógrado estar en el origen de hepatitis con cuprotoxicosis no diagnosticadas molecularmente.



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 el tercer 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 capacidad de influir en el perfil de metilación de DNA y modificaciones de las histonas de factores relevantes en la activación de rutas de señalización, como el factor NF-kB, como resultado de la infección del virus del EBV, que está relacionado con la patogenia de las mismas. El primer estudio ha permitido identificar cómo la ganancia de metilación de DNA y silenciamiento asociado no están ligados necesariamente. El segundo ha

Producción Científica

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

permitido determinar la existencia de cambios en modificaciones de histonas en microRNAs, y el efecto directo del factor NF- κ B en la regulación de dichos cambios como consecuencia de la infección de las células B con el EBV.



Nutrieipigenética 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 es ahondar en la nutrieipigenética del control de la adiposidad corporal, en particular mecanismos de programación de la susceptibilidad a la obesidad sensibles a nutrientes o condiciones nutricionales. En diferentes modelos animales, estudiamos si, y de qué manera, intervenciones nutricionales que se asocian a diferencias en la propensión a la obesidad impactan sobre (i) el estado de metilación de promotores de genes relacionados con el control del balance energético y (ii) las propiedades metabólicas del tejido adiposo blanco (TAB), especialmente su capacidad de adquirir características propias del tejido adiposo marrón (*browning*).

Resultados:

- 1) La suplementación con leptina a crías de rata durante la lactancia revierte la mala programación de la estructura y función del TAB asociada a una nutrición materna pobre durante la gestación, incluyendo la represión de la expresión adiposa de lipoproteína lipasa y adiposo triglicérido lipasa; no obstante, no se detectaron cambios en el estado de metilación de zonas promotoras de estos dos genes utilizando un sistema comercial (EpiTect Methyl qPCR System).
- 2) En ratas lactantes, el beta-caroteno (BC) dietético es absorbido y parcialmente metabolizado, y BC y vitamina A preformada (retinil éster) tienen diferente impacto sobre el TAB en desarrollo: efectos de la vitamina A preformada que exacerban el desarrollo de obesidad hiperplásica ante una dieta obesogénica en la edad adulta no se observan con una suplementación equivalente de vitamina A como BC.
- 3) La suplementación durante la lactancia con resveratrol o ribósido de nicotina-



Producción Científica

5
Artículos generados
en Revistas

6
Comunicaciones
en congresos
internacionales

mida induce la expresión de genes ligados al *browning* del TAB en ratones jóvenes (destete), y este efecto persiste en la edad adulta, asociándose a adipocitos más pequeños y ricos en mitocondrias y resistencia a la obesidad dietética. En estos modelos, hemos identificado genes candidatos, cuyo estado de metilación estamos analizando (mediante conversión del ADN con bisulfito y secuenciación).

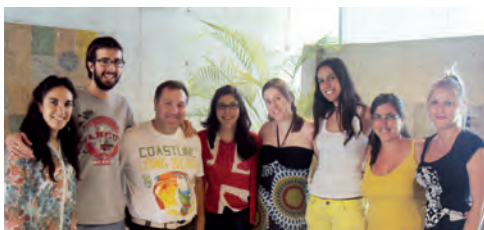
4) Intervenciones dietéticas que contrarrestan el desarrollo de obesidad inducida por la dieta se asocian a cambios en el estado de metilación de genes involucrados en el balance energético (e.g., adiponectina y estearoil-CoA desaturasa-1) en TAB e hígado de animales adultos.

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 dolor es una experiencia subjetiva que puede tener un marcado impacto en el esta-



do fisiológico y psicológico del individuo, sobre todo cuando se trata de dolor crónico. Estudios epidemiológicos indican que el dolor crónico es un problema muy extendido en la población general, estimándose que el casi 20% de los europeos adultos sufren

de un dolor crónico de intensidad moderada a severa. Este hecho provoca grandes costes económicos y sociales a los gobiernos del llamado primer mundo.

La estimulación nociceptiva provoca cambios de expresión génica en muchas de las regiones que regulan la nocicepción. La regulación de la expresión génica requiere de la íntima colaboración de factores de transcripción así como de cambios dinámicos de la estructura cromatinica. El proyecto que comenzó en el mes de septiembre pretende conocer el posible papel de distintas modificaciones epigenéticas en la nocicepción, así como los cambios inducidos por el dolor crónico en el epigenoma de las neuronas de médula espinal y de centros superiores encargados de la modulación del dolor.

En estos quince meses de trabajo, hemos empezado a obtener tejidos de ratones sometidos a protocolos de dolor inflamatorio agudo y crónico. Esto se ha realizado en animales silvestres y en ratones mutantes con un marcado efecto analgésico. Durante el año 2014 se han analizado modificaciones postraduccionales específicas en la histona H3, tanto de acetilación como de metilación. En estos momentos se están realizando el procesamiento de datos que determinará si alguna de las modificaciones estudiadas cambia significativamente durante el establecimiento de dolor crónico.

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.

La diferenciación celular en general y la diferenciación neural en particular implican

Producción Científica

2

Artículos generados en Revistas

9

Comunicaciones en congresos nacionales

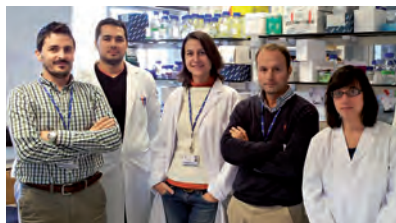
2

Comunicaciones en congresos internacionales



la activación y represión de programas génicos, un proceso que está regulado por mecanismos epigenéticos. En las primeras fases de este proyecto estudiamos el papel de la acetilación de las histonas y de las enzimas que regulan estas modificaciones epigenéticas durante la diferenciación neural. En el transcurso de estos experimentos, identificamos marcas de acetilación de histonas que estaban asociadas

con metilación e hidroximetilación del DNA genómico. Recientemente, describimos el papel de las acetilaciones y metilaciones de las histonas en el establecimiento de los patrones de metilación del DNA durante el envejecimiento de células madre adultas y en la regulación de programas de diferenciación neural. Actualmente, estamos llevando a cabo estudios para caracterizar la relación de las modificaciones de histonas con la hidroximetilación del DNA en células madre adultas. Esta marca epigenética puede jugar un papel fundamental en la diferenciación neural ya que presentan niveles elevados en cerebro y se ve alterada en enfermedades neurodegenerativas y tumores cerebrales.



Alteraciones epigenéticas en neuronas tetraploides y enfermedad de Alzheimer

Investigador Principal: José María Frade López
Centro de Investigación: Instituto Cajal. CSIC. Madrid.



Este proyecto se centra en el estudio de las modificaciones epigenéticas que alteran la expresión génica en las neuronas tetraploides, postulando que tales modificaciones podrían observarse también en el cerebro de Alzheimer, en donde se detecta tetraploidización neuronal patológica. La comparación del transcriptoma

de neuronas diploides y tetraploides de la corteza cerebral murina (objetivo 1) ha demostrado que la tetraploidía neuronal supone un cambio moderado en la expresión génica, normalizada al nivel de ploidía, y que los genes *App*, *ApoE*, *Sorbs3* y *S100a2*, regulados epigenéticamente en Alzheimer, muestran niveles de expresión similares en neuronas diploides y tetraploides. Por tanto, la tetraploidía no parece ejercer un efecto significativo sobre las alteraciones epigenéticas globales observadas en Alzheimer. Solamente ciertos genes codificantes de hemoglobina muestran incrementos de expresión similares a los observados en el cerebro de Alzheimer. Esto sugiere que las neuronas tetraploides son susceptibles a los niveles bajos de oxígeno, probablemente debido a su mayor tamaño, al igual que sucede con las neuronas afectadas por la enfermedad de Alzheimer, en la que se observan perturbaciones angiogénicas que se traducen en hipoxia. De acuerdo con el segundo objetivo, estamos estudiando los mecanismos epigenéticos involucrados en los cambios de expresión génica de dichos genes, centrándonos en el estado de metilación de islas CpG presentes en la región genómica donde se localizan. Debido al reducido número de genes candidatos para su

Producción Científica

5
Artículos generados
en Revistas

4
Comunicaciones
en congresos
nacionales

9
Comunicaciones
en congresos
internacionales

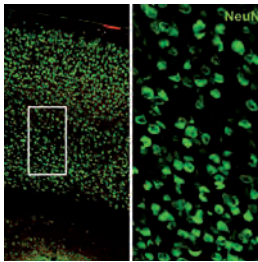
Producción Científica

5
Artículos generados
en Revistas

4
Comunicaciones
en congresos
nacionales

3
Comunicaciones
en congresos
internacionales

estudio epigenético, hemos decidido estudiar también los efectos de la tetraploidía sobre el *imprinting* genómico en neuronas. Para ello, nos centramos en los complejos *Snrpn*, *Peg3* y *Rasgrf1*, conocidos por mostrar expresión neuronal. Finalmente, de acuerdo con el tercer objetivo del proyecto, vamos a analizar la regulación de la expresión de los genes mencionados en neuronas procedentes de la corteza cerebral de ratones APP/PS1, un modelo murino de Alzheimer.



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.



A nivel experimental, en este proyecto investigamos los efectos de cambios en la composición de ácidos grasos de la dieta materna durante la gestación en la rata y sus implicaciones epigenéticas. A su vez, en muestras de mujeres gestantes a término estudiamos el posible papel de la proteína semejante a la angiotensina 4 (ANGPTL4) en el metabolismo lipídico de los recién nacidos.

Del día 1 al 12 de gestación, las ratas se alimentaron con una dieta isocalórica conteniendo 9% de aceite de soja, de oliva, de pescado, de linaza o de palma como único componente graso no-vitaminico. A partir de esa fecha todos los animales se alimentaron con la dieta estándar y a los 12 meses de edad los machos del grupo de aceite de pescado pesaron menos, tenían menos tejido adiposo lumbar y presentaban una mayor sensibilidad insulínica que los de los otros grupos, mientras que no se observaron diferencias entre las hembras. El mecanismo epigenético involucrado lo hemos investigado relacionando dichos resultados con los cambios observados en la expresión de microRNAs en hígado y tejido adiposo de las mencionadas crías. También hemos realizado un estudio similar pero suplementando la dieta de la rata gestante con ácidos grasos *trans* durante la primera mitad de la gestación, demostrando que se acumulan en su tejido adiposo, son liberados alrededor del parto y captados por la glándula mamaria, haciéndose asequibles al lactante. En mujeres gestantes con diabetes gestacional hemos demostrado por primera vez la implicación de la ANGPTL4 en establecer la masa de grasa corporal de los recién nacidos. A su vez, aunque la ANGPTL4 se sabe que estimula la lipólisis en adultos, en mujeres sanas hemos demostrado que no contribuye al incremento de dicha actividad que se observa en recién nacidos de parto vaginal.



Producción Científica

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

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.



Nuestro proyecto de investigación intenta descifrar el papel de Reelina, una proteína que en cerebro adulto regula formación de memoria y plasticidad sináptica, en la demencia de Alzheimer. Nuestra hipótesis de trabajo es que su expresión está aumentada en el cerebro de enfermos de Alzheimer,

pero la funcionalidad de su vía de señalización es deficiente. Para estudiar estos aspectos 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 $A\beta$) pueda tener en la misma. Respecto a los niveles de expresión en cerebro de sujetos con Alzheimer, hemos confirmado por estudio de Western blot y ELISA aumentos en los niveles de proteína Reelina, que además se distribuye entre fracción soluble y ligada al β -amiloide; por PCR confirmamos el aumento del mensajero de Reelina. En condiciones no patológicas la unión de Reelina a su receptor ApoER2 promueve el procesamiento proteolítico del mismo, generándose fragmentos intracelulares que hemos localizado en núcleo interaccionando con el promotor de Reelina y disminuyendo su expresión. Estos fragmentos de ApoER2 se generan por procesamiento mediante la actividad de complejo γ -secretasa, fundamental en la generación del $A\beta$. De hecho, en condiciones de tratamiento *in vitro* con $A\beta$ la expresión de Reelina aumenta, en paralelo a la disminución de los niveles de metil transferasa (DNMT1) en núcleo. Actualmente estamos analizando si esa disminución de DNMT1 media de manera directa la metilación del promotor de Reelina (ensayos *in vitro*), y cómo están los niveles propios de metilación del promotor Reelina en cerebro de sujetos con Alzheimer.

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 principal finalidad del proyecto es la correlación de diferentes estados estructurales de los aerosoles procedentes de procesos de combustión con las propiedades de los procesos de generación de energía y procesos de foto-oxidación atmosféricos, para avanzar en el conocimiento del impacto de la actividad humana en el clima. Para alcanzar esta meta, se llevan a cabo una fase experimental con ensayos en planta piloto en entornos atmosféricos controlados y otra de monitorización continua en atmósfera.

Producción Científica

2

Artículos generados en Revistas

3

Comunicaciones en congresos internacionales

Producción Científica

5

Artículos generados en Revistas

27

Comunicaciones en congresos internacionales

La realización de los distintos ensayos de combustión consiguen demostrar, por primera vez en el campo, la existencia de un nexo de unión entre la absorción óptica y la morfología de las partículas de *black carbon*. Este descubrimiento tiene importantes implicaciones en cuanto a efectos de este agente sobre el clima, segundo en cuanto a impulso del aumento del forzamiento radiativo global tras el CO_2 , ya que, además, la capacidad de calentamiento, morfología y eficiencia del proceso parecen estar estrechamente vinculadas independientemente de la fuente. Esto sugiere un giro en las investigaciones en las que las relaciones entre el carbono elemental y el orgánico emitido es determinante en la estructura y subsecuentes propiedades ópticas una vez en la atmósfera.

Además, los datos obtenidos en atmósfera durante el 2014 han puesto de manifiesto que el emplazamiento de medida es efectivamente representativo de las concentraciones de *black carbon* registradas en la ciudad de Madrid, confirmándose por métodos de contribución de fuentes un claro origen asociado a la actividad de tráfico. Además, los cálculos de albedo de dispersión simple son extremadamente bajos, sugiriendo una gran capacidad de absorción de luz, esto es, favoreciendo notablemente el calentamiento a nivel local. Los resultados en Madrid son únicos en comparación con estudios previos en otras grandes urbes de la Unión Europea.

Detalles de los resultados del Proyecto pueden encontrarse en:
<http://aeroclimaproject.blogspot.com.es>.

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 nanoadsorbentes 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 nanoadsorbentes 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, 3) desarrollo a escala laboratorio de los equipos de tratamiento (lavador de gases, lecho fijo y lecho fluidizado), 4) modelo matemático para su optimización para escalado y 5) análisis del impacto ambiental.

Una vez optimizado el sistema de análisis y detección de CH_4 así como el desarrollo de diferentes nanomateriales, y la comparación de la capacidad de adsorción para CH_4 de estos con otros adsorbentes comerciales, los últimos experimentos se han basado en la obtención de la capacidad de adsorción de estos nanomateriales en sistemas continuos (flujo constante de GEI) obteniendo las curvas de ruptura para cada material en las condiciones óptimas de caudal y concentración.

En concreto, se ha observado un aumento en la capacidad 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 Fe_3O_4 estabilizadas en un soporte polimérico un orden de mag-

Producción Científica

1
Artículos generados
en Revistas

1
Comunicaciones
en congresos
internacionales

nitudo superior en comparación con la Zeolita y el soporte polimérico. Es destacable la importancia del material nanocomposite por su menor concentración de NPs y su elevada eficiencia. Así, se propone para los siguientes meses del proyecto, la obtención de las isothermas de adsorción-desorción del material óptimo, influencia de otros parámetros (temperatura, naturaleza del GEI, etc.), escalado de la tecnología, y elaboración de nuevos nanomateriales a fin de mejorar el sistema final.



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

Investigadora Principal: María Teresa Muniesa Pérez
Centro de Investigación: Universidad de Barcelona.



Estudiar la abundancia de genes de resistencia a antibióticos (GRAs) y su movilización ante episodios climáticos extremos, para conocer los posibles mecanismos de transferencia de GRAs y controlar la emergencia de nuevas resistencias.

1.- Obtener información sobre los GRAs en bacterias de aguas residuales y de río.

2 y 3.- Evaluar cómo varían los GRAs después de episodios de fuertes lluvias o en ausencia de lluvias.

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

El proyecto se encuentra en su tercera anualidad.

Actividad 1: Se han usado, establecido y utilizado las reacciones de qPCR para la detección de nueve GRAs.

Actividades 2 y 3: Se ha finalizado el muestreo de agua residual y de río en periodos de sequía, y de lluvia. Se ha determinado estadísticamente el caudal del río necesario para definir un episodio de lluvia. Los resultados indican incremento moderado de los GRAs en periodos de lluvia. Se ha establecido que los sedimentos son el reservorio principal de los genes de resistencia. Se están realizando los análisis estadísticos definitivos para finalizar el proyecto.

Actividad 4. Los sustratos sólidos actúan como reservorios de GRAs. Se transmiten de las heces humanas al agua residual, donde son retenidos en los lodos generados en las depuradoras. En estos lodos, los GRAs presentan una distribución constante y relativa abundancia, por lo que se cuestiona su utilización como fertilizantes dado el riesgo de emisión de GRAs al medio ambiente en caso de lluvias. Se confirma que los sedimentos de río actúan como reservorio principal de GRAs, mostrando valores muy elevados de la mayoría de los genes.

Se están finalizando ensayos de microcosmos de sedimentos y aguas de río para evaluar la persistencia de los GRAs ante procesos de inactivación ambiental. Los resultados indican que los



Producción Científica

7

Artículos generados en Revistas

8

Comunicaciones en congresos nacionales

3

Comunicaciones en congresos internacionales

GRAs NO se inactivan o en baja proporción tras la inactivación natural, y se ven poco afectados por temperaturas ambientales o cambios de pH. Sin embargo, sí muestran descensos significativos ante tratamientos de desinfección como la cloración, la pasteurización o el tratamiento con luz ultravioleta.

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.



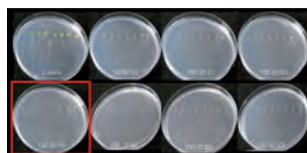
El objetivo de este proyecto es la identificación de genes implicados en la respuesta a metales pesados usando como modelo suelos contaminados de las zonas de Riotinto y Alquife, mediante un escrutinio en una colección de mutantes de *Arabidopsis thaliana*. Además, se caracterizarán

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 2014, de las 74 líneas que confirmaron el fenotipo de mayor resistencia a metales y 56 líneas que confirmaron el fenotipo de mayor sensibilidad a metales que el WT el año anterior, se han seleccionado 6 líneas resistentes (R1, R2, R4, R6, R7 y R8) y 2 sensibles (S5 y S9) en base a su fenotipo en respuesta al cóctel de metales (ratio raíz mutante/raíz WT) y en base a su función, para el análisis por ICP (contenido de metales) y de expresión por RT-PCR.

De las 8 líneas analizadas mediante análisis de ICP y mediante RT-PCR, se han seleccionado dos líneas, una resistente y otra sensible para su posterior caracterización y generación de plantas sobre-expresoras.

Se ha iniciado la caracterización de las líneas con niveles alterados de los genes seleccionados en *Arabidopsis* y se ha iniciado el estudio en respuesta a metales con plantas de *Populus*.



6. CIENCIAS DEL MAR

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

Investigador Principal: Félix Acosta Arbelo

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

Photobacterium damsela subespecie *piscicida* (Phdp), previamente conocida como

Producción Científica

3
Artículos generados
en Revistas

1
Comunicaciones
en congresos
nacionales

1
Comunicaciones
en congresos
internacionales



Pasteurella piscicida, es un importante patógeno de peces que afecta a distintas especies en Europa, Japón, Estados Unidos y la franja mediterránea (Romalde, 2002). En la actualidad la expansión de la pastereiosis 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, como la presencia de cápsula, mecanismos de captación de hierro, proteínas con actividades apoptóticas, y otras actividades enzimáticas. Además, nuestro grupo ha caracterizado la resistencia que presenta este patógeno al suero de distintas especies de peces. Esta bacteria Gram negativa 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 pastereiosis es muy escasa. Además, la interacción de Phdp con células no fagocíticas de dorada no ha sido estudiada previamente

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 cobertura 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

Producción Científica

2

Artículos generados en Revistas

2

Comunicaciones en congresos internacionales

Producción Científica

3

Artículos generados en Revistas

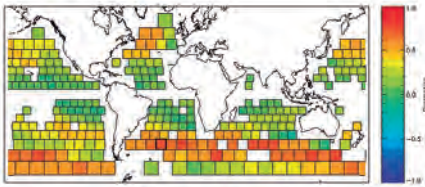
1

Comunicaciones en congresos nacionales

10

Comunicaciones en congresos internacionales

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 periodo en el que hubo un máximo de satélites disponibles (2002-2005). Los resultados muestran que la nueva metodología propuesta mejora la reconstrucción casi-geostrófica.

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.



El proyecto se centra en la búsqueda de bacterias de origen marino capaces de interferir con los procesos de comunicación bacteriana (*Quorum Sensing*, QS) y que puedan ser utilizados como nuevos instrumentos de lucha antibacteriana, un mecanismo anti-patogénico denominado de forma genérica *Quorum Quenching* (QQ). Durante el año 2014 se ha continuado con la caracterización de la actividad de QQ de la cepa 20J y su enzima, profundizando en la acción anti-biofilm en bacterias patógenas Gram-positivas. Adicionalmente se ha iniciado el cribado para la búsqueda de nuevos enzimas y moléculas inhibitorias de actividad QS. Para ello se han realizado pruebas de actividad tanto con células vivas como con extractos celulares acuosos y orgánicos en distintas colecciones bacterianas obtenidas del medio marino. Una de las colecciones que presenta una mayor actividad es la obtenida de cultivos larvarios de moluscos (12 cepas) en la que un 53,3% presentaron actividad contra C6-HSL y C10-HSL simultáneamente y un 83% frente a C10-HSL. Se ha completado con éxito el cribado para actividad QQ contra la señal C6-HSL en 155 cepas bacterianas procedentes de muestras de algas marinas de los géneros *Fucus*, *Codium*, *Gracilaria*, *Ulva* y *Corallina* sometidas a pasteurización (6 cepas positivas, 3,87%), la colección de 377 aislados obtenidos de la zona afótica del Mar Rojo (100m de profundidad), (14 cepas positivas, 3,71%) y 48 cepas obtenidas de agua superficial del Mar Rojo (1 cepa positiva, 2%). En la actualidad se está caracterizando la actividad QQ de estas cepas, así como su capacidad para la inhibición de la formación de biofilm en cepas patógenas (*Pseudomonas aeruginosa*) y de origen marino (*Pseudoalteromonas flavipulchra* y *Pseudoalteromonas maricaloris*), además de su actividad larvicida.

Producción Científica

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

XVII CONCURSO NACIONAL

ADJUDICADO EN DICIEMBRE DE 2014

1. ENFERMEDADES RARAS

Rastreo del daño tisular y de la respuesta adaptativa en las hemocromatosis hereditarias raras para la identificación de dianas terapéuticas específicas

Investigador Principal: José Manuel Bautista Santa Cruz

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



La hemocromatosis hereditaria (HH) se caracteriza por la sobrecarga de hierro en una gran variedad de órganos. Distintas mutaciones en varias localizaciones independientes del genoma humano dan lugar a diferentes tipos de HH autosómica recesiva (HH1, HH2 y HH3) o bien dominante (HH4). Las hemocromatosis raras son principalmente las de tipo HH2, HH3 y HH4. El arsenal terapéutico frente a las diferentes presentaciones de HH es muy limitado, y está básicamente destinado a la eliminación de hierro del organismo mediante flebotomías periódicas o quelantes de hierro. Sin embargo, no existen terapias específicas destinadas a la protección y/o atenuación de los efectos adversos de la sobrecarga del hierro en los diferentes órganos, tanto en las formas juveniles como en las presentaciones tardías en adultos. La razón de ello es el conocimiento limitado que se tiene del daño celular inducido por sobrecarga de hierro y su alteración fenotípica específica en los órganos y tejidos afectados por HH. En este contexto, el proyecto tiene un triple objetivo. Primero: el rastreo masivo de las alteraciones globales del proteoma y del transcriptoma en los tejidos afectados por sobrecarga de hierro. Segundo: la tipificación de las respuestas inmunes diferenciales en HH. Tercero: la exploración de los mecanismos de adaptación/respuesta epigenética por deposición por hierro. Estos objetivos se realizarán sobre modelos preclínicos de ratón portadores de polimorfismos causantes de HH y los resultados se validarán mediante análisis con muestras de pacientes de HH raras, que, globalmente, permitirán descubrir biomarcadores específicos del progreso de la enfermedad y, potencialmente, diseñar terapias específicas frente al daño tisular en HH.

Respuesta celular a roturas de ADN bloqueadas y su papel en la patogénesis de la Ataxia Telangiectasia

Investigador Principal: Felipe Cortés Ledesma

Centro de Investigación: Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER). Sevilla.

La Ataxia-Telangiectasia (A-T) está causada por mutaciones en el gen ATM y constitu-



ye un paradigma para una serie de síndromes genéticos humanos ligados a defectos en la señalización y reparación de roturas en el ADN. La sintomatología de la A-T incluye ataxia cerebelar progresiva, inmunodeficiencia, radiosensibilidad, hipogonadismo y una mayor incidencia de cáncer. El papel de ATM como el regulador maestro de la respuesta celular a roturas en el ADN está muy bien definido y caracterizado con bastante detalle. Sin embargo, su impacto en el proceso de reparación en sí ha estado tradicionalmente sujeto a un alto grado de controversia. Nuestro laboratorio ha demostrado recientemente que ATM sí juega un papel fundamental en la reparación de roturas en el ADN, pero solo cuando estas contienen extremos bloqueados que necesitan procesamiento antes de que la reparación pueda ocurrir. Además, esta ruta dependiente de ATM contribuye a la supervivencia celular y el mantenimiento de la estabilidad genómica, lo que sugiere que las roturas de ADN bloqueadas pueden ser un factor importante en la patogénesis de la enfermedad. Este proyecto trata de explorar esta posibilidad en detalle, determinando la función específica de ATM en la reparación de roturas de ADN bloqueadas e identificando otros factores que puedan estar implicados en el proceso.

Caracterización de MORC2, nuevo gen implicado en neuropatías periféricas

Investigadora Principal: Carmen Espinós Armero

Centro de Investigación: Centro de Investigación Príncipe Felipe. Valencia.



Las neuropatías hereditarias sensitivo-motoras (NHSM) o enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) constituyen un grupo de enfermedades con una amplia heterogeneidad genética. Las proteínas que codifican estos genes tienen funciones dispares: estructurales, dinámica mitocondrial, señalización, etc. Mediante secuenciación de exoma de una familia se identificó una mutación novel c.568C>T (p.R190W) en el gen MORC2, un gen hasta la fecha no relacionado con neuropatías. Posteriormente el análisis mutacional de este gen en otros pacientes, identificó una segunda familia con la misma mutación. Los análisis genéticos e *in silico* realizados posteriormente han confirmado el cambio y mostrado que probablemente es patológico. MORC2 pertenece a la familia de proteínas *microorchidia* (MORC). Recientemente, se ha demostrado que forma parte de la cascada de señalización de PAK1 que se activa en respuesta al daño de DNA. Fallos en los mecanismos de reparación de DNA pueden ser la causa de enfermedades propiamente neurodegenerativas y otras asociadas al desarrollo de cáncer. Sorprendentemente, pese a que las NHSMs son enfermedades neurodegenerativas, no se conocen genes implicados en reparación de DNA relacionados con estas. Establecer la función de MORC2 y su implicación en pacientes con NHSMs es esencial para entender cómo defectos en genes que codifican para proteínas funcionalmente muy dispares pueden causar un fenotipo común. Así, los resultados derivados de esta investigación conducirán a una mejor comprensión de las bases moleculares de las NHSMs en particular y de los mecanismos de reparación de DNA en general, que estando alterados están relacionados en procesos neurodegenerativos y cancerígenos.

Terapia molecular para Laminopatías

Investigadora Principal: Ana María González García

Centro de Investigación: Centro Nacional de Biotecnología (CNB). CSIC. Madrid.



El síndrome de envejecimiento prematuro de Hutchinson-Gilford (HGPS o PROGERIA) es una enfermedad que se presenta con baja frecuencia pero cuyas consecuencias son devastadoras, ya que presenta un alto índice de mortalidad en la primera y principio de la segunda décadas de la vida. La investigación en PROGERIA se considera de especial relevancia para entender los mecanismos moleculares que promueven el envejecimiento, además de un reto en el desarrollo de nuevas terapias basadas en el mejor conocimiento de la fisiología celular. Existen una serie de aspectos desconocidos: ¿Por qué la PROGERINA causa PROGERIA? ¿Cómo se asocian las láminas y cómo se regulan sus interacciones entre proteínas y con cromatina? ¿Por qué distintas mutaciones del gen de lámina A producen patologías distintas? Nuestros estudios preliminares y los de otros autores apoyan que PIK3CB regula la lámina nuclear ya que al analizar qué proteínas se asocian a CB en “pull down” identificamos lámina A; la inhibición y la depleción de CB alteró lámina, la morfología del núcleo, la estructura de la cromatina y la diferenciación de células madre (nuestros datos preliminares). Tanto lámina A como CB alteran la estructura de la cromatina, en el caso lámina A por unión a complejos remodeladores de cromatina. Finalmente, el tratamiento de la PROGERIA (HGPS) con inhibidores de la farnesilación mejora los defectos de núcleo y aumenta la expresión de CB sugiriendo que este gen regula la lámina nuclear. Estas evidencias nos llevan a postular que lámina A y CB podrían cooperar en preservar la envoltura nuclear y su función en protección del ADN, expresión génica, y mantenimiento de la estructura de la cromatina. En el presente proyecto se explorara la hipótesis de que la lámina A y CB co-regulan la estructura de la cromatina y cooperan en el mantenimiento de la envoltura nuclear y en expresión génica.

Nuevos mecanismos de regulación de la respuesta inmune por lámina A/C y progerina: implicaciones en el síndrome de envejecimiento prematuro de Hutchinson-Gilford

Investigador Principal: José María González-Granado

Centro de Investigación: Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC). Madrid.



El síndrome de Hutchinson Gilford (HGPS) es una enfermedad rara (código OMIM 176670) que afecta a 1 de 4-8 millones de niños y que se caracteriza por producir envejecimiento acelerado y muerte aproximadamente a los 13 años sin que exista cura o tratamiento efectivo. Esta enfermedad está causada por la acumulación del mutante de lámina A/C, progerina, que también se acumula de forma fisiológica en individuos sanos durante el envejecimiento. El conocimiento de los cambios molecula-

res y celulares que causa la progerina no solo es esencial para establecer los orígenes de la enfermedad sino también para explicar algunas de las causas del envejecimiento natural. Recientemente hemos publicado que la lámina A/C se sintetiza en linfocitos T tras el reconocimiento de un antígeno para modular su activación, sin embargo se desconoce el efecto de la progerina en la activación de la célula T y el papel de la lámina A/C y la progerina en otras respuestas inflamatorias, siendo conocer estos efectos, dos de los objetivos de este proyecto. Adicionalmente se pretende conocer qué efecto tienen los tratamientos empleados o que se suponen como potencialmente interesantes para tratar los pacientes de HGPS en el sistema inmune de los pacientes. Con estos objetivos se pretende mejorar la vida de los pacientes de HGPS y entender el papel de la lámina A/C y la progerina en enfermedades inmunes donde estas proteínas pudieran tener un papel relevante.

Modelos para distrofias musculares congénitas: búsqueda de supresores fenotípicos

Investigador Principal: Enrique Martín Blanco

Centro de Investigación: Instituto de Biología Molecular de Barcelona. CSIC.



Varias Distrofias Musculares Congénitas (DMC) son de hecho trastornos de glicosilación. Varios genes involucrados en el síndrome de Walker-Warburg (WWS) y otras DMCs han sido identificados y todos ellos causan la hipoglicosilación del α -Distroglicano (α -DG). Entre estos genes, solo las funciones de POMT1 y POMT2, encargados de la catálisis de la primera etapa de síntesis de O-manosilglicanos en el retículo endo-

plásmico, han sido dilucidadas.

No hay tratamiento específico disponible para ninguna DMC y cuidados paliativos son esenciales para preservar la capacidad funcional de los individuos afectados y prolongar su esperanza de vida. Sin embargo, estudios recientes señalan una potencial terapia eficaz en la estimulación de la glicosilación en los tejidos afectados. En este contexto, la identificación genética de modificadores de fenotipos producidos por la falta de función de POMTs y su caracterización abriría las puertas a una exploración a nuevos métodos de diagnóstico y alternativas terapéuticas.

Nuestro principal objetivo es la identificación de supresores genéticos del fenotipo (trastorno muscular y de conducta) resultado de la pérdida de función de POMTs. Para ello vamos a emplear inicialmente herramientas genéticas en *Drosophila*, donde un modelo de deficiencia de POMT se ha establecido previamente. En una segunda etapa, pasaremos a un sistema modelo de vertebrados (pez cebra) donde realizaremos un análisis funcional de los supresores identificados. A largo plazo, la información obtenida de la presente propuesta podría ser fundamental en el diseño de posibles enfoques de terapia génica para suprimir DMCs o aliviar sus síntomas.

Identificación de las funciones del gen *Wt1* en la enfermedad de Huntington

Investigadora Principal: Ofelia M. Martínez Estrada
Centro de Investigación: Departamento de Biología Celular. Universidad de Barcelona.

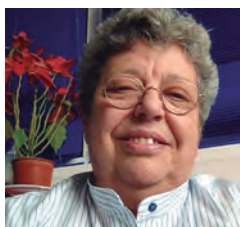


La enfermedad de Huntington (EH) es una enfermedad neurodegenerativa causada por la expansión de tripletes CAG que codifican la síntesis de la glutamina en la proteína Huntingtina. Se han identificado diversos mecanismos moleculares por los cuales la Huntingtina mutada (mHtt) es capaz de producir toxicidad neuronal en estadios avanzados de la enfermedad. Sin embargo, prácticamente no hay información

acerca de los mecanismos moleculares involucrados en la toxicidad de la misma en los estadios tempranos. El gen *Wt1* codifica para un factor de transcripción que se expresa dinámicamente durante el desarrollo del cerebro. Recientemente se ha descrito un aumento en su expresión en un modelo de ratón de la EH y en pacientes de dicha enfermedad. Nuestros datos preliminares sugieren que la sobreexpresión de *Wt1* en neuronas podría estar asociada a un aumento en la susceptibilidad a la muerte. Durante los últimos diez años se han identificado nuevas funciones de WT1 en diferentes tejidos y órganos sin embargo su papel en el cerebro aún está por estudiar. El principal objetivo de nuestro proyecto es identificar las funciones de WT1 durante el desarrollo del cerebro y entender el significado de su sobreexpresión en la EH. Entendiendo las funciones de WT1 en el desarrollo del cerebro seremos capaces de elucidar su papel en el desarrollo de la EH. La respuesta a esta pregunta es crítica y podría indicar si la vacuna peptídica contra WT1 que se utiliza en la actualidad en el tratamiento del cáncer podría tener potencial terapéutico para el tratamiento de la EH.

Acidemia propiónica: estudio encaminado a la optimización de su tratamiento nutricional, control metabólico y calidad de vida

Investigadora Principal: Mercedes Martínez-Pardo Casanova
Centro de Investigación: CSUR (Centro de Referencia Nacional) de Enfermedades Metabólicas poco frecuentes. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.



La acidemia propiónica (PA, OMIMID: 606054) es un error congénito del metabolismo causada por la deficiencia de Propionil CoA Carboxilasa (PCC; EC 6.4.1.3), que convierte el Propionil CoA (PCoA) en D-Metilmalonil CoA; su incidencia es de 1/100.000 nacidos vivos y se hereda con carácter autosómico recesivo. El acúmulo de PCoA produce varios trastornos mitocondriales: acidosis metabólica (acúmulo de cetónicos, lactato y orgánicos), inhibición del ciclo de la urea con hiperamoniemia, desequilibrio metabólico de aminoácidos con hiperglicinemia y disminución de ramificados y un aumento de síntesis de ácidos grasos de cadena impar (OLCFA).

Clínicamente esta enfermedad debuta con encefalopatía, acidosis metabólica grave, cetosis, hiperamoniemia... con secuelas posteriores graves. El control bioquímico del paciente se hace en plasma (aminograma, acilcarnitinas, OLCFA) y orina (orgánicos) líquidas. El tratamiento es con dieta limitada en proteínas naturales y colesterol,

dando proteínas especiales sin metionina, treonina, valina e isoleucina y suplementada en carnitina, debiendo además disminuir flora intestinal con flagyl. Su evolución tórpida puede presentar encefalopatía progresiva, miocardiopatía y anemias arregenerativas a pesar del tratamiento.

No hay parámetros bioquímicos únicos de buen/mal control metabólico que indiquen que la dieta es la adecuada, que la cantidad de proteínas pueda variarse en cada paciente, ni otros predictivos de la evolución de pacientes con PA. Controlamos tantos que su control es arduo y costoso, bien para pacientes por extracciones de sangre venosa, como para familias por desplazamientos y gastos, y gastos sanitarios.

Este proyecto tiene como objetivos:

- Poder determinar los controles bioquímicos, adecuados e informativos del estado del paciente, en sangre y orina depositadas en papel, tomados en su domicilio mensualmente. Los OLCFA y el Coenzima Q10, de momento solo se pueden hacer en plasma líquido cada 3 meses.
- Conocer la frecuencia que deben tener los controles para optimizar el tratamiento nutricional y metabólico.
- Evitar desplazamientos innecesarios de la familia.

Estudio de las bases moleculares de la patología en ceguera hereditaria

Investigadora Principal: Ana Méndez Zunzunegui

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

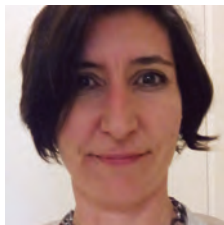


Las distrofias hereditarias de la retina son desórdenes con gran heterogeneidad clínica y genética para los que no hay cura hoy en día y que afectan a 15.000 personas en España según la FAARPE. Hasta la fecha se han descrito hasta 150 genes causantes de distrofia de retina, lo que ilustra la dificultad a la hora de abordar estos desórdenes. Desde un punto de vista clínico, el reto es diseñar tratamientos para frenar la degeneración retinal y restaurar la función visual. Para esto es necesario profundizar en el conocimiento de los procesos moleculares y celulares alterados por las mutaciones en los distintos genes. Este proyecto se centra en estudiar el efecto en la célula de mutaciones de pérdida de función en retGC y RD3 (genes GUCY2D y RD3, asociados a Leber Congenital Amaurosis, la forma más severa de ceguera hereditaria), y mutaciones de ganancia de función en las proteínas GCAP1 y GCAP2 (genes GUCA1A y GUCA1B asociados a distrofias de cono y bastón). Estas proteínas forman el complejo RD3/retGC/GCAPs responsable de la síntesis de cGMP en fotorreceptores. Dado que el cGMP es el segundo mensajero en fototransducción, este complejo es absolutamente indispensable para la función visual. El proyecto abordará el estudio de la organización, tráfico y distintos aspectos de la regulación *in vivo* de este complejo. Por otro lado, este proyecto persigue también desarrollar nuevas técnicas de genética de ratón basadas en la electroporación de DNA *in vivo* que permitan acelerar el estudio de función génica en retina. Dada la complejidad del sistema visual y la gran especialización de las células fotorreceptor cono y bastón, de difícil reproducción en cultivo, el desarrollo de modelos murinos es de gran utilidad en el estudio de función génica y la determinación de las bases moleculares en las distrofias hereditarias de retina.

Agenesia del cuerpo calloso. Mecanismos básicos y tratamiento

Investigadora Principal: Marta Nieto López

Centro de Investigación: Centro Nacional de Biotecnología (CNB). CSIC. Madrid.



La agenesia del cuerpo calloso (ACC) comprende una serie de enfermedades raras caracterizadas por la ausencia del tracto axonal que conecta los dos hemisferios cerebrales. Innovadores avances ponen de manifiesto el alto potencial terapéutico que reside en la plasticidad en el sistema nervioso. Nuestras investigaciones revelan la importancia de la plasticidad y la excitabilidad intrínseca durante el establecimiento del CC. El factor de

transcripción Cux1 aparece como un determinante temprano de este proceso, regulando la expresión de los canales de potasio Kv1 y la respuesta de disparo. La pérdida de Cux1 en las neuronas callosas resulta en la total eliminación de su axones contralaterales durante el desarrollo postnatal, pero la activación de mecanismos de plasticidad y de ciertos canales iónicos es suficiente para restaurar estas conexiones. Esto proporciona un modelo excelente para diseccionar los mecanismos básicos de formación del CC ligados a la plasticidad y evaluar su potencial uso para el tratamiento de la ACC. Exploraremos estos mecanismos *in vivo* en el ratón estableciendo innovadoras técnicas de manipulación genética en la corteza cerebral. Analizaremos las ventanas temporales y las limitaciones impuestas por el circuito a la capacidad de reconexión del CC en base a la modulación de la excitabilidad neuronal, así como de los circuitos corticales en el que se embeben las neuronas callosas, mediante técnicas de histología, electrofisiología e imagen. Los resultados abrirán nuevas vías farmacológicas y genéticas para la intervención y compensación de los síntomas de los pacientes de ACC y serán de relevancia para otras enfermedades que comprometen el axón y la conectividad cerebral.

Medicina de precisión en Inmunodeficiencias Primarias: desentrañando nuevas etiologías genéticas mediante aproximaciones “ómicas”

Investigadora Principal: Rebeca Pérez de Diego

Centro de Investigación: IdiPAZ, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario La Paz. Madrid.



Según la Organización Mundial de la Salud, las enfermedades infecciosas son las responsables de la mayor tasa de mortalidad entre niños y adultos jóvenes. Si bien las inmunodeficiencias primarias (IDPs) han sido tradicionalmente definidas como enfermedades raras causadas por defectos del sistema inmune, hoy en día se sospecha que un elevado porcentaje de pacientes con infecciones graves en la infancia presentan defectos mendelianos innatos en su inmunidad. Cada día, la aparición de nuevos defectos genéticos

implicados en susceptibilidad a contraer infecciones o responsables del funcionamiento del sistema inmunitario, hacen necesario reconsiderar el concepto y la relevancia del estudio de las IDPs. Los tratamientos y seguimientos médicos de estos pacientes, cuyo número se incrementa cada día, son altamente costosos y la calidad de vida de los mismos es limitada. Por otra parte, cada vez son mayores las evidencias que demuestran diferencias entre el sistema inmunitario humano y murino; por lo que las IDPs son fundamentales para la comprensión de la inmunología humana. Actualmente es relati-

vamente sencillo el diagnóstico de genes conocidos causantes de IDPs. El reto actual en el estudio de las IDPs pasa por encontrar nuevas etiologías genéticas. Para tal fin, la era “ómica” constituye una herramienta esencial. El objetivo del presente proyecto consiste en encontrar nuevas etiologías genéticas asociadas a pacientes con IDPs mediante técnicas de secuenciación masiva; estudios que irán seguidos de una exhaustiva caracterización celular y molecular del gen responsable y de su papel en el sistema inmunitario. El presente proyecto se enmarca en la medicina de precisión encaminada a acelerar el diagnóstico genético de las IDP, proporcionando así consejo genético a las familias y mejorando el manejo del paciente con IDP para definir las mejores opciones terapéuticas.

La lámina nuclear en la enfermedad de Huntington: papel en la fisiopatología y aplicaciones terapéuticas

Investigadora Principal: Esther Pérez-Navarro
Centro de Investigación: Universidad de Barcelona.



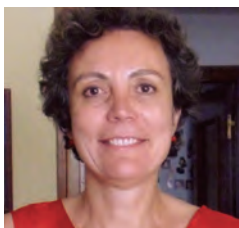
Alteraciones en las láminas (tipo A y B), principal componente fibrilar de la lámina nuclear en las células eucariotas, producen una serie de enfermedades conocidas como laminopatías. Una de ellas, causada por una duplicación genética que produce un aumento en los niveles de la lámina B1, cursa con déficits motores, cognitivos y desmielinización en el sistema nervioso central. Además, alteraciones de la lámina nuclear en la enfermedad de

Parkinson sugieren su participación en procesos neurodegenerativos. Recientemente, hemos descrito que los niveles de la lámina B están aumentados en el cerebro de un modelo animal y de pacientes de la enfermedad de Huntington (EH). Esta enfermedad, causada por una mutación en el gen de la huntingtina, se caracteriza por la presencia de alteraciones en la coordinación motora y en la función cognitiva. Actualmente no existe ningún tratamiento que pueda prevenir o frenar la disfunción neuronal que se produce en esta enfermedad neurodegenerativa. Nuestra hipótesis es que alteraciones en la lámina nuclear causadas por cambios en los niveles de las láminas podrían participar en la fisiopatología de la EH y por lo tanto la modulación farmacológica de estos niveles podría ser una buena estrategia terapéutica. Además, la posible detección de las alteraciones de los niveles de láminas a nivel periférico podría ser un buen biomarcador tanto del proceso neurodegenerativo como de la eficacia terapéutica de fármacos dirigidos a su modulación. Para testar nuestra hipótesis, realizaremos estudios *in vivo* e *in vitro*, utilizando modelos animales y tejidos cerebrales *postmortem* de pacientes de EH. En colaboración con un grupo de neurólogos del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona analizaremos las alteraciones de láminas en plasma sanguíneo y linfocitos de portadores de la mutación y de pacientes en distintos estadios de la enfermedad.

Análisis genómico y transcriptómico para identificar defectos de *splicing* y evaluación *in vivo* de la terapia antisentido

Investigadora Principal: Lourdes Ruiz Desviat
Centro de Investigación: Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. CSIC-UAM.

Aproximadamente un tercio de las mutaciones causantes de enfermedad afectan al proceso de *splicing*, normalmente localizadas en las uniones exón-intrón pero también



en otras secuencias intrónicas internas, como las que activan la inserción de pseudoexones. La secuenciación masiva está cambiando el panorama del diagnóstico genético al permitir de manera rápida y económica analizar las secuencias intrónicas al completo, así como analizar el transcriptoma para identificar transcritos aberrantes. En este proyecto se propone aplicar dichas técnicas para realizar un análisis integrado del

genoma de pacientes con enfermedades metabólicas hereditarias (EMH) con genotipo incompleto, junto con un análisis transcriptómico en líneas celulares seleccionadas, con objeto de identificar pseudoexones y mutaciones intrónicas patológicas que afecten al proceso de *splicing*, lo que se confirmará mediante análisis funcional con minigenes. Por otra parte, los defectos de *splicing* son objeto de terapias dirigidas, algunas ya en fase clínica como es el uso de oligonucleótidos antisentido (AON) que bloquean el acceso de la maquinaria de *splicing* a regiones seleccionadas, forzando la exclusión de exones o pseudoexones o impidiendo el uso de sitios crípticos. Entre las estrategias de administración *in vivo* de los AON se ha propuesto muy recientemente el uso de vectores plasmídicos sin secuencias bacterianas (minicírculos) portadores de fusiones snRNAU7-AON que permiten un efecto duradero de la acción biológica del AON. En este proyecto se investigará el potencial terapéutico en modelos murinos de micro-minicírculos U7-AON para comprobar la eficacia *in vivo* de la terapia antisentido en EMH.

Mecanismos moleculares del síndrome de Dravet

Investigador Principal: Francisco Zafra Gómez

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



El Síndrome de Dravet (DS) es un tipo de epilepsia genética severa que debuta en la primera infancia. Un 75% de los pacientes presentan haploinsuficiencia del gen SCN1A (subunidad α -1 del canal de sodio Nav1.1) que controla la excitabilidad eléctrica de las neuronas en las que se expresa (principalmente GABA-érgicas). Numerosos estudios han conseguido aclarar la patofisiología de muchas mutaciones de este gen que

afectan a las características del canal iónico, pero hay un buen número de ellas que podrían afectar al tráfico y maduración intracelular y cuyos mecanismos patogénicos no están aclarados. El objetivo de este proyecto es tratar de identificar las vías de tráfico, y aquellas proteínas y mecanismos reguladores que pudieran afectar al movimiento del canal hacia y desde la membrana neuronal, tanto en su forma nativa como en los mencionados mutantes. Igualmente se quiere realizar un estudio genético de una cohorte de pacientes de DS estudiados en el Instituto de Genética Médica y Molecular (IdiPaz) y de los que no se conoce la causa genética de su fenotipo puesto que no poseen mutaciones en SCNA1. Mediante el uso de MLPA y secuenciación directa se analizarán otros genes implicados en la enfermedad como PCDH19, GABRG2, SCN2A o SCN1B. También se trabajará en la identificación de nuevos genes responsables de ese 20% de pacientes con DS de etiología desconocida mediante análisis genómico masivo (array-CGH y NGS). Esperamos que estos estudios permitan establecer una mejor relación genotipo-fenotipo y mejorar el conocimiento de los mecanismos moleculares del estado epiléptico que pueda servir de base para la farmacogenética y medicina personalizada del SD y de las epilepsias en general.

2. ENERGÍA RENOVABLE: MATERIALES Y PROCESOS

Nuevos fotocatalizadores basados en perovskitas híbridas halogenadas para la obtención de combustibles solares a partir de CO_2

Investigador Principal: Pedro Atienzar Corvillo

Centro de Investigación: Instituto de Tecnología Química. CSIC-Universidad Politécnica de Valencia.



El objetivo de este proyecto es preparar nuevos fotocatalizadores micro y mesoporosos basados en la estructura de la perovskita híbrida halogenada y aplicarlos a la fotorreducción de CO_2 para la obtención de combustibles.

Considerando la gran demanda y necesidad de energía, junto con el elevado coste del petróleo y sus derivados, es necesaria la búsqueda de nuevas fuentes de energía y que además sean respetuosas con el medio ambiente y a ser posible que sean inagotables. A su vez, si es posible accesibles para cualquier país, independiente de su grado de desarrollo.

La idea de obtener combustibles a partir del sol se basa en generar compuestos químicos que permitan posteriormente ser transformados mediante la liberación de energía. Por lo tanto, se podría decir que la reducción de CO_2 en combustibles es valioso puesto que no solo contribuye al ciclo del carbono sino que además puede minimizar los efectos del cambio climático.

La reacción de fotorreducción del CO_2 normalmente se produce en dos etapas: una de oxidación, donde el agua se oxida a O_2 y otra de reducción donde el CO_2 se reduce a metano y otros productos de reacción como por ejemplo metanol e hidrógeno.

Recientemente, una nueva familia de materiales que está teniendo un gran interés son los materiales semiconductores con estructura de perovskita. Este tipo de materiales han alcanzado en el campo de las celdas solares eficiencias en torno al 20% en el último año (2014). Entre las propiedades destacables que presentan las podríamos resumir en su elevada densidad óptica, absorción en la región de emisión del sol, eficiente generación de portadores, niveles energéticos adecuados y largas distancias de difusión, lo que hace pensar que estos materiales presentan también un gran potencial en el campo de la fotocatálisis heterogénea aplicada a la fotorreducción de CO_2 .

Producción eficiente de combustibles solares mediante el desarrollo de nuevas perovskitas con capacidad redox para la disociación termoquímica de CO_2 y H_2O

Investigador Principal: Juan Manuel Coronado Carneiro

Centro de Investigación: IMDEA Energía.



Aunque el uso de la energía solar para la generación de electricidad por medio de diferentes tecnologías (PV y CSP) es ya una realidad comercial, existe un interés creciente en emplear esta fuente renovable para la producción de lo que se conoce como *combustibles solares*. Estas sustancias, ricas en energía y de distinta naturaleza química, se obtienen mediante procesos que permiten almacenar parte de la radiación solar en

los enlaces moleculares, y podrían contribuir no solo a aumentar la sostenibilidad del sector transporte, sino también a un aprovechamiento más eficiente del recurso solar.

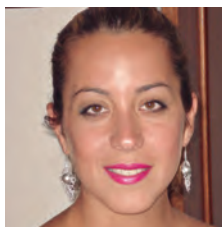
Entre las posibles alternativas para obtener combustibles solares, los ciclos termo-químicos basados en óxidos metálicos para la disociación de agua y CO_2 constituyen una de las vías más prometedoras para obtener gas síntesis ($\text{CO} + \text{H}_2$), a pesar de que los rendimientos obtenidos son todavía limitados. En este sentido, el diseño de nuevos materiales redox más eficientes y adaptables a las distintas condiciones de operación podría hacer realidad la producción plenamente renovable de combustibles.

En este contexto, los avances recientemente obtenidos utilizando perovskitas de estequiometría compleja como $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_{3-\delta}$ y $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{Mn}_y\text{Al}_{1-x-y}\text{O}_{3-\delta}$ proporcionan claras evidencias de que, tanto la composición química como las propiedades estructurales, morfológicas y texturales son factores relevantes que deben optimizarse de manera conjunta para diseñar mediadores redox con mejores prestaciones. Mediante este enfoque integral en el desarrollo de materiales, y aprovechando la versatilidad química de las perovskitas, este proyecto plantea como objetivo principal incrementar las eficiencias obtenidas hasta ahora con estos sistemas en la producción de hidrógeno y gas de síntesis en condiciones de operación compatibles con los sistemas solares de concentración. Asimismo, se pretende alcanzar una mejor comprensión del mecanismo de los procesos que tiene lugar en la interfase gas-sólido, con el fin de utilizar el conocimiento adquirido para optimizar los materiales redox empleados.

Baterías de flujo redox libre de metales para el almacenamiento de energías renovables. (BAT-LIMET)

Investigadora Principal: Cristina Flox Donoso

Centro de Investigación: Fundación Instituto de Investigación de Energía de Cataluña (IREC). Barcelona.



Dado el agotamiento de las fuentes tradicionales de energía no renovables, la competitividad de los sistemas de almacenamiento de energía se ha convertido en objetivo de especial relevancia socioeconómica para los próximos años en Europa. Actualmente, las baterías de flujo redox (RFB) son una tecnología muy atractiva y prometedora para este fin, ofreciendo ventajas como modularidad, rápido tiempo de respuesta, desacoplamiento de energía y potencia... Sin embargo, las RFB actuales, están limitadas por la abundancia y los costes de las especies redox-activas.

Con la finalidad de superar estas barreras, el objetivo general del proyecto es el desarrollo de un prototipo de RFB de segunda generación (RFB2), basada en el uso de materiales de electrodos nanoestructurados y electrolitos orgánicos formados por moléculas redox-activas π -aromáticas naturales. El innovador diseño de RFB2 introduce electrolitos “verdes, ecológicos e inagotables”, no sujetos a barreras geopolíticas, mostrando las ventajas:

- i) Fácil escalabilidad usando materiales abundantes con coste reducido.
- ii) Cinéticas más rápidas.
- iii) Estabilidad más elevada con bajo “entrecruzamiento” iónico tras-membrana.
- iv) Alta densidad energética.
- v) Ajuste de la solubilidad y potencial de las especies redox-activas mediante la introducción de grupos funcionales en el sistema π -aromático.

Por otro lado, se pretende diseñar estrategias *in-situ* de diagnóstico y pronóstico para

monitorizar la evolución de las interfases y detectar mecanismos de fallo. De esta manera, se evaluará su envejecimiento y estimará el tiempo de vida de los componentes. Por último, se llevará a cabo una fase de demostración donde se validará el prototipo de RFB2 como un sistema de almacenamiento eficiente y de bajo coste mediante su integración en una *smart grid*.

Procesos catalizados “one-pot” para la obtención de combustibles y productos químicos, a partir de derivados del furfural provenientes de la biomasa

Investigador Principal: Alberto Marinas Aramendía

Centro de Investigación: Facultad de Ciencias. Universidad de Córdoba.



Uno de los grandes desafíos que afronta la sociedad es la transición de una economía basada en combustibles fósiles como fuente de energía a otra más fundamentada en energías renovables.

Entre estas últimas destaca la biomasa que, además de energía, puede dar lugar a productos químicos de interés.

En este proyecto se abordará la valorización de derivados del furfural (moléculas plataforma provenientes de la biomasa) en energía (diésel e hidrógeno) y alcohol furfurílico (compuesto químico entre cuyas múltiples aplicaciones se encuentra la producción de fibras, resinas o su uso como disolvente). Para ello se partirá de azúcares C_5 y C_6 y mediante el empleo de catalizadores heterogéneos multifuncionales (con centros ácido/básicos, metálicos y fotoactivos), a través de procesos “one-pot”, se llegará a los productos deseados. Asimismo, se estudiará la promoción de los procesos mediante medios de radiación no convencionales como ultrasonidos y microondas.

El empleo de las reacciones “one-pot” o en cascada minimizará los procesos de separación lo que contribuiría a abaratar costes, con vistas a su aplicación industrial. El proyecto responde a uno de los objetivos principales de la plataforma Tecnológica sobre Química Sostenible (SusChem) y el Horizonte 2020: la intensificación de procesos.

3. EXOSOMAS: LA COMUNICACIÓN INTERCELULAR COMO ARMA TERAPÉUTICA

Estudio de la biogénesis intracelular y de la biodistribución tisular de los exosomas para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos

Investigador Principal: Juan Manuel Falcón Pérez

Centro de Investigación: Centro de Investigación Cooperativa en Biociencias (CIC bioGUNE). Vizcaya.



Los exosomas son vesículas de pequeño tamaño que la mayoría de las células del organismo secretan al medio extracelular. En los últimos años distintas investigaciones ha mostrado que estas vesículas están implicadas en procesos de comunicación intercelular, y se han relacionado con el desarrollo y progresión de distintas enfermedades. Además, estas vesículas han generado una gran expectativa como base para el desarrollo de nuevas herramientas terapéuticas. En colaboración con la Dra. Isabel Guerrero (CBMSO) y el Dr. Niels Reichardt (CICbioMAGUNE) el objetivo de este proyecto es definir la espe-

cificidad de los exosomas y entender su mecanismo de acción en las células receptoras, así como la identificación de proteínas implicadas en su biogénesis. El estudio de la distribución tisular de exosomas secretados por distintos tipos celulares, así como la caracterización del patrón de glicosilación, y la alteración del mismo como estrategia para generar exosomas con una especificidad de tejido definida constituirán objetivos de este proyecto. Además, el estudio del efecto de los exosomas sobre las células diana será estudiado en este proyecto, con objeto de identificar los posibles efectos secundarios que tendrían los agentes terapéuticos desarrollados a partir de los exosomas. La consecución de este proyecto proporcionará respuestas a cuestiones relacionadas con la especificidad, la manipulación y los efectos secundarios en el uso de estas vesículas; todas ellas fundamentales a la hora de generar herramientas terapéuticas a partir de los exosomas que sean eficientes y seguras.

Exosomas: nuevos comunicadores intercelulares y su aplicabilidad como agentes terapéuticos en enfermedades parasitarias desatendidas

Investigador Principal: Hernando A. del Portillo Obando

Centro de Investigación: Centro de Investigación en Salud Internacional de Barcelona (CRESIB).



Los exosomas son nano-vesículas de 30-100 nm compuestas de una bicapa lipídica y generados por endocitosis de segmentos de la membrana plasmática. Sorprende que hasta hace poco tiempo, los exosomas eran prácticamente desconocidos, considerándolos subproductos del metabolismo celular. Esta percepción ha cambiado radicalmente, debido a su nuevo papel como mediadores implicados en la transmisión de señales biológicas,

así como su potencial en diagnóstico y nuevas estrategias terapéuticas en cáncer y otras enfermedades, incluyendo las parasitarias. En la presente propuesta hipotetizamos que los exosomas derivados de infecciones causadas por tres enfermedades humanas parasitarias desatendidas, la malaria vivax, la enfermedad de Chagas y la fascioliasis, actúen como intercomunicadores celulares facilitando el establecimiento de infecciones. Más aún, que las proteínas parasitarias que componen estos exosomas identificarán nuevos antígenos para vacunaciones y que el uso de exosomas servirá como una nueva plataforma de nanovacunas contra dichas parasitosis.

Optimización de exosomas para su uso en terapia. Papel de los microdominios ricos en tetraspaninas en la biogénesis y función de los exosomas

Investigadora Principal: María Yáñez Mó

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



El reciente interés acerca los exosomas deriva de su caracterización como lanzaderas de comunicación intercelular capaces de mediar la transferencia horizontal y sistémica de material genético y proteico. A pesar su gran potencial en terapia y como biomarcadores no invasivos de enfermedad, la información sobre los mecanismos moleculares que determinan su biogénesis, su adhesión y captación por la célula diana, o su función es

actualmente muy escasa. Las tetraspaninas, formadoras de microdominios adherentes en la membrana plasmática, son de las proteínas más abundantes de la superficie de los exosomas. En este proyecto nos planteamos hacer uso de la gran batería de herramientas frente a las tetraspaninas y sus moléculas asociadas generadas en nuestro laboratorio para estudiar su papel funcional en la biogénesis y función de los exosomas. Con todo ello pretendemos un conocimiento más profundo de la funcionalidad de los exosomas. Esta información es crucial para la optimización de las terapias basadas en estas vesículas exocíticas, puesto que revelaría nuevas dianas moleculares que nos permitirían bien bloquear su secreción, bien disminuir sus capacidades metastásicas o angiogénicas o aumentar su estabilidad o su potencial inmunorregulador.

4. INTERACTOMA: IMPLICACIONES PATOLÓGICAS

Bases estructurales del desarrollo tumoral asociado a defectos en el interactoma que regula la transcripción

Investigador Principal: Carlos Fernández Tornero

Centro de Investigación: Centro de Investigaciones Biológicas (CIB). CSIC. Madrid.



La transcripción o síntesis de ARN es el primer paso en la expresión génica y se encuentra regulada a través de una dinámica red de interacciones entre las macromoléculas involucradas en dicho proceso. Las alteraciones transcripcionales tienen un enorme impacto en la homeostasis celular y están directamente relacionadas con el desarrollo de enfermedades. Entre ellas destaca el descontrol en la proliferación celular, que generalmente conduce a la formación de tumores. Por tanto, un estudio profundo de las interacciones que regulan este proceso permitirá sentar las bases para el desarrollo de nuevos fármacos antitumorales.

El objetivo del presente proyecto es la caracterización estructural y funcional de una serie de proteínas y complejos macromoleculares implicados en la síntesis del ARN. El proyecto que proponemos pretende superar este desafío a través de un enfoque estructural innovador que combina varias técnicas experimentales para proporcionar una visión integradora del proceso. Nuestro enfoque combina potentes métodos estructurales como la cristalografía de rayos X y la microscopía electrónica, estudios genéticos y bioquímicos clásicos, y técnicas emergentes como la espectrometría de masas nativa. Nuestros estudios contribuirán a una mejor comprensión de cómo se regula la síntesis del ARN, así como al desarrollo de estrategias para estudiar complejos proteicos y sus interacciones con otras macromoléculas.

Inhibición fotoselectiva de interacciones proteína-proteína para el estudio de redes interactómicas y el desarrollo de nuevas terapias

Investigador Principal: Pau Gorostiza Langa

Centro de Investigación: Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC). Barcelona.

La manipulación de procesos celulares con luz mediante optogenética ha revolucionado la neurobiología experimental, y su aplicación se está extendiendo a otras ramas de la biología. La manipulación optogenética de la actividad celular se basa en la sobreexpresión de proteínas fotosensibles, que a menudo altera la fisiología celular y



supone una limitación terapéutica ya que requiere terapia génica en el caso de sujetos humanos. La optofarmacología (el desarrollo de fármacos fotorregulados tales como agonistas, antagonistas y moduladores) ofrece una potente alternativa a la optogenética, ya que puede operar sobre los receptores endógenos sin manipulación genética. A diferencia de la optogenética, la optofarmacología implica moléculas pequeñas

que se pueden validar y aprobar mediante ensayos normalizados de desarrollo de fármacos, y constituyen un único componente que se puede aplicar directamente a organismos silvestres, incluyendo los humanos.

A pesar de los avances en el desarrollo de fármacos, quedan muchos retos por resolver como el control del lugar de acción del fármaco, el curso temporal de su efecto y el ajuste de este efecto en el tejido diana. En esta propuesta abordamos estas cuestiones mediante el uso de fármacos cuya afinidad o eficacia dependen de la luz, para regular la actividad de proteínas endógenas mediante patrones espaciotemporales de iluminación. Recientemente hemos desarrollado una nueva herramienta optofarmacológica, los inhibidores peptídicos fotorregulados de las interacciones proteína-proteína. En este proyecto optimizaremos su aplicación a la endocitosis por la vía de clatrina, un importante proceso de internalización celular. En particular, sintetizaremos y caracterizaremos una librería de péptidos fotoconmutables para entender sus principios básicos desde un punto de vista ingenieril, y para alcanzar un óptimo control de las interacciones proteína-proteína con luz. Aplicaremos estos hallazgos al desarrollo de nuevos inhibidores peptídicos fotoconmutables de proteínas implicadas en cáncer. Con estas moléculas exploraremos aplicaciones de la optofarmacología contra el melanoma.

Estudio del interactoma tejido-específico del nodo GRK2 implicado en la resistencia a insulina y obesidad: repercusiones fisiopatológicas

Investigadora Principal: Cristina Murga Montesinos

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



La proteína GRK2 (del inglés “G protein-coupled receptor kinase 2”) constituye un nodo central y estratégico en las redes de señalización celular de diferentes tejidos. Recientemente se ha desvelado que GRK2 es capaz de regular diferentes familias de receptores de membrana e interacciona con importantes proteínas señalizadoras lo que podría explicar la participación de GRK2 en diferentes patologías. Nuestro

equipo de investigación ha descubierto que la expresión de GRK2 se incrementa en situaciones de resistencia a insulina y obesidad, y ha identificado nuevas interacciones físicas y funcionales de GRK2 con proteínas de gran importancia fisiopatológica como son IRS1 y p38MAPK entre otras.

Los principales objetivos de este proyecto son: 1.- Caracterizar el interactoma relevante de GRK2 específico de tejidos y tipos celulares (adiposo, páncreas, hígado, macrófagos) implicados en la génesis o el desarrollo de resistencia a insulina y obesidad. 2.- Estudiar qué cambios en dicho interactoma subyacen al desarrollo de lipotoxicidad, y de procesos inflamatorios en esos contextos. 3.- Evaluar el impacto funcional de los cambios en los niveles de GRK2 detectados en dichas patologías sobre la selección de

su interactoma en cada tejido y 4.- Analizar la posibilidad de modular el interactoma o la expresión de GRK2 como nueva estrategia terapéutica.

Nuevos complejos funcionales derivados de la interacción de $G\alpha_q$ con proteínas que contienen dominios PB1 y su posible repercusión en patologías cardiovasculares

Investigadora Principal: Catalina Ribas Núñez

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



Los receptores acoplados a proteínas G (GPCR) median las acciones de diversos mensajeros que desempeñan un papel esencial en la función y disfunción del sistema cardiovascular. Estos receptores regulan una red ampliamente interconectada de rutas bioquímicas, incluyendo el control de la actividad de miembros de la familia de las MAPKs (mitogen-activated protein kinases), muy relevantes en patologías cardiovasculares. Nuestro grupo ha descrito recientemente una nueva vía de señalización en el contexto de GPCR acoplados a proteínas Gq, que podría formar parte de un nuevo interactoma de $G\alpha_q$. Estos resultados previos indican que existe una interacción funcional entre $G\alpha_q$ y PKC ζ , identifican a esta quinasa como un nuevo efector de $G\alpha_q$, y muestran que la activación de esta vía parece ser importante para el desarrollo de hipertrofia cardíaca. En este contexto, nuestros objetivos son: 1) Caracterizar las repercusiones funcionales que se derivan de la activación de la vía $G\alpha_q$ -PKC ζ y del interactoma de $G\alpha_q$ con otras proteínas que como PKC ζ posean dominios PB1 tales como p62/SQTS1 y 2) Determinar la posible implicación de esta vía en procesos de muerte celular, autofagia y estrés oxidativo y en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. El conocimiento de estas nuevas vías de señalización y de sus mecanismos de regulación en patologías cardíacas es fundamental para explicar variaciones observadas en distintas cardiomiopatías de distinta índole y así poder desarrollar nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas.

Bases moleculares de la enfermedad: biointeractómica de la muerte celular programada

Investigador Principal: Miguel Ángel De la Rosa Acosta

Centro de Investigación: cicCartuja, Instituto de Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis.

Universidad de Sevilla-CSIC.



El control de la supervivencia y muerte celular es esencial para la homeostasis celular, siendo su disfunción causa de numerosas enfermedades. En este proyecto se propone caracterizar la red de interacciones entre proteínas (o biointeractoma), centrada en el citocromo c, que regula la muerte celular programada (o apoptosis). La activación de Apaf-1 (del inglés, *apoptotic protease activating factor* 1) en el citoplasma era hasta hace poco la única función conocida del citocromo c liberado de la mitocondria, pero recientes hallazgos de nuestro grupo indican que la hemoproteína es el nodo clave de una red biointeractómica conservada evolutivamente en plantas y

humanos (Martínez Fábregas *et al.*, 2013; 2014). Dicho biointeractoma pro-apoptótico se expande por el citoplasma y el núcleo hasta interferir con la regulación del supresor de tumores p53. Pretendemos, por tanto, analizar a nivel estructural y funcional las interacciones del citocromo c con tales proteínas diana que regulan p53, aprovechando las técnicas disponibles en la recién creada Plataforma de Interacciones Biomoleculares del cicCartuja (<http://bip.ciccartuja.es>).

Dado que el citocromo c sufre modificaciones post-traduccionales que alteran su estructura y función, pretendemos también determinar cómo la fosforilación de ciertas tirosinas modifica la afinidad del citocromo c por sus nuevas dianas. De este modo, se pretende construir la red biointeractiva del citocromo c fosforilado, cuyos resultados se validarán mediante técnicas biofísicas transversales, aproximación innovadora aplicada con éxito por nuestro equipo en estudios previos (www.ibvf.csic.es/en/biointeractomics).

La ejecución de las tareas propuestas permitirá determinar epítomos comunes en los sitios de unión del citocromo c a sus nuevas dianas apoptóticas y, asimismo, profundizar en las bases moleculares de las enfermedades, sobre todo del tipo neurodegenerativo y cáncer, abriendo así una nueva vía al diseño de nuevos fármacos.

5. MATERIALES SUPERCONDUCTORES DE ALTA TEMPERATURA

Materiales Superconductores de (Muy) Alta Temperatura Crítica

Investigador Principal: Miguel Ángel Alario y Franco

Centro de Investigación: Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Complutense. Madrid.



Se pretende llevar a cabo un estudio amplio y sistemático en la búsqueda de Materiales Superconductores de Muy Alta Temperatura Crítica, a través de la preparación y estudio detallado de materiales del tipo: $TM_xCu_{1-x}Sr_2TRCu_2O_{8-d}$ (TM: elemento de transición; TR elemento de las tierras raras).

Trabajos recientes en nuestro grupo han mostrado que las relaciones estructura/propiedades/composición de esta familia son diferentes de las convencionales en los cupratos clásicos. En particular, hemos observado un proceso anómalo de óxido-reducción de los cationes Cu(II) y (III) en relación a los Mo(V) y (VI) y, por otra parte, la relación entre la Temperatura Crítica y las distancias apicales oxígeno-cobre y los ángulos O-Cu-O –características esenciales de estos SC– es opuesta a lo habitual⁽¹⁾. Se trata, pues, de explorar en detalle esa característica peculiar, para conseguir temperaturas críticas más altas, de las que recientemente hemos encontrado indicios.

La síntesis se realizará por diferentes procedimientos: método cerámico habitual, ídem. asistido por microondas y a Altas Presiones y Altas Temperaturas. Generación de nano-partículas. Crecimiento cristalino. Solidificación direccional asistida por láser en geometría plana. Electrodeposición de los metales y oxidación.

A continuación, se modificarán las propiedades de esos materiales alterando de manera controlada su composición y microestructura con el fin de optimizar sus propiedades superconductoras utilizando procesos Redox en diversos medios de reacción. Finalmente, en aquellos materiales que resulten de mayor interés se procederá

a realizar un escalado del proceso de síntesis. Asimismo, y en aras de obtener piezas con aplicaciones finales, se aplicarán técnicas de procesamiento para la fabricación de cintas, hilos y piezas de pequeño tamaño.

El análisis global de los resultados obtenidos a lo largo de tres años, debe permitir conocer de manera detallada los aspectos fundamentales del tema y, eventualmente, promover y controlar la obtención de temperaturas más altas de las actualmente conocidas.

⁽¹⁾ Oxidation Induced Superconductivity and Mo/Cu Charge Equilibrium in $M_{0.3}Cu_{0.7}Sr_2ErCu_2O_y$
M.A Alario y Franco, E. Morán *et al.* *Superconductor Science and Technology* (aceptado 2015).

Superconductividad de alta temperatura en materiales de hierro

Investigadora Principal: Elena Bascones Fernández de Velasco

Centro de Investigación: Instituto de Ciencias de Materiales de Madrid (ICMM). CSIC. Madrid.



El descubrimiento en 2008 de los superconductores de hierro, la segunda familia de superconductores de alta temperatura, marcó el inicio de una nueva era en el estudio de la superconductividad que se ha dado en llamar la “edad del hierro” en contraposición a la “edad del cobre” centrada en los cupratos, descubiertos en 1986 y para los que aún no existe una teoría aceptada por toda la comunidad científica.

En los superconductores, los electrones se aparean en los llamados pares de Cooper. Ninguna de las dos familias parece ajustarse a las teorías convencionales en las que la formación de pares de Cooper está mediada por la interacción entre los electrones y la red cristalina de iones. Por el contrario se cree que la aparición de la superconductividad está relacionada con la fuerte repulsión electrónica, las interacciones magnéticas y la tendencia a exhibir fases electrónicas anisótropas. La principal novedad en los superconductores de hierro radica en que sus propiedades electrónicas vienen controladas por varios orbitales atómicos. Esto tiene consecuencias importantes en su carácter metálico, las fases electrónicas que aparecen, la sensibilidad a cambios en la composición o estructura del cristal o en su dependencia ante perturbaciones. En este proyecto nos centraremos en comprender la relación que hay entre la repulsión electrónica, las propiedades magnéticas, superconductoras y orbitales de los superconductores de hierro. El objetivo final es entender el origen de la superconductividad de alta temperatura y predecir nuevos compuestos superconductores. Utilizaremos un enfoque teórico, si bien gran parte del esfuerzo se dedicará a explicar resultados experimentales y proponer experimentos.

(Más información en www.icmm.csic.es/superconductividad).

6. METABOLISMO Y CÁNCER

Función oncogénica de IF1: el Inhibidor de la H^+ -ATP sintasa de la mitocondria

Investigador Principal: José Manuel Cuezva Marcos

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

La disfunción de la mitocondria está implicada en la génesis y/o progresión de muchas



patologías humanas. Un complejo proteico clave en la generación de energía en la mitocondria es la H^+ -ATP sintasa que puede sintetizar o hidrolizar ATP dependiendo de las condiciones celulares. La H^+ -ATP sintasa está integrada molecular y funcionalmente con la ejecución de la muerte celular mediada por vía mitocondrial. En carcinomas humanos la expresión de la H^+ -ATP sintasa está disminuida respecto de los tejidos sa-

nos, aportando una huella bioenergética de progresión de la enfermedad así como de la respuesta tumoral a la terapia. Además, también hemos descrito que el Factor Inhibidor 1 de la ATPasa (IF1) está sobreexpresado en cáncer. Hemos demostrado que IF1 inhibe tanto la actividad hidrolítica (ATPasa) como la síntesis de ATP. La inhibición de la H^+ -ATP sintasa mediada por IF1 promueve la reprogramación metabólica de la célula tumoral a una activa glucólisis así como una señal de especies reactivas de oxígeno que activa programas de proliferación, invasión y de resistencia a muerte celular. Por tanto, IF1 se configura como una proteína mitocondrial muy importante para definir el metabolismo energético, la homeostasia tisular y los programas de muerte. El objetivo global de este proyecto es profundizar en el conocimiento de la biología celular de IF1 y de su implicación en cáncer para aportar conocimiento sobre una nueva vía en la prevención, diagnóstico y terapia del cáncer de colon. Los objetivos específicos son: (i) la identificación de los mecanismos post-transcripcionales que regulan la expresión y actividad de IF1; (ii) la caracterización *in vivo* del papel de IF1 en progresión y metástasis del cáncer y (iii) la identificación de moléculas que regulen la actividad de IF1 y que pueden contribuir en el desarrollo de un diseño terapéutico del cáncer de colon utilizando IF1 como diana.

Análisis fármaco-mimético del valor terapéutico de rutas metabólicas Vav-dependientes en cáncer de mama

Investigador Principal: Xosé Ramón García Bustelo

Centro de Investigación: Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca.



Las células tumorales manipulan su metabolismo para generar la energía y elementos estructurales básicos requeridos para mantener su crecimiento. Estas rutas se utilizan también para producir segundos mensajeros que, a su vez, median la activación de vías de señalización y procesos biológicos que cooperan en el proceso tumoral. Estos cambios metabólicos son activados en la mayoría de los casos por la desregula-

ción específica de proto-oncogenes y genes supresores de tumores. Investigaciones recientes realizadas en nuestro laboratorio han revelado que los oncogenes de la familia Vav, un grupo de enzimas implicado en la estimulación de las GTPasas Rho/Rac, utilizan como elemento común la estimulación de diversas rutas metabólicas entre las que se encuentran, por ejemplo, la ribogénesis, el transporte de metabolitos a través de membranas y el anabolismo de diferentes tipos de lípidos, nucleótidos y otros componentes celulares básicos. Este componente metabólico parece ser esencial, puesto que está presente en varios tumores Vav-dependientes como son el de mama y piel. En este proyecto, proponemos utilizar rastreos funcionales y aproximaciones fármaco-miméticas para caracterizar el valor terapéutico de este “core” metabólico en la tumorigénesis primaria y metástasis en cáncer de mama. El diseño del estudio

propuesto permitirá obtener una visión inequívoca de la participación de estas rutas en procesos malignos asociados al cáncer de mama y, sobre todo, identificar dianas terapéuticas con interés en estadios tumorales pre-clínicos y clínicos. El trabajo incluye también aproximaciones *in silico* para identificar firmas genéticas con valor diagnóstico en cáncer de mama.

Efecto antitumoral de la quinasa GCN2: relación entre estrés nutricional, síntesis de proteínas y cáncer de piel

Investigador Principal: César Jesús de Haro Castella

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



La respuesta al estrés permite a los seres vivos responder y adaptarse a un ambiente cambiante que los expone a radiación, cambios de temperatura, agentes tóxicos, y a la eventual carencia de nutrientes. La respuesta al estrés en mamíferos no solo regula la capacidad de adaptación al medio, sino que de alguna manera determina el ritmo con el que los organismos envejecen y desarrollan patologías asociadas a la edad.

En este proyecto proponemos explorar la conexión entre patología y respuesta frente a dos tipos específicos de estrés: radiación ultravioleta (UV) y restricción nutricional. GCN2, una de las quinasas del factor de traducción eIF2, responde a ambos tipos de estrés promoviendo una reprogramación de la síntesis de proteínas que desencadena una respuesta integral al estrés. Sin embargo, el alcance de esta respuesta adaptativa y sus implicaciones en el proceso natural de envejecimiento y en algunas patologías asociadas al mismo, como el cáncer, no han sido explorados hasta la fecha. La disponibilidad de ratones y líneas celulares carentes de la quinasa GCN2 nos permite ahora abordar esta pregunta de un modo sistémico. Para ello, en este proyecto proponemos evaluar si la presencia de GCN2 en las células, y su activación permanente o transitoria, por la privación de aminoácidos en la dieta de los animales, afecta a la aparición de lesiones cutáneas de naturaleza tumoral en ratones expuestos a radiación UV. También estudiaremos el papel de esta quinasa en la supervivencia celular frente al estrés nutricional y la radiación UV.

NADPH oxidasas y regulación del metabolismo intermediario de células leucémicas: búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas

Investigador Principal: Ángel Hernández Hernández

Centro de Investigación: Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). CSIC-Universidad de Salamanca.



Las células tumorales, incluso en presencia de suficiente oxígeno, recurren a la fermentación de la glucosa a lactato como método de obtener energía, lo que tradicionalmente se conoce como “efecto Warburg”. La dependencia de glutamina y una producción excesiva de especies reactivas del oxígeno (ROS) son otras de las señas de identidad del oncometabolismo. La leucemia mieloide crónica (CML) está causada por la expresión de la quinasa oncogénica BCR-ABL. Algunos estudios sugieren que BCR-

ABL afecta al metabolismo de la glucosa e incrementa los niveles de ROS intracelulares, en parte a través de NADPH oxidasas. Nuestra hipótesis de trabajo es que la sobreproducción de ROS en células tumorales puede considerarse como un aspecto más de su particular adaptación metabólica. Recientemente hemos demostrado que las NADPH oxidasas son una interesante diana terapéutica contra la CML, ya que estas enzimas ayudan a mantener la vía de señalización de BCR-ABL activa. La inhibición simultánea de BCR-ABL y NADPH oxidasas es altamente sinérgica. Nuestros resultados sugieren que la misma estrategia podría ser aplicable a la leucemia mieloide aguda (AML). Teniendo en cuenta estos precedentes estamos interesados en estudiar la implicación de las NADPH oxidasas en la regulación del metabolismo de las células leucémicas. Eso daría pie a diseñar nuevas terapias usando el metabolismo celular como diana, en combinación con inhibidores de NADPH oxidasas y/o inhibidores de las oncoquinas BCR-ABL y FLT3-ITD, lo que puede ser interesante para el tratamiento de CML o AML, y también puede servir como modelo para otros tipos de tumores dirigidos por oncoquinas o en los que estén implicadas las NADPH oxidasas.

Inhibición de la proteína reguladora del metabolismo iónico celular SLC4A2 como nueva terapia en leucemias, linfomas y mielomas

Investigador Principal: José Ángel Martínez-Climent

Centro de Investigación: Centro de Investigación Médica Aplicada de la Universidad de Navarra. Pamplona.



A pesar de los avances realizados en el tratamiento de las leucemias, linfomas y mielomas, un porcentaje elevado de pacientes no responde satisfactoriamente a las terapias actualmente disponibles, por lo que es necesario explorar nuevas aproximaciones terapéuticas. Resultados previos de nuestro grupo indican que los ratones deficientes para la proteína reguladora del metabolismo iónico celular SLC4A2 (AE2) present-

an un número disminuido de linfocitos T reguladores (Tregs). Dado que los Tregs se encargan de reprimir la respuesta inmune antitumoral, nuestros datos sugieren que AE2 podría representar una diana terapéutica en cáncer. Para evaluar esta hipótesis hemos generado péptidos que interaccionan con el tercer bucle extracelular de AE2. Mecanísticamente, los péptidos desregulan la función de AE2, bloqueando el intercambio transmembrana de Cl^- y HCO_3^- e induciendo cambios en el pH intracelular (pHi). El péptido más activo (p17AE2) redujo el pHi en Tregs, induciendo su apoptosis masiva. Asimismo, p17AE2 indujo apoptosis en un 64% de líneas celulares derivadas de pacientes con leucemias, linfomas B, y mielomas, y en el 44% de muestras primarias de pacientes, sin apenas afectar a la viabilidad de los linfocitos B no tumorales. En este proyecto planteamos testar si p17AE2 ejerce un doble efecto terapéutico en neoplasias linfoides mediante i) inducción directa de apoptosis en células linfoides B tumorales; y ii) activación de la respuesta inmune antitumoral al eliminar los Tregs. Estos resultados permitirían establecer una prueba de concepto sobre la inhibición farmacológica de la maquinaria reguladora del metabolismo iónico celular como una nueva terapia en cáncer.

Estudios de tumorigénesis en *Drosophila*: posibles implicaciones clínicas

Investigador Principal: Ginés Morata Pérez

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



El objetivo fundamental de este proyecto es utilizar la mosca de vinagre *Drosophila* para estudiar los procesos iniciales de formación de tumores, que no son normalmente accesibles al análisis experimental en mamíferos. Para ello se generarán clones de células oncogénicas en los discos imaginales de *Drosophila*. Estas células serán mutantes para genes que también están relacionados con tumores en la especie humana.

Se prestará especial atención al papel de la competición celular, un mecanismo conservado en insectos y mamíferos que funciona como supresor tumoral debido a su capacidad de inducir apoptosis en las células tumorales mediante activación de la vía de señalización Jun-N-terminal Kinasa (JNK). Sin embargo, estudios recientes han demostrado que la función anti-tumoral de la competición celular/JNK puede revertirse si el grupo inicial de células tumorales alcanza un determinado tamaño. En estas circunstancias las señales proliferativas que generadas por la actividad JNK en las células apoptóticas estimulan el crecimiento del tumor. Esto sugiere que los tratamientos pro-apoptóticos aplicados a los pacientes de cáncer pueden ser contraproducentes.

En los experimentos propuestos se pretende en primer lugar estudiar el generalidad del fenómeno de la apoptosis como estimulador tumoral en una variedad de condiciones oncogénicas. En segundo lugar, como las funciones pro-apoptóticas de la competición celular están mediadas por la vía JNK, los experimentos estarán encaminados a analizar las condiciones en las que esta se comporta como inhibidor o como estimulador de la progresión tumoral. Finalmente, se intentará identificar los genes diana de la vía JNK involucrados en el proceso.

Diagnóstico del cáncer mediante una plataforma de nanosensores metabólicos

Investigador Principal: Ángel Orte Gutiérrez

Centro de Investigación: Facultad de Farmacia. Universidad de Granada.



El presente proyecto pretende establecer una plataforma nanotecnológica de diagnóstico metabólico del cáncer, mediante la detección de diferentes estatus celulares metabólicos, a través de nanosensores fluorescentes y técnicas avanzadas de microscopía de fluorescencia multidimensional. La reprogramación metabólica que presentan las células cancerígenas, por la que fundamentan su metabolismo en la glicólisis aeróbica frente al metabolismo oxidativo mitocondrial, produce alteraciones en los niveles de ácido láctico y concentración de protones en la matriz mitocondrial.

Nuestro equipo cuenta con un modelo evolutivo tumoral que diferencia el metabotipo de células madre cancerígenas, o células iniciadoras de tumores, frente a

células tumorales en estadios más diferenciados, así como el metabotipo según la capacidad oncogénica y agresividad celular. En este proyecto se diseñarán nanosensores fluorescentes intra-mitocondriales que permitirán discriminar diferentes estados metabólicos, cuantificando los cambios de pH de la matriz mitocondrial asociados a los mismos. Los métodos basados en microscopía confocal de fluorescencia existentes hasta ahora adolecen de múltiples complicaciones y errores sistemáticos que impiden obtener información cuantitativa y proporcionan resultados de cuestionable fiabilidad. La plataforma de diagnóstico que planteamos utilizará una técnica de microscopía avanzada multidimensional, la microscopía de tiempos de vida de fluorescencia (FLIM), que soluciona en gran medida muchas de las desventajas de métodos convencionales. Este proyecto podrá contribuir al desarrollo, a medio plazo, de nuevas estrategias de diagnóstico tumoral, avaladas por el potencial discriminatorio a nivel metabólico cuantitativo, abriendo la puerta a una plataforma de diagnóstico metabólico del cáncer, que podría extenderse posteriormente al diagnóstico tisular, o incluso *in vivo*.

La inhibición de la enzima lipogénica sintasa de ácidos grasos (FASN) como nueva estrategia terapéutica para el tratamiento del cáncer de mama triple negativo

Investigadora Principal: Teresa Puig Miquel

Centro de Investigación: Facultad de Medicina. Universidad de Girona.



El cáncer de mama triple negativo (TNBC) representa un 20% de los cánceres de mama diagnosticados y se caracteriza por no expresar receptores hormonales ni HER2. Las pacientes con TNBC presentan un mal pronóstico, ya que actualmente no existe terapia dirigida para su tratamiento y la reaparición del tumor y progresión de la enfermedad se produce en un alto porcentaje de los casos (45% de los casos). Por todo, nuevos agentes y estrategias terapéuticas están en investigación. Datos previos de nuestro grupo de investigación han demostrado que la inhibición de la lipogénesis por la sintasa de ácidos grasos (FASN), tiene función antitumoral y potencia la eficacia de la quimioterapia y la inmunoterapia en modelos de cáncer de mama y pulmón. En un estudio reciente del grupo presentado al congreso mundial de cáncer de mama (SABCS, Texas, EUA) hemos observado sobreexpresión de FASN en muestras de pacientes TNBC. Por todo, nuestro objetivo se basa en la caracterización molecular y funcional del papel de FASN en modelos celulares y en modelos de ratón implantados con muestras de pacientes TNBC, con la finalidad de proponer nuevas estrategias terapéuticas más eficaces basadas en la inhibición de FASN (solo o en combinación) para el tratamiento de pacientes con TNBC. En paralelo, desarrollaremos modelos celulares de TNBC resistentes a los actuales tratamientos para el posterior análisis

molecular y génico del papel del metabolismo de los ácidos grasos en estos modelos resistentes, con el objetivo de extender el estudio del impacto de FASN en pacientes TNBC quimiorresistentes.

La enzima AMPK, un nexo de unión entre metabolismo y cáncer. Una nueva estrategia terapéutica en los glioblastomas cerebrales

Investigadora Principal: Rosa M^a Señarís Rodríguez

Centro de Investigación: Departamento de Fisiología. CIMUS. Universidad de Santiago de Compostela.



La quinasa dependiente de AMP (AMPK) funciona como un sensor que monitoriza y mantiene la homeostasis energética. Aunque su función en el metabolismo es muy conocida, su posible papel en el cáncer no está todavía bien esclarecido. Sin embargo, existen datos que demuestran que esta enzima podría jugar un papel clave en el crecimiento tumoral, reajustando el metabolismo celular para adaptarlo al estrés oncogénico y metabólico y permitir la supervivencia y la proliferación de las células cancerosas. Resultados previos de nuestro grupo han demostrado que los glioblastomas, principales tumores primarios del sistema nervioso, presentan niveles elevados de AMPK, y que la activación oncogénica de esta enzima es imprescindible para la proliferación de estas células tumorales. Todo ello convierte a esta molécula en una llave que podría abrir nuevas ventanas terapéuticas en este tipo de tumores, para los que hoy en día no existe ningún tratamiento eficaz.

En este trabajo pretendemos profundizar en la función metabólica de AMPK en los glioblastomas, hipotetizando que su función va a ser clave en la transformación y progresión tumoral. Para ello, utilizaremos tumores astrocitarios de ratón (con Ras oncogénico y/o delección de Pten), y tumores astrocitarios humanos (líneas de glioblastoma y tumores de pacientes).

Nos planteamos 3 objetivos concretos:

- 1.- Determinar el papel de AMPK en el metabolismo de los glioblastomas. Nos centraremos principalmente en el metabolismo de la glucosa/efecto Warburg y en el metabolismo anabólico y de lípidos, así como su interrelación con la hipoxia.
- 2.- Estudiar el papel de AMPK en la regulación del metabolismo, proliferación y diferenciación de las células madre de glioblastoma (GSCs)
- 3.- Abordar el estudio de los inhibidores de AMPK como nuevas estrategias terapéuticas en glioblastomas.

Efecto de péptidos penetrantes antitumorales basados en la conexina-43 en la reprogramación metabólica selectiva de las células madre de glioma humano

Investigadora Principal: Aránzazu Tabernero Urbieta

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



Los gliomas son los tumores cerebrales más frecuentes y presentan, en general, muy mal pronóstico. A pesar de los grandes avances en cirugía, quimioterapia y radioterapia, la esperanza de vida media de los pacientes diagnosticados con un glioma maligno no ha logrado superar los 18 meses. Estos tumores contienen una subpoblación de células, denominadas células madre o iniciadoras de glioma, consideradas responsables de la recurrencia de los gliomas, ya que tienen un alto potencial oncogénico y son resistentes a la quimioterapia y radioterapia. A diferencia del resto del glioma, estas células sobreviven en ambientes desfavorables porque reprograman su metabolismo, incrementando la expresión, entre otros, del transportador de alta afinidad para la glucosa, GLUT3. De hecho, la eliminación de GLUT3 disminuye la tumorigenicidad de las células madre de glioma, por lo que se ha convertido en una interesante estrategia terapéutica. Sin embargo, actuar sobre GLUT3 en las células de glioma sin afectar a las neuronas, que emplean este mismo transportador, es una tarea muy compleja. Recientemente, hemos descrito que péptidos penetrantes basados en la interacción entre la conexina-43 y c-Src revierten, específicamente, el fenotipo de las células madre de glioma, ya que reducen la expresión de marcadores de célula madre, como Sox-2 o Id1, disminuyen la formación de neuroesferas y aumentan la expresión de marcadores de diferenciación celular. El objetivo general del presente proyecto es determinar si estos péptidos penetrantes, o sus derivados, revierten la reprogramación metabólica de las células madre de glioma, clave para la progresión del tumor, sin afectar al metabolismo de las células sanas del cerebro.

Caracterización molecular del papel de la disfunción mitocondrial en el desarrollo tumoral

Investigador Principal: Ignacio Alejandro Varela Egocheaga

Centro de Investigación: Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria. CSIC-Universidad de Cantabria-SODERCAN.



El cáncer se produce fundamentalmente por la acumulación somática de mutaciones en el DNA. La identificación de estas alteraciones ha sido de gran utilidad en el pasado para mejorar el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes de algunos tipos tumorales. Sin embargo, a pesar de que en las últimas décadas se ha avanzado mucho en el estudio molecular del cáncer, esta enfermedad sigue causando alrededor de 1,7 millones de muertes al año en Europa. Durante años, se ha descrito la acumulación de mutaciones en el DNA mitocondrial en prácticamente todos los tipos tumorales, aunque todavía se desconoce su transcendencia en el proceso tumoral. Algunos in-

vestigadores postulan que esta acumulación de mutaciones podría alterar la función mitocondrial en las células tumorales y proporcionarles una ventaja selectiva. Un estudio piloto llevado a cabo en nuestro laboratorio en 97 muestras de diversos subtipos tumorales nos ha permitido describir evidencias de esta presión selectiva y mejorar el conocimiento de los mecanismos moleculares implicados en la acumulación de mutaciones en el mtDNA. Mediante el uso de las nuevas tecnologías de secuenciación masiva en el presente proyecto planteamos llevar a cabo una caracterización sin precedentes, a nivel genómico y transcriptómico, de la función mitocondrial en una gran colección de muestras tumorales humanas. Los resultados que se obtengan serán de gran utilidad para comprender mejor el papel de la disfunción mitocondrial en el desarrollo tumoral, lo que se podría traducir en una mejora significativa del diagnóstico y tratamiento de los pacientes de cáncer.

7. SEGURIDAD ALIMENTARIA Y BIOTECNOLOGÍA

Proteómica avanzada y biología de sistemas para el estudio de la alergia alimentaria

Investigadora Principal: Mónica Carrera Mouriño

Centro de Investigación: Instituto de Investigaciones Marinas (IIM). CSIC. Vigo.



El pescado constituye la tercera causa de alergia alimentaria en todo el mundo. En pacientes sensibilizados, los síntomas clínicos se manifiestan por medio de urticarias, rinitis, problemas gastrointestinales y respiratorios, dando lugar en el peor de los casos a un *shock* anafiláctico minutos después de la ingesta. Todas las especies de pescado son susceptibles de provocar alergias. Asimismo, en los últimos 10 años ha habido

un marcado incremento de reacciones alérgicas a los parásitos presentes en el músculo de los pescados, principalmente a parásitos del género *Anisakis*. Establecido el diagnóstico de alergia al pescado, la exclusión del mismo en la dieta, es el único tratamiento apropiado para prevenir reacciones futuras. Hallar nuevas terapias más allá de la simple supresión de la ingesta del alimento alergénico, forma parte del objetivo principal del este proyecto.

Así el presente proyecto de investigación, es una propuesta interdisciplinaria y multidisciplinaria en donde las actuales técnicas de Proteómica Avanzada y las novedosas herramientas de Biología de Sistemas serán aplicadas con la finalidad de desarrollar nuevas inmunoterapias para el tratamiento y control de la alergia al pescado.

Los 2 principales objetivos de este proyecto son los siguientes:

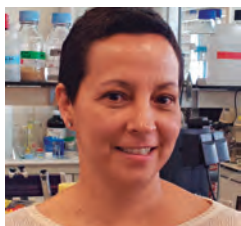
- a) Proteómica Avanzada de epítomos antigénicos. Diseño de vacunas peptídicas.
- b) Biología de Sistemas. Modelización *In-Silico* de la alergia al pescado.

De forma general, los resultados de este proyecto permitirán alcanzar una mayor comprensión de las bases moleculares de la alergia alimentaria. Asimismo, se espera que dichos resultados sean utilizados tanto por organizaciones científicas como por industrias farmacéuticas y centros sanitarios, para la identificación, desarrollo y utilización de nuevas dianas de intervención farmacológica y terapéutica (nuevas vacunas).

Detección y eliminación de aminas biógenas en alimentos: diseño de nuevos biosensores y nuevos catalizadores de amino oxidasas

Investigadora Principal: Gloria Fernández Lorente

Centro de Investigación: Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL). CSIC-UAM.



Las aminas biógenas (BA) son bases orgánicas de bajo peso molecular; se producen con frecuencia en los alimentos y bebidas fermentadas (por ej. queso, vino, etc.) debido a la actividad enzimática de algunas cepas y especies de bacterias lácticas con capacidad de descarboxilar los aminoácidos precursores. En altas concentraciones y en personas sensibles, pueden causar problemas en la salud como dolores de cabeza, dificultad respiratoria, palpitaciones del corazón, hipertensión, etc. En los vinos se han identificado diferentes BA, siendo la putresceína la más abundante y la histamina la más peligrosa. Los principales objetivos del presente proyecto son:

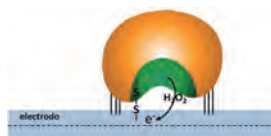
En los vinos se han identificado diferentes BA, siendo la putresceína la más abundante y la histamina la más peligrosa. Los principales objetivos del presente proyecto son:

NUEVOS CATALIZADORES PARA LA ELIMINACIÓN DE AMINAS BIÓGENAS

En este proyecto se prepararan derivados de amino oxidasas y catalasas co-inmovilizados sobre el mismo soporte para eliminar muy rápidamente todo el peróxido de hidrógeno liberado en la oxidación de las aminas biógenas. Las enzimas se inmovilizarán por unión covalente multipuntual para aumentar su estabilidad en vino (pH ácido y presencia de moderadas concentraciones de etanol).



NUEVOS BIOSENSORES PARA LA DETECCIÓN AUTOMÁTICA DE TRAZAS DE AMINAS BIÓGENAS



Utilizando grafeno oxidado intentaremos diseñar un biosensor ideal tal como se describe en la figura

La amino oxidasa se inmoviliza directamente sobre el electrodo de grafeno oxidado con una orientación que permita la transferencia de electrones entre el centro activo de la enzima y el electrodo. La enzima se estabilizará por unión covalente multipuntual.

Como amino oxidasas utilizaremos las enzimas de *Penicilium citrinum*, Hígado de porcino, *Hansenula polimorfa* y *Aspergillus niger*. Como catalasas evaluaremos las enzimas de *Bordetella pertussis* y de hígado bovino.

Eliminación de disruptores endocrinos para mejorar la seguridad alimentaria

Investigador Principal: José Luis García López

Centro de Investigación: Centro de Investigaciones Biológicas (CIB). CSIC. Madrid.



La escasez de agua y los problemas relacionados con su calidad son asuntos prioritarios a la hora de diseñar estrategias para garantizar la seguridad alimentaria. Por ello el tratamiento de aguas residuales y su reutilización es una manera eficaz de contribuir a la seguridad alimentaria. Sin embargo, la presencia de micro-contaminantes en el agua regenerada es un problema crítico para el empleo de estas aguas que está siendo objeto de creciente atención. Entre estos micro-contaminantes se encuentran los disruptores endocrinos (EDC) que causan graves problemas en la salud humana y animal. Aunque el desarrollo de sistemas biológicos de depuración de aguas más eficaces es clave para disminuir la contaminación por EDC, sin embargo, el conocimiento sobre los organismos degradadores de EDC es aún muy limitado. Por tanto es necesario estudiar en mayor profundidad las rutas microbianas de degradación de los EDC con el fin de mejorar su eficacia en los procesos biotecnológicos de depuración de aguas residuales.

El objetivo principal de este proyecto es proporcionar nuevas herramientas biotecnológicas para eliminar los EDC de las aguas residuales y por ello el proyecto abordará dos grandes objetivos: 1) Caracterización de la ruta de degradación bacteriana aeróbica de estrógenos esteroides. Aplicaciones. 2) Caracterización de la ruta de degradación bacteriana anaeróbica de EDC aromáticos. Aplicaciones. El consiguiente desarrollo de microorganismos con mayor potencial para la eliminación de EDC se fundamenta en nuestra experiencia sobre las rutas de degradación de esteroides y de compuestos aromáticos que han sido estudiadas en nuestros laboratorios durante muchos años.

Desarrollo de procesos biotecnológicos para la producción de “building blocks” y glicopolímeros de alto valor añadido con aplicaciones biomédicas

Investigador Principal: José Miguel Palomo Carmona

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



La aplicación de la Biotecnología representa un importante avance en procesos industriales más sostenibles y eficientes económicamente. Este proyecto reúne nuevos desarrollos biotecnológicos cuya integración dará lugar a productos con aplicaciones innovadoras en el área biomédica mediante la transformación biocatalítica de una materia natural de gran abundancia como la glucosa en productos específicos de alto valor añadido. En primer lugar en este proyecto nos centraremos en desarrollar y diseñar estrategias biocatalíticas que permitan obtener biocatalizadores optimizados con alta estabilidad operacional y regioselectividad en los diferentes procesos que

se proponen. Para ello se aplicarán diferentes herramientas como técnicas de biología molecular e inmovilización a soportes sólidos para obtener catalizadores con alta estabilidad, actividad y regioselectividad. Estos nuevos biocatalizadores optimizados serán empleados en la preparación de forma eficiente, selectiva y sostenible de deoxiglucosa y derivados, compuestos con gran interés en procesos de diagnóstico y tratamiento de enfermedades; y glicopolímeros, compuestos ampliamente utilizados en cosmética y biomedicina. Esto se realizará utilizando un método quimioenzimático que involucra el desarrollo de dos pasos biocatalíticos utilizando catalizadores de lipasas y glucosidasas inmovilizadas. En la preparación de glicopolímeros, antes del proceso de copolimerización, se producirán los correspondientes alquil-glucosil derivados, los cuales se obtendrán de forma regioselectiva empleando como paso primero y principal la monodesprotección regioselectiva del monosacárido peracetilado catalizado por lipasas inmovilizadas. Finalmente, estos nuevos glicopolímeros serán caracterizados y evaluados en dos estudios biomédicos, efecto sobre la citotoxicidad y localización celular.

Desarrollo de plantillas biomiméticas de base proteica económicamente viables para su uso en regeneración de tejido óseo

Investigador Principal: Juan Manuel Ruso Beiras

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



En este proyecto se desarrollarán nuevas estrategias sintéticas que emplean microemulsiones para obtener plantillas biocompatibles, característica fundamental que todo sistema debe cumplir cuando interacciona con sistemas biológicos, para la regeneración de tejido óseo. Para ello, en primer lugar se procederá al diseño del sistema donde se iniciara la mineralización de las proteínas. Después nos centraremos en

el desarrollo de materiales nanofibrosos de base proteica en base al autoensamblado de estos componentes. Posteriormente nos centraremos en el análisis de la biocompatibilidad de los sistemas. Partiendo de que cuanto más se adapten las características estructurales y funcionales de un sistema a las exigencias de una determinada aplicación, mejor será el rendimiento final, haremos uso de las microemulsiones, las cuales nos permitirán parametrizar el proceso de mineralización. Con el fin de optimizar tiempo y recursos, combinaremos técnicas experimentales y computaciones. Inicialmente procederemos a la creación de amplias bases de datos que se analizarán usando herramientas estadísticas y bioinformáticas. Se incluirán en estas bases el mayor número posible de entradas incluyendo tanto componentes moleculares de arquitecturas diferentes como agentes externos (temperatura, pH, elasticidad, concentración). De esta forma podremos determinar qué componentes se ajustan mejor a nuestras necesidades. Una vez seleccionados los sistemas y condiciones con mayor

probabilidad de éxito, produciremos los materiales que serán caracterizados experimental y computacionalmente. En la parte experimental haremos uso de diversas técnicas: TEM, SEM, FT-IR, difracción de rayos X, difracción de neutrones. Debido a la importancia que tiene el análisis de las imágenes de los procesos de mineralización, desarrollaremos *software* que permita la visualización y el análisis de imágenes de microscopía electrónica. Todos estos recursos informáticos y experimentales actuarán de manera *sinérgica* y sistémica, de tal forma que retroalimentarán el proceso de manera periódica para optimizarlo de manera continua.

Avances metodológicos para la obtención de biocidas naturales de uso alimentario basados en extractos de *Mentha* sp.

Investigadora Principal: Ana Cristina Soria Monzón

Centro de Investigación: Instituto de Química Orgánica General. CSIC. Madrid.



El presente proyecto tiene como objetivo principal el desarrollo de una metodología integradora que permita seleccionar el quimiotipo y método de extracción más adecuado para la obtención de extractos de menta (*Mentha* sp.) con actividad antimicrobiana/antifúngica, de potencial uso como biocidas naturales de uso alimentario. Para ello se proponen avances en distintos aspectos como son: (i) La optimización y puesta a punto de metodologías avanzadas de extracción y análisis de compuestos bioactivos de menta. (ii) El desarrollo y validación de diversas metodologías (enfoque convencional y enfoque metabolómico) para el estudio de quimiotipos en menta, aspecto este de gran relevancia para la estandarización y control de extractos bioactivos de potencial uso a escala industrial. (iii) Por último, se pretende establecer posibles relaciones entre la composición de extractos y su bioactividad, de utilidad para la selección de los extractos más interesantes desde el punto de vista de su potencial explotación industrial.

INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS SOCIALES

El jurado del XIII Concurso de Ayudas a la investigación en Ciencias Sociales para menores de cuarenta años seleccionó proyectos que analizan y evalúan políticas públicas de empleo, de salud, de incentivos a la innovación, o políticas educativas, así como algunas cuestiones de Historia económica y de Distribución comercial. Dichos proyectos se realizarán durante el bienio 2015-2016. Los beneficiarios de dichas ayudas son equipos de investigadores jóvenes, con sólidos expedientes académicos, que llevan a cabo sus actividades en universidades y centros de investigación distribuidos por todo el país.

Dos de dichos proyectos analizan las características que debe tener un sistema educativo para transmitir conocimientos, habilidades y competencias a los alumnos, y el modo en que la demanda de estudios universitarios y el nivel de formación buscado por los alumnos se ajustan a las necesidades de cada sector productivo de la economía.

En el área de Economía internacional, un proyecto estudia la innovación tecnológica en países en desarrollo, con especial atención al África Subsahariana. Otro proyecto compara la política de empleo y salarios en el sector público de varios países europeos evaluando sus distorsiones y beneficios en relación con políticas alternativas. Un tercer proyecto analiza y cuantifica los canales de transmisión del riesgo de crédito y su volatilidad en las entidades financieras y los estados soberanos, así como su relación con otras variables clave de los mercados financieros.

En el ámbito de la Economía pública, se concedió financiación a tres proyectos de investigación. Uno de ellos trata de caracterizar los determinantes de la baja tasa de fecundidad en España, en comparación con otros países de nuestro entorno, cuestión central si se pretendiese introducir políticas de estímulo a la nata-

lidad. Otro proyecto analiza los incentivos a la participación en programas de trasplante cruzado de riñón. Un tercer proyecto se centra en las consecuencias del envejecimiento acerca del gasto público sanitario y en



protección social, y en relación con la exclusión social y pobreza que puedan producirse en la vejez por motivos de salud.

En el área de Economía de la empresa, un proyecto analiza cómo deberían ser el gobierno corporativo y



la información contable para facilitar el acceso de la empresa a fuentes de financiación dadas las actuales dificultades para acometer inversiones que logren reactivar el sistema económico y generar empleo.

La Historia económica ha sido un área tradicional de interés para la Fundación Ramón Areces. Un proyecto de investigación analiza el legado de la desigualdad agraria sobre las instituciones, el conflicto y el desarrollo en el largo plazo, estudiando los casos históricos como España, Italia, Dinamarca, Francia y Argentina en los siglos XIX y XX. Un segundo proyecto analiza la globalización intercontinental en la época moderna (1615-1830), concretamente la integración entre el mercado europeo (Londres) y los mercados asiáticos (India, China e Indonesia).

Por último, dentro de la estrecha colaboración de la Fundación con la Cátedra Ramón Areces de Distri-

bución Comercial de la Universidad de Oviedo, uno de los proyectos seleccionados analiza el Márketing multicanal hacia una gestión integrada y rentable de las relaciones con los clientes.

Otros 24 proyectos de investigación, seleccionados en las convocatorias de 2013 y 2014 se hallan actualmente en fase de realización. Las Ayudas a la Investigación están dando frutos en forma de artículos ya publicados o en proceso de evaluación en revistas académicas, así como en un notable número de presentaciones en congresos internacionales. En la página Web de la Fundación Ramón Areces puede encontrarse información sobre los resultados alcanzados en estas investigaciones, así como en los proyectos de investigación financiados en convocatorias anteriores y ya finalizados.

XI CONCURSO NACIONAL

DE 16 DE OCTUBRE DE 2012 A 16 DE OCTUBRE DE 2014

1. ECONOMÍA INTERNACIONAL

Consumidores heterogéneos y choques de gasto público

Investigador Principal: Luca Gambetti

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



Las grandes oscilaciones en el gasto público en la mayoría de los países industrializados de los últimos años han atraído un renovado interés en los efectos del gasto público sobre el componente privado de la demanda agregada y la eficacia de la política fiscal como instrumento de estabilización. Los economistas todavía discrepan sobre los efectos del gasto público sobre el consumo. Algunos encuentran que el consumo agregado aumenta (Blanchard y Perotti, 2002) y otros que disminuye (Ramey y Shapiro, 1998). La mayoría de los análisis empíricos, sin embargo, se han centrado en el consumo agregado. Desde un punto de vista teórico la importancia de ir más allá del consumidor representativo, especialmente en el tema de la política fiscal, es reconocida. Gali, López Salido y Vallés (2007) muestran que en consecuencia de un aumento exógeno del gasto público los consumidores sin acceso a los mercados financieros aumentan su consumo mientras que los consumidores con perfecto acceso a los mercados lo reducen. Si estas consideraciones teóricas son también empíricamente importantes, entonces limitar la atención a la respuesta del consumo agregado puede ocultar características importantes de la reacción del consumo a los impactos del gasto del gobierno. Así que probablemente la cuestión de si el aumento del consumo agregado o caídas después de un choque el gasto del gobierno es engañosa. Probablemente, la pregunta correcta para hacer frente es dónde, en la distribución del consumo, el consumo aumenta o disminuye. 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 choques de gasto público sobre los deciles de la distribución del consumo. Creemos que nuestra evidencia podría, por un lado, proporcionar información importante para los responsables de política económica acerca de las medidas correctas que hay que tomar para influenciar el consumo de distintos individuos. Por otro lado, nuestra investigación puede proporcionar directrices empíricas importantes para los investigadores interesados en construir modelos teóricos con agentes heterogéneos.

Producción Científica

2

Artículos generados
en Revistas

Cómo prevenir el contagio durante las crisis de deuda internacionales

Investigador Principal: Antonio Moreno Ibáñez
Centro de Investigación: Universidad de Navarra.



El artículo “Sovereign Risk Tail” recoge tanto los objetivos como los resultados del proyecto. Se propone explicar los factores macroeconómicos / internacionales / financieros que explican la exposición del riesgo soberano a los llamados acontecimientos de cola (sucesos de extremada turbulencia en los mercados de deuda internacional). Usando datos de CDSs (Credit Default Swaps) de 53 países de los 5 continentes, los autores del proyecto establecen que tipos de interés más altos, niveles más elevados de deuda pública así como tasas de crecimiento económico actual y esperado más pequeño y política monetaria más laxa son factores que incrementan la vulnerabilidad de un determinado país a las crisis financieras internacionales.

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 este proyecto de investigación se estudia cuantitativamente el papel de los cambios en la tasa de inversión para explicar los cambios en la composición sectorial de las economías en desarrollo desde 1960. Nuestra hipótesis de partida es que el conjunto de bienes utilizados para consumo final es diferente del conjunto de bienes usados para formar capital físico.

El primer objetivo del proyecto es estimar, para un amplio panel de países, la composición sectorial de los bienes de inversión y los bienes de consumo. Los resultados confirman una importante asimetría en la composición sectorial de los bienes de consumo e inversión en la gran mayoría de países. Por ejemplo, la diferencia mediana de la importancia de las manufacturas entre los bienes de consumo e inversión es de 45 puntos porcentuales. Estas diferencias son consistentes con la evidencia directa en tablas *Input-Output*, disponibles solo para periodos mucho más tardíos.

El segundo objetivo es utilizar estas estimaciones para medir la importancia de los cambios de la tasa de inversión para la reasignación sectorial en cada uno de los países de muestra. Nuestros resultados predicen que, para algunas economías en desarrollo, los cambios de la demanda de inversión generan una parte sustancial del cambio de la participación de las manufacturas y servicios en la economía. En particular, para China, Corea del Sur, Malasia, y la India el fuerte aumento en las tasas de inversión ha generado aumentos en la participación de las manufacturas de más de 10 puntos porcentuales entre 1960 y 2010. Al mismo tiempo, la disminución de la tasa de inversión en países como Japón, Hungría, Portugal y Finlandia ha representado una caída en la participación de las manufacturas en estas economías entre 3 y 6 puntos porcentuales.

Producción Científica

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

Producción Científica

- 2 Comunicaciones en congresos internacionales

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 presente 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, los resultados de varios de los trabajos realizados por el equipo de investigación confirman que, buena parte de la relación existente entre niveles de ingresos y estado de salud o nivel de bienestar viene determinada no tanto por los niveles absolutos de ingresos, sino por la situación relativa con respecto a un grupo de referencia. Así, encontramos que las comparaciones con individuos mejor posicionados en términos de ingresos ejercen un importante impacto negativo sobre la salud o el bienestar individual.

No obstante, el bienestar subjetivo de los individuos se ve afectado no solo por las comparaciones que el individuo hace con los que tienen rentas superiores, sino también por las comparaciones realizadas con personas con rentas inferiores. Adicionalmente, encontramos evidencia de que la sensibilidad de las comparaciones sociales a la proximidad de las rentas juega un papel fundamental a la hora de evaluar los efectos de las comparaciones sociales en el bienestar subjetivo.

Finalmente, otro resultado interesante a destacar del presente proyecto de investigación es que encontramos evidencia de que existen perfiles específicos de privación de los hogares que están significativamente relacionados con el nivel de privación infantil. Este resultado se mantiene incluso después de controlar por los hogares características sociodemográficas, es decir, no hay evidencia de un mecanismo de transmisión de la privación que va más allá de nivel de ingresos y el empleo, consideradas ambas como variables económicas convencionales manejadas por los políticos y los investigadores. Además, no es la intensidad de la privación sino el tipo de privación entre los adultos lo que impulsa el enlace entre la privación del hogar y la privación del niño. Por lo tanto, la identificación de que perfiles de privación de adultos resultan más perjudiciales en términos de privación infantil constituye una pieza clave en la lucha contra este problema.

Producción Científica

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

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: Universidad Pompeu Fabra. Barcelona.



Los países desarrollados difieren marcadamente respecto a varios indicadores sociales y económicos tales 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 qué diferencias importantes y persistentes en estos indicadores pueden surgir como equilibrios alternativos, sostenidos por expectativas diferentes, aunque todas racionales, sobre el papel del capital humano en la determinación del éxito individual en campo económico. A tal fin desarrollamos un modelo teórico con empresas y trabajadores heterogéneos, fricciones en el mercado 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.

Producción Científica

- 1**
Artículos generados en Revistas
 - 2**
Comunicaciones en congresos internacionales
-

Producción Científica

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

5. DISTRIBUCIÓN COMERCIAL

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

Investigador Principal: Juan Carlos Gázquez Abad
Centro de Investigación: Universidad de Almería.



El objetivo del proyecto es analizar las repercusiones que la modificación que se ha producido en los últimos años en la composición del surtido de los grupos de distribución con base alimentaria, tiene sobre diferentes aspectos relacionados con el comportamiento del consumidor, tales como la intención de visita al establecimiento, la intención de compra de la marca de distribuidor o la imagen de la enseña. En particular, nos hemos centrado en mayor profundidad en analizar las consecuencias que para el minorista puede tener la oferta de surtidos compuestos exclusivamente por su marca propia, de manera que no se ofrezcan marcas nacionales o de fabricante. Los resultados obtenidos son claros: siempre que la política comercial del minorista se lo permitan, se deben ofrecer surtidos que incluyan, junto con la marca propia, un elevado número de marcas de fabricante, ya que estos surtidos generan los mejores resultados en términos de lealtad al establecimiento, no solo en términos de la compra de una categoría, sino también para el conjunto de la cesta de la compra. Eso sí, esta recomendación tiene sentido si el minorista tiene capacidad para ofrecer una elevada variedad de marcas de fabricante. En caso contrario –i.e., si solo puede ofrecer dos o tres marcas de fabricante– es preferible que elimine esas marcas y ofrezca surtidos compuestos solo por su marca propia. No obstante, si el minorista tiene esa capacidad para ofrecer un elevado número de marcas de fabricante, es necesario que preste atención a dos aspectos: el número de marcas (se deben incluir más de seis), y el valor de su marca propia (que sea de un elevado valor o notoriedad). En estas dos condiciones, el minorista obtendrá los mejores resultados en términos de lealtad a la tienda e, incluso, en términos de intención de compra de la marca propia.

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.

Literatura reciente ha demostrado que tener un buen profesor es un factor crucial en el aprendizaje del estudiante. De hecho Hanushek (1992) cuantifica que un curso escolar con un buen profesor puede implicar aumentar en 1.5 años académicos (con un mal profesor implicaría un aumento de medio año académico). La finalidad de este trabajo es analizar la relación entre los resultados de los test estandarizados en los estudiantes y las prácticas y materiales utilizados por el profesor en clase.

Para llevar a cabo este análisis utilizamos los datos procedentes de la Evaluación Ge-

Producción Científica

4
Artículos generados
en Revistas

7
Comunicaciones
en congresos
nacionales

6
Comunicaciones
en congresos
internacionales



neral de Diagnóstico realizada en España en 2009 (EGD2009) a alumnos de una misma clase de cuarto curso de Educación Primaria. La EGD2009 no solo proporciona información sobre los test estandarizados, sino también información contextual abundante sobre la familia, el director, el colegio, y el profesor que enseñó en las aulas encuestadas. Explotando esta información hemos elaborado unos indicadores de prácticas modernas y tradicionales, así como de materiales modernos y tradicionales. Puesto que la misma pregunta se hace a profesores y a sus estudiantes, nuestra base de datos además ha permitido hacer esos mismos indicadores con la información suministrada por ambos (lo que nos ayuda a entender si hay precisión y fiabilidad en nuestros resultados).

La estrategia de identificación del efecto de las prácticas y materiales docentes en el rendimiento escolar, se basa en explotar la variación en las prácticas docentes y de materiales entre clases de un mismo colegio. Demostramos que las prácticas modernas aumentan los resultados de los exámenes, mientras que las prácticas tradicionales lo disminuyen (aunque este último efecto es no significativo). Por el contrario, los materiales docentes no están relacionados significativamente con las notas estandarizadas. Encontramos efectos diferenciados en función las competencias analizadas: en competencia lingüística las prácticas modernas importan mucho (positivas y significativas), pero no en matemáticas. Además estos resultados son consistentes independientemente de si la información proviene del propio profesor, o de sus estudiantes, aunque los efectos son mayores con la información del estudiante. Siguiendo la literatura reciente, no encontramos evidencia de que los observables del profesor como sexo o experiencia docente influyan en los test estandarizados. Sin embargo, contrariamente a lo que otros trabajos han obtenido, tener profesores con un nivel de formación superior a lo exigido en España (título universitario de 3 años) afecta de forma significativa y negativa el resultado de los exámenes (aunque cuantitativamente el efecto es pequeño). La explicación podría deberse a que estos profesores sobrecualificados, trabajan residualmente y con falta de motivación en primaria. Los resultados son robustos a distintas definiciones de los índices de prácticas y materiales docentes, así como al efecto de la clase.

7. HISTORIA ECONÓMICA

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

Investigadora Principal: M^a Nieves Carrera Pena
Centro de Investigación: IE Business School. Madrid.

El objetivo de este proyecto de investigación es estudiar el papel de los mecanismos de control y de rendición de cuentas en el tránsito de la época medieval a la modernidad. Nos centramos en los cambios derivados de la adopción de las ordenanzas militares por parte de los Reyes Católicos. Dichas ordenanzas supusieron una ruptura con la gestión previa de la “gente de armas”, cuya organización estaba reglada según el Código de las Siete Partidas. Las nuevas ordenanzas diseñaron un modelo de administración militar en el que las tecnologías de control y de rendición de cuentas jugaban un papel fundamental y consolidaron la tendencia hacia la sistematización de los procesos administrativos y de control.

Nuestro análisis aporta evidencia de que las interdependencias entre la monarquía y

Producción Científica

5

Comunicaciones
en congresos
nacionales

3

Comunicaciones
en congresos
internacionales



el ejército se van modificando a medida que los monarcas obtienen el monopolio de los recursos económicos y de la violencia física. Las medidas adoptadas en las Ordenanzas dan lugar a un ejército cada vez menos autónomo y más dependiente de la monarquía. Las normas también reforzaron el papel de los contables e inspectores, lo que ayudó al tránsito a un modelo de gestión del ejército de carácter administrativo impersonal.

Los resultados sugieren que las tecnologías de control y de rendición de cuentas implementadas por los Reyes Católicos jugaron un papel determinante en un período de transición de una sociedad dominada por valores medievales a un enfoque más moderno donde cuestiones como el control de los recursos económicos y del comportamiento de los individuos adquieren relevancia. Las reformas impulsadas por los monarcas sobre la actividad central de la administración a finales del siglo XV –el ejército y la guerra– se dirigieron hacia un mayor control en la gestión de dicha actividad, un mayor control de los individuos y la exigencia de rendición de cuentas.

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 pretende contribuir sustancialmente al avance del conocimiento en temas relevantes para la Historia Económica y la Economía Internacional, como son el estudio de la Globalización y la Gran Divergencia. Del trabajo también cabe esperar innovaciones metodológicas estadísticas y econométricas aplicadas a las series temporales económicas y, en concreto, para el estudio de la integración de mercados y su relación con el crecimiento económico.

Los resultados obtenidos hasta la fecha confirman nuestra hipótesis inicial sobre los diferentes grados de integración entre América, Europa y Asia. De este análisis han surgido algunas de las principales contribuciones de nuestra investigación que se enumeran a continuación.

1. Europa y la Norteamérica británica mostraban ya en el siglo XVIII un alto grado de integración nacional en sus mercados de grano.
2. Europa presentó un grado de integración intra e intercontinental creciente durante el siglo XVIII, fracturado drásticamente con la Revolución Francesa y las Guerras Napoleónicas a partir de la última década del siglo. Después de un impasse que se prolongaría unos 40 años, el proceso de integración internacional entre Europa y América se aceleró espectacularmente desde la abolición de las leyes de granos en 1860.
3. Japón y China presentaron también un elevado nivel de integración nacional durante el siglo XVIII (similar al de algunos países europeos), pero este se redujo en la segunda mitad del XIX.
4. Al contrario que la relación Europa-Norteamérica, los principales países de Asia (Japón, China y Corea) no muestran ningún indicio de integración: ni intracontinental (entre ellos mismo) ni intercontinental (con Europa o América) durante el mismo periodo.

Por último, en los próximos meses esperamos relacionar la falta de integración internacional en Asia, causada, entre otros, por políticas económicas de reclusión, con

Producción Científica

1
Artículos generados
en Revistas

1
Comunicaciones
en congresos
nacionales

2
Comunicaciones
en congresos
internacionales

Producción Científica

2
Artículos generados
en Revistas

1
Comunicaciones
en congresos
nacionales

7
Comunicaciones
en congresos
internacionales

el menor ritmo de crecimiento económico y, por tanto, con la aparición de la Gran Divergencia entre Este (Asia) y Oeste (Europa y América del Norte).

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 caso 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.

El segundo año del proyecto ha generado resultados acerca de los padrones de integración espacial de los mercados de cereales en la Corona de Castilla a mediados del s. XVIII. También se ha establecido, mediante modelos TAR, el estado y desarrollo de la integración financiera entre las principales ciudades españolas en el s. XIX, destacando su dependencia de la red de transportes. Además se ha descrito y analizado la del sistema de Correos internacional y su relación con el régimen monetario de tipos de cambio fijos, el patrón-oro, entre 1880 y 1935, con especial énfasis en el sistema postal de envíos de dinero. Este sistema facilitó los medios para una ‘globalización financiera del hombre común’, al permitir enviar pequeñas sumas de dinero entre países a tarifas asequibles a través de un sistema entre administraciones públicas de Correos. Especialmente en el período de entreguerras el régimen de tipos de cambio fijo fortaleció el uso de este servicio, y por lo tanto los flujos internacionales de divisas a pequeña escala 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.

Producción Científica

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

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.



El objetivo principal de este proyecto es doble. En primer lugar, el proyecto se propone estudiar, tanto en teoría como empíricamente, los efectos de los desequilibrios comerciales en la desigualdad salarial. En segundo lugar, el proyecto se propone entender los principales canales por los que estos efectos se producen en la realidad. En el primer año de la investigación, el proyecto se ha centrado en el desarrollo de modelos teóricos

que amplían las teorías tradicionales del comercio internacional para permitir el comercio desequilibrado, y ha analizado los mecanismos fundamentales que subyacen a la relación entre el comercio, la demanda de factores, y la desigualdad salarial en este marco. Para probar las principales predicciones de estos modelos, se han construido nuevas bases de datos que combinan una amplia información sobre los desequilibrios comerciales, la estructura de las exportaciones, los salarios y otras variables, para todos los países y las industrias de fabricación, durante un período que se extiende por las tres últimas décadas. Los resultados de los análisis empíricos han prestado apoyo a las principales predicciones de los modelos teóricos. En particular, han mostrado que los desequilibrios comerciales son un importante determinante de la creciente desigualdad salarial en distintos países y sectores, y que sus efectos cuantitativos no son menos relevantes que los de otros factores considerados en la literatura previa, como la deslocalización, la inversión extranjera directa y el cambio técnico. Estos resultados pueden proporcionar nuevos conocimientos para la evaluación de políticas macroeconómicas que podrían terminar afectando la balanza comercial de un país. También pueden aclarar el papel de distintas organizaciones internacionales 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.

El objetivo principal del proyecto es analizar el riesgo que suponen las variaciones de los tipos de interés en carteras sectoriales de renta variable del mercado norteamericano.

Producción Científica

3
Artículos generados
en Revistas

3
Comunicaciones
en congresos
nacionales

8
Comunicaciones
en congresos
internacionales



no. 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 sectores incluidos en el índice S&P500.

Este primer gran objetivo del proyecto se ha comenzado a abordar utilizando diferentes metodologías de estudio, como son el modelo de factores de Stone (1974) y Fama y French (1997), y aplicando para su estimación dos técnicas distintas: SURE (*Seemingly Unrelated Regression Estimation*) y QRA (*Quantile Regression Approach*).

Por otro lado, es interesante destacar 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 este sentido, se ha realizado una primera estimación de la capacidad de absorción de la inflación de las empresas del mercado norteamericano clasificadas por sectores, obteniendo diferencias significativas en función del sector analizado.

En segundo lugar, otra parte del análisis aplica técnicas de estudio de eventos, con el objetivo de estudiar el impacto que las noticias de inflación tienen sobre los rendimientos sectoriales, considerando la dirección de las noticias y la fase del ciclo económico. En relación con esta segunda vertiente del análisis, parte del equipo de investigación ha comenzado a obtener resultados. Encontramos que las respuestas ante los anuncios de inflación difieren entre sectores y, además, dependen de la fase del ciclo económico, así como de la dirección de las noticias de inflación.

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 objetivo del proyecto consiste en evaluar cómo de productivo es el capital público en cada país de la UE, y estimar los efectos sobre la producción (Y) y el empleo (L) que los fondos estructurales y de cohesión han tenido en los países beneficiados así como en el resto de la UE.

En el primer año de investigación se han estimado los efectos anteriores para España y Francia. Con los resultados obtenidos se puede concluir en primer lugar, que la inversión pública genera aumentos en los niveles de producción y empleo de los propios países. En este sentido, los fondos estructurales y de cohesión se han constituido como generadores de crecimiento en las economías de la UE.

En segundo lugar, las inversiones públicas llevadas a cabo en un país de la UE generan aumentos de la producción y el empleo en el resto de los países de la UE. Esto indica que los fondos estructurales no solo benefician al país que los recibe, sino también al resto de países de la UE confirmando la existencia de un efecto rebosamiento del capital en la UE.

Producción Científica

2

Artículos generados en Revistas

1

Comunicaciones en congresos nacionales

7

Comunicaciones en congresos internacionales

Producción Científica

2

Comunicaciones en congresos nacionales

2

Comunicaciones en congresos internacionales

Si bien, en los países analizados existe un efecto rebosamiento positivo, existen diferencias cuantitativas en relación al tamaño del mismo. En este sentido, se obtiene que la inversión pública en España genera un aumento de la producción y el empleo del resto de la UE mayor que la inversión pública en Francia.

El siguiente paso consiste en extender la investigación al resto de países de la UE con el objetivo de analizar cuáles son los países en el que la inversión pública ha sido más productiva, tanto para el propio país como para el resto de la UE.

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

Investigadora Principal: Gisela Di Meglio

Centro de Investigación: Universidad Complutense. Madrid.



Ciertos fenómenos están desafiando aquellas ideas que, tradicionalmente, han considerado a las manufacturas como las principales propulsoras del crecimiento económico. Entre ellos, podemos destacar: la prematura “desindustrialización” de ciertas economías en desarrollo; el incremento de productividad de ciertas actividades terciarias, y la creciente comercialización e internacionalización de los servicios, así como la

expansión global de las cadenas de valor. Todo esto ocurre en un escenario donde, luego de la reciente crisis financiera, se ha instalado el debate en torno a la “reindustrialización” de las economías. En este contexto, este proyecto de investigación tiene un doble objetivo. Por un lado, examinar si ciertos sectores terciarios pueden ser una fuente adicional de crecimiento económico en los países en desarrollo. Por otra parte, analizar los encadenamientos productivos interindustriales de dichas economías. Algunas de las principales contribuciones derivadas del análisis llevado a cabo hasta el momento son: 1) Las manufacturas son todavía un importante motor de crecimiento para el grupo de 29 países en desarrollo incluidos en el estudio (9 asiáticos, 9 latinoamericanos y 11 africanos). 2) La evidencia empírica también muestra que ciertas actividades de servicios son potencialmente un motor de crecimiento en dichas economía. Este es el caso de los servicios financieros, los servicios a empresas y el comercio. 3) Por otra parte, no hemos encontrado soporte empírico para el caso del sector agrícola. Una lección que surge de esta primera etapa del proyecto es que es preciso tener en cuenta la heterogeneidad del sector servicios en el debate actual sobre cómo la estructura productiva de los países en desarrollo afecta al crecimiento económico.

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. Por tanto, es importante construir un sistema

Producción Científica

3

Comunicaciones
en congresos
internacionales



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. En este proyecto estudiamos factores que pueden tener importancia para determinar la idoneidad de los diferentes mecanismos.

Uno de los factores estudiados es la disponibilidad de información que tienen los padres a la hora de elegir una estrategia en el mecanismo. Para estudiarlo, hemos realizado un experimento de laboratorio con el que podemos concluir que, en ciertas situaciones, los mecanismos descentralizados pueden aumentar los beneficios de los participantes y pueden llegar a asignaciones más justas.

Otro de los factores estudiados es la existencia de colectivos desfavorecidos a los que se quiere beneficiar en la asignación. En particular, estudiamos los efectos de introducir esta discriminación positiva en los diferentes mecanismos. Para ello, hemos realizado un experimento con el que podemos concluir que el mecanismo de Aceptación Diferida de Gale y Shapley se comporta mejor cuando se incorporan las reservas de plazas para las minorías que si estas reservas se incorporan al mecanismo TTC (Top Trading Cycles).

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.



El objetivo del proyecto es cuantificar y contribuir a la comprensión del fenómeno de la transmisión intergeneracional de la pobreza en España y la Unión Europea a partir de una explotación de los módulos específicos para el análisis de la transmisión intergeneracional de la pobreza de la EU-SILC (*European Union Survey on Income and Living Conditions*).

Entre los resultados iniciales del proyecto destaca la constatación de que en España el riesgo de pobreza en la vida adulta es sistemáticamente más elevado para quienes sufrieron problemas económicos en el hogar paterno. La persistencia intergeneracional de la pobreza es algo más intensa que en la Unión Europea y está en línea con los valores registrados en otros países de su entorno, como Italia y Portugal.

El diferencial en este riesgo persiste incluso cuando se tienen en cuenta los factores observables que condicionan tanto la pobreza de los entrevistados (de 25 a 59 años) como de la sus padres. Es decir, nuestros resultados apuntan a que la persistencia de la pobreza es un fenómeno de carácter causal, en el sentido de que ni siquiera teniendo en cuenta las características observables que influyen en el riesgo de haber tenido problemas de pobreza en la infancia y adolescencia se corrige completamente el diferencial de riesgo de pobreza hoy entre quienes los padecieron en el hogar paterno.

También se corrobora que una “correa de transmisión” muy importante de los riesgos de pobreza entre generaciones es la educación: quienes no logran superar el nivel educativo de sus padres o cuando ni siquiera lo alcanzan, son significativamente más vulnerables a los problemas económicos vividos en el hogar paterno, es decir, pre-

Producción Científica

2
Artículos generados
en Revistas

3
Comunicaciones
en congresos
nacionales

2
Comunicaciones
en congresos
internacionales

Producción Científica

1
Artículos generados
en Revistas

2
Comunicaciones
en congresos
nacionales

1
Comunicaciones
en congresos
internacionales

sentan un mayor riesgo relativo de vivir en condiciones de pobreza en caso de haber experimentado privación durante la infancia y la adolescencia.

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 neonatal en una sociedad tienen implicaciones importantes para el bienestar social a largo plazo. El presente proyecto propone estudiar en qué medida factores económicos y distintas políticas públicas pueden afectar a ambas dimensiones: la natalidad, y la salud de los recién nacidos. Para ello, se explotarán datos españoles de alta calidad, principalmente datos administrativos de nacimientos y partos de 1975 a 2012, que se suplementarán con bases de datos adicionales, como la Encuesta de Morbilidad Hospitalaria. Se estudiará la relación de fecundidad y salud neonatal con el ciclo económico y, también, con distintas políticas y regulaciones públicas, incluyendo impuestos, subvenciones y regulaciones. Como variables principales, se estudiarán nacimientos y abortos para medir la fecundidad, y el peso al nacer, la mortalidad neonatal y las hospitalizaciones como principales medidas de salud. Las políticas públicas a analizar incluirán: ayudas y subvenciones (como el cheque-bebé), la legislación sobre el aborto, y las leyes sobre el tabaco. Entre los factores económicos a estudio, se prestará especial atención a la actual crisis económica, y su impacto potencial sobre salud y nutrición maternal, y el efecto de estos sobre fecundidad y salud neonatal e infantil.

Los resultados obtenidos hasta ahora sugieren que, en primer lugar, altas tasas de desempleo tienen un efecto negativo sobre la natalidad, pero no van asociadas a empeoramientos significativos en la salud neonatal. En segundo lugar, no encontramos efectos significativos de la introducción del cheque-bebé en 2007 sobre la salud de los niños afectados. Y, en tercer lugar, las reformas en la legislación del aborto de 1986 y 2010, que legalizaban y facilitaban la interrupción voluntaria del embarazo, respectivamente, dieron lugar a reducciones en la natalidad entre mujeres muy jóvenes.

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. Su mitigación requiere una reducción drástica de las emisiones del principal gas de efecto invernadero, el dióxido de carbono (CO_2) y, por tanto, del consumo de combustibles fósiles. Frenar el consumo de combustibles fósiles no solo reduce las emisiones de CO_2 sino también las de otras sustancias nocivas que contaminan el medio ambiente. Esto significa que las políticas para mitigar los GEI conllevan beneficios secundarios –sobre todo en términos de salud– que pueden compensar una parte de su coste económico.

Este proyecto llevará a cabo el primer análisis empírico de este asunto, centrándose

Producción Científica

2
Artículos generados
en Revistas

1
Comunicaciones
en congresos
nacionales

2
Comunicaciones
en congresos
internacionales

en el Sistema Europeo de Comercio de Emisiones (EU ETS), el mercado más grande del mundo para emisiones de CO₂. El proyecto analiza econométricamente si el EU ETS disminuyó las emisiones de otras sustancias contaminantes, generando así beneficios secundarios.

El primer año del proyecto se ha aprovechado para compilar una base de microdatos que comprende información 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 servir para apoyar las decisiones políticas más allá de las fronteras europeas.

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.



El proyecto tiene como objetivo principal analizar cómo la estructura del sector bancario y su regulación afecta a la estructura de la economía productiva y la posible retroalimentación entre ambos sectores.

Desde un punto de vista teórico se han establecido resultados que unen la regulación sobre capital bancario con el riesgo del sector financiero y se ha demostrado cómo dicha regulación puede tener efectos nocivos para la estructura productiva del país reduciendo su productividad y aumentando su riesgo.

También se han obtenido resultados teóricos que determinan que, en términos de eficiencia, deberíamos tener segmentación en el mercado del crédito. Los sistemas de automatizados deberían emplearse para conceder préstamos a las empresas con perspectivas excelentes y denegar financiación a las que presenten un alto riesgo de impago, legando al personal bancario el análisis de las empresas con riesgo intermedio. Sin embargo, en un mercado en el que compiten grandes instituciones financieras con otras más pequeñas, las primeras se apoderarían de parte del mercado natural de los segundos, con la consiguiente sustitución de métodos personalizados por sistemas automatizados.

Finalmente, desde un punto de vista más empírico hemos desarrollado una nueva manera de conceptualizar la extensión del mercado sobre el que medir el grado de competencia bancaria. Para ello, se ha teniendo en cuenta el hecho de que los deudores a menudo compiten unos con otros a través de áreas de influencia geográfica de los bancos. Por lo tanto, la definición operativa de mercado relevante en el contexto de la banca comercial debe tener tanto un componente geográfico, como sectorial.

La relevancia de esta definición puede contrastarse usando datos de la National Survey of Small Business Finances de EE.UU. Resultados preliminares apuntan a que, en áreas de poca competencia bancaria las empresas que compiten en un único mercado,

Producción Científica

4
Artículos generados
en Revistas

1
Comunicaciones
en congresos
nacionales

4
Comunicaciones
en congresos
internacionales

Producción Científica

2
Artículos generados
en Revistas

2
Comunicaciones
en congresos
nacionales

10
Comunicaciones
en congresos
internacionales

pero solo estas, sufren unos tipos de interés entre 50 y 70 puntos básicos superiores que otras empresas comparables.

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 avance en la investigación durante 2014 puede calificarse de muy positivo. En lo que respecta a la distribución internacional en el mercado minorista de la UE e Iberoamérica, se ha elaborado un libro con planteamientos científicos en los que se considera al usuario final no solo como “consumidor” o parte jurídica y económicamente menos experimentada, sino también como “cliente” de la empresa minorista en el proceso de comercialización internacional de bienes y servicios. Con relación a la distribución internacional en el mercado mayorista, a través de la publicación de un artículo doctrinal en una revista con sello de excelencia FECYT, y de una nota jurisprudencial y de una recensión, se ha realizado un análisis científico sobre el acuerdo marco de distribución internacional, en el que se pueden diseñar el régimen normativo de las futuras operaciones de compraventa entre proveedor y distribuidor. Por último, en relación con la distribución en el mercado financiero, a través de un artículo doctrinal y de una nota de jurisprudencia, se ha abordado el problema de las órdenes de pago transfronterizo, por el impacto que ello puede tener en la eventual comercialización de productos financieros.

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 de este trabajo es analizar cuáles son los determinantes de la eficiencia de los centros de educación primaria en España desde una perspectiva comparada con otros países de la Unión Europea. Para ello se analizan la Encuesta General de Diagnóstico (EGD) 2009 del Ministerio de Educación y la base de datos TIMSS-PIRLS 2011.

El análisis con la EGD 2009 evidencia que, en media, los colegios españoles pueden mejorar en un 12% sus resultados dados sus *inputs* disponibles. Para mejorar el nivel de eficiencia se debería apoyar a los alumnos con mayor riesgo de repetición a edades tempranas, fomentar la lectura diaria extracurricular, pro-

Producción Científica

5
Artículos generados
en Revistas

1
Comunicaciones
en congresos
nacionales

1
Comunicaciones
en congresos
internacionales

mover técnicas de enseñanza en el aula que impliquen más trabajo individual por parte de los alumnos y menos tiempo de exposición por parte de los profesores y en buscar mayor compromiso de los padres en la educación de sus hijos. Por otro lado, cuando se comparan dos grupos dentro de un mismo centro de primaria en un 35,5% (13,5%) de colegios el profesor y sus métodos docentes explican entre cinco y diez puntos (más de diez puntos) de eficiencia. Es por ello que deberían realizarse evaluaciones sistemáticas de los centros a nivel de grupo y profesor a cargo, para controlar la eficiencia y la equidad del sistema.

En cuanto a la base de datos TIMSS-PIRLS 2011 se ha realizado una comparación del desempeño a nivel de escuela para los 16 países europeos que cuentan con información mediante la metodología de metafronteras. Los resultados iniciales sitúan a España como el cuarto país más ineficiente. Una vez consideradas variables de entorno escolar y variables culturales relacionadas con los aspectos no cognitivos del alumnado, España ocuparía el último lugar. Este análisis permite concluir que la evaluación del sistema educativo es una necesidad urgente para aprovechar los recursos invertidos.

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.

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. 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.

Los primeros trabajos de este proyecto se han presentado en varios congresos internacionales (Asociación Española de Historia Económica y Congreso Latinoamericano de Historia Económica) además de la presentación de un póster del proyecto.

Producción Científica

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

Producción Científica

- 3 Comunicaciones en congresos internacionales

XIII CONCURSO NACIONAL

DE 7 DE NOVIEMBRE DE 2014 A 7 DE NOVIEMBRE DE 2016

1. ECONOMÍA INTERNACIONAL

Análisis del mercado de CDS: riesgo, contagio y valoración

Investigadora Principal: Laura Ballester Miquel

Centro de Investigación: Universidad de Valencia.



La actual crisis financiera global, y de la zona euro en particular, ha supuesto que los temas referidos al funcionamiento, funciones y relaciones entre los mercados financieros estén más vigentes que nunca. La vulnerabilidad de las entidades financieras es todavía hoy un hecho de suma importancia, en gran parte debido a la gran cantidad de deuda soberana que tienen en su propiedad. En consecuencia, se ha intensificado

la preocupación sobre la solvencia y riesgo de crédito tanto de los sistemas bancarios como de la deuda soberana.

En este contexto, analizar y cuantificar los canales de transmisión del riesgo de crédito y su volatilidad en las entidades financieras y los estados soberanos, así como su relación con otras variables clave en los mercados financieros y la medición y valoración de dicho riesgo constituyen temas clave de análisis desde la perspectiva académica, profesional e institucional.

Más concretamente, tomando como eje principal el mercado de CDS (Credit Default Swaps), considerado como una buena aproximación del riesgo de crédito, en este proyecto se persiguen cuatro objetivos diferenciados aunque altamente relacionados. En primer lugar se analizará la transmisión del riesgo de crédito en el sector bancario europeo, considerando un amplio periodo muestral que abarque las recientes crisis *subprime* y de deuda soberana europea. En segundo lugar, se estudiarán las relaciones de causalidad a medio plazo entre los CDS soberanos, el tipo de cambio y los índices bursátiles en la zona euro. En tercer lugar, se analizará el contagio e impacto de los anuncios de cambio de *rating* en los CDS soberanos de países emergentes. Y en cuarto y último lugar, se pretende analizar el riesgo de contraparte mediante la valoración con BCVA (Bilateral credit value adjustment) y FVA (Funding value adjustment).

Innovación tecnológica en países en desarrollo: análisis teórico y evidencia empírica de África Subsahariana

Investigador Principal: Pedro Mendi Güemes

Centro de Investigación: Universidad de Navarra. Pamplona.

La innovación tecnológica constituye una opción prometedora para ayudar a numerosas personas en países menos desarrollados a salir de la pobreza. El presente proyecto analiza



cuatro cuestiones básicas. En primer lugar, cuáles son las características de las empresas que introducen nuevos productos y/o procesos en países menos desarrollados. En segundo lugar, de qué forma realizan estas empresas sus innovaciones. En tercer lugar, cuáles son las consecuencias de la innovación tecnológica. Finalmente, en cuarto lugar, cuáles son los principales obstáculos a la innovación a los que se enfrentan estas empresas.

El estudio de estas cuestiones arrojará luz que permita un más adecuado diseño tanto de políticas públicas como de estrategias empresariales. En el marco de este proyecto se prevé el desarrollo de modelos teóricos, basados en la evidencia empírica disponible, que incorporen circunstancias propias de estos países, como pueden ser una relativamente baja capacidad de absorción de tecnología más avanzada, factores institucionales que debilitan la protección a los derechos de propiedad intelectual, o la presión competitiva ejercida por empresas del sector informal, que en muchas ocasiones supera en términos de empleo al sector formal de la economía.

El ámbito geográfico principal del presente proyecto son los países del África Subsahariana. Esta región se ha considerado tradicionalmente, por sus factores culturales e institucionales, como de baja capacidad de absorción tecnológica, lo que ha dificultado la innovación local y la transferencia de tecnología proveniente de países avanzados. Sin embargo, el reciente desarrollo del sistema de pagos a través de teléfonos móviles en Kenia, M-Pesa, constituye un ejemplo significativo de innovaciones autóctonas. Esta innovación responde a las necesidades locales de la población y su desarrollo trae consigo enormes ganancias de eficiencia, así como la inclusión desde el punto de vista financiero de una parte de la población que anteriormente quedaba fuera del sistema bancario. El objetivo último de proyecto es precisamente el diseño de políticas que faciliten el desarrollo de innovaciones como M-Pesa, que tengan un impacto real en la vida de millones de personas.

2. ECONOMÍA PÚBLICA

Envejecimiento y sistema sanitario y social. El gasto público y sus efectos en igualdad, dependencia y aseguramiento en España

Investigador Principal: Manuel García Goñi

Centro de Investigación: Universidad Complutense. Madrid.



El envejecimiento de la sociedad constituye uno de los más importantes retos a los que se enfrentan los países desarrollados. España no es una excepción. Diversas proyecciones de población muestran cómo a partir de 2017 el número de defunciones podría superar por primera vez al de nacimientos, y por tanto, España comenzaría a perder población, especialmente de ciudadanos de entre 20 y 49 años, y de niños menores de 10 años.

Mientras, se espera un significativo incremento de la población mayor de 64 años.

Las consecuencias del envejecimiento son múltiples y de diversa índole, como por ejemplo económicas, sociales, o culturales, y en muchas ocasiones, están interrelacionadas. En este proyecto de investigación nos vamos a centrar en sus vertientes

relacionadas con el gasto público sanitario y en protección social, y con la posible exclusión social y pobreza en la vejez relacionada con la salud.

Existe una correlación positiva entre envejecimiento e incidencia de enfermedades crónicas, y una elevada concentración del gasto sanitario en los enfermos crónicos envejecidos. Esto hace que uno de los grandes desafíos de la economía pública sea la transición del sistema sanitario público de un modelo centrado en la atención de agudos hacia uno que pone el énfasis en la atención de los crónicos. Analizar esta transición es uno de los principales objetivos de esta investigación. Además, nos ocuparemos de los cambios que deberían producirse en el sistema de protección social debido al crecimiento de la población anciana. Más concretamente, nos centraremos en la aparición de nuevas necesidades o demandas relacionadas con los cuidados de larga duración y su prestación ya sea por cuidadores formales o informales. Por otro lado, crece también la preocupación por el aumento del riesgo de exclusión social y pobreza en la vejez, especialmente el que puede ocasionar el hecho de sufrir enfermedades que requieran dichos cuidados, a pesar de que ya se han producido acciones como la aprobación de la Ley de Dependencia. Otro reto importante consiste en el desarrollo de un mercado de aseguramiento de cuidados de larga duración que no puede surgir de manera espontánea debido a diversos problemas de información asimétrica y racionalidad limitada. En este proyecto cuantificaremos dichos problemas tanto de la oferta como de la demanda, y propondremos recomendaciones de elaboración de políticas públicas que permitan que la creación y financiación de dicho mercado sea una realidad en España, y para contribuir de manera sostenible a una integración eficiente de los sistemas sanitario y social.

Incentivos y participación en programas de trasplante cruzado de riñón

Investigador Principal: Carmelo Rodríguez Álvarez

Centro de Investigación: Universidad Complutense. Madrid.



El tratamiento más adecuado para la *enfermedad renal en fase terminal* (ESRD, en su acrónimo inglés) es el trasplante de riñón. Los riñones disponibles para ser implantados en pacientes de ESRD pueden ser obtenidos a través del proceso convencional tras el fallecimiento de un donante (con listas de espera) o a través de donantes vivos (normalmente familiares del paciente). Desafortunadamente, un riñón de un donante

vivo potencial puede ser no compatible con el paciente e implicaría el inmediato rechazo del órgano implantado por el receptor.

Para el caso de los pacientes a la espera de trasplante renal, en los últimos años se ha abierto una nueva posibilidad. Es posible que dos donantes vivos incompatibles con sus respectivos pacientes sí sean compatibles con el paciente de la otra pareja y un intercambio de donantes entre las parejas resultaría en la realización de dos trasplantes. Esta práctica de intercambio de riñones entre parejas de donantes-pacientes incompatibles se conoce como Trasplante Renal Vivo Cruzado (Kidney Paired Donation) y ha permitido un significativo incremento en el número de trasplantes en los últimos años tras la implementación de programas locales y nacionales en EE.UU. y en países como Holanda, Corea del Sur, Reino Unido, o recientemente en España.

Los programas de Trasplante Renal Vivo Cruzado funcionan como mecanismos de asignación donde un Coordinador Central elabora un registro que recaba los da-

tos médicos de las parejas de donantes-pacientes incompatibles dispuestas a realizar intercambios y periódicamente busca intercambios compatibles entre diferentes parejas. Hasta ahora las cuestiones relativas a una perfecta adecuación entre donantes y receptores han ocupado un papel subsidiario a la de encontrar el máximo número de intercambios. A pesar del éxito de la práctica del Trasplante Cruzado de Riñón, esta no ha alcanzado su máximo potencial. El mayor problema se encuentra en que la participación en estos programas es relativamente baja. La razón principal para el lento despegue de la participación es la reticencia de los pacientes a participar en los programas ya que podrían obtener un mejor órgano que manteniéndose en la lista de espera convencional de riñón.

El objetivo de este proyecto es introducir los componentes de calidad y preferencias de los pacientes en el diseño de programas públicos de asignación de trasplante cruzado. Teniendo en cuenta la evidencia médica más reciente de que diferentes órganos compatibles generan diferentes resultados y que la edad y el estado general de salud son los principales responsables de estas diferencias, analizaremos el diseño óptimo de programas de asignación que tengan en cuenta los incentivos a participar de los pacientes, asumiendo que estos preferirían obtener órganos que eleven lo más posible su esperanza de vida, y por lo tanto todos preferirán recibir órganos de donantes más jóvenes. Bajo este nuevo supuesto analizaremos las posibles ganancias de eficiencia generadas por la mayor participación en los programas. Estudiaremos, asimismo, los efectos que tiene sobre la tasa de trasplantes de la incorporación de parejas con donante compatible al registro de potenciales intercambios, y que permitiría incrementar significativamente las posibilidades de encontrar parejas compatibles.

3. ECONOMÍA LABORAL

La política de empleo y salarios públicos: una comparación europea

Investigador Principal: Pedro Gomes

Centro de Investigación: Universidad Carlos III de Madrid.



El objetivo de este proyecto es comparar la política de empleo y salarios en el sector público de varios países europeos. Las políticas públicas de empleo son heterogéneas en el número de trabajadores y su educación. El sector público contrata predominantemente trabajadores cualificados. En España, por ejemplo, el Gobierno emplea al 39 por ciento de los graduados de la universidad, pero solo el 14 por ciento de trabajadores con cualificaciones inferiores. La política salarial también es heterogénea. Los investigadores estiman que la prima salarial del sector público, aunque positiva, en promedio, se diferencia entre los grupos de educación. A los individuos menos cualificados se les paga una prima alta, mientras que los individuos más cualificados reciben una prima más baja o negativa.

La frágil relación entre los salarios entre el sector público y privado crea distorsiones en el mercado de trabajo que afecta a los trabajadores de manera diferente. Salarios más altos en el sector público crean colas para los puestos de trabajo, mientras que los salarios más bajos generan problemas de reclutamiento. También altera los

incentivos del Gobierno sobre qué tipo de trabajadores contratar. Una prima muy alta para algunos trabajadores reduce su demanda y aumenta la tasa de desempleo.

Mi objetivo es evaluar las distorsiones en los diferentes países europeos y los beneficios de políticas alternativas. Primero, voy a utilizar los datos micro de varias encuestas europeas, disponibles para 2002, 2006 y 2010, y para el año 2014. Esto permitirá describir la evolución del empleo en el sector público y la prima salarial del antes, durante y después de la crisis, para los diferentes tipos de trabajadores. Segundo, voy a construir un modelo macro cuantitativo con fricciones en el mercado de trabajo, para evaluar el impacto en el desempleo y en los gastos públicos de las distintas políticas.

Decisiones de fecundidad y mercado de trabajo

Investigadora Principal: Virginia Sánchez Marcos

Centro de Investigación: Universidad de Cantabria. Santander.



El objetivo de este trabajo es arrojar luz sobre los determinantes de la baja tasa de fecundidad en España en comparación con otros países de nuestro entorno. En particular queremos explorar la importancia de algunos aspectos institucionales tales como la preponderancia de los contratos temporales o la falta de flexibilidad en la organización de la jornada laboral para entender dicha baja tasa de fecundidad.

En primer lugar, llevaremos a cabo un análisis empírico de la relación entre el tipo de contrato laboral y las decisiones de fecundidad utilizando la Muestra Continua de Vidas Laborales. Esta muestra proporciona información muy detallada sobre el historial laboral de los individuos y sobre algunas características del tipo de relación laboral que han mantenido. La evidencia empírica servirá para motivar de forma más específica el análisis posterior, pero además proporcionará la información necesaria para la calibración del modelo cuantitativo que se utilizará para el análisis.

En segundo lugar, desarrollaremos un modelo dinámico cuantitativo de las decisiones de fecundidad y de oferta de trabajo femenina, así como de las decisiones de contratación y promoción de las empresas. El objetivo es incorporar en el modelo algunas peculiaridades institucionales de la economía española que son causas potenciales de la baja tasa de fecundidad en España.

Finalmente, procederemos a la evaluación del impacto de políticas destinadas a promover la fecundidad, así como de cambios en las instituciones del mercado de trabajo sobre la fecundidad, la tasa de empleo femenina y el diferencial salarial entre hombres y mujeres. Del análisis desarrollado en esta fase final del proyecto esperamos poder obtener recomendaciones de política.

4. ECONOMÍA INDUSTRIAL Y REGULACIÓN

¿Cómo debería ser el gobierno corporativo y la información contable para facilitar el acceso de la empresa a fuentes de financiación?

Investigador Principal: Juan Manuel García Lara

Centro de Investigación: Universidad Carlos III de Madrid.

En el contexto actual de crisis, el acceso empresarial a fuentes de financiación es crucial



para que puedan acometerse inversiones que logren reactivar el sistema económico y generar empleo. Para ello, el gobierno corporativo de la empresa, junto con la información contenida en los estados financieros, deben generar la confianza suficiente de los proveedores de financiación, y que así los fondos fluyan hacia el sector empresarial.

A tal objeto, se han introducido cambios en la regulación contable y de gobierno corporativo. Por el lado del gobierno corporativo, se han diseñado diversas regulaciones que dan indicaciones precisas sobre la composición de los consejos de administración, incluyendo características concretas de los consejeros. Por otro lado, los organismos internacionales emisores de normativa contable (FASB e IASB) han elaborado un nuevo marco conceptual para la preparación de estados financieros en el que la prudencia se ha sustituido por conceptos como el “valor razonable”.

Dado este contexto, los objetivos del proyecto se estructuran en torno a tres grandes preguntas de investigación, que ayudarán a aportar evidencia sobre la idoneidad de los cambios regulatorios implementados: 1) Valor razonable vs conservadurismo contable: efectos sobre inversión y financiación. En particular, el *shock* externo introducido por los “credit default swaps” corporativos nos permitirá analizar si las empresas deben usar una contabilidad más conservadora para acceder a financiación a través de deuda. 2) Composición del consejo de administración: analizaremos los efectos de cuotas de género obligatorias (en vigor en Noruega desde 2008), y las características deseables de los consejeros para facilitar el papel de supervisión del consejo; y 3) estudiaremos el papel de los inversores extranjeros para supervisar al consejero delegado y para mejorar el funcionamiento de sus empresas participadas. En particular, estudiaremos las particularidades de Japón y de los países del sur de Europa.

5. DISTRIBUCIÓN COMERCIAL

Marketing multicanal: hacia una gestión integrada y rentable de las relaciones con los clientes

Investigador Principal: Francisco Javier Sesé Oliván
Centro de Investigación: Universidad de Zaragoza.



A lo largo de los últimos años hemos asistido a una revolución tecnológica que ha dado como resultado una proliferación de nuevos canales de distribución. Sin duda, este contexto multicanal ha cambiado la manera en que los clientes y las empresas interactúan y se relacionan, ofreciendo una oportunidad única a las organizaciones para fortalecer las relaciones con sus clientes y alcanzar una ventaja competitiva. Sin embargo,

este nuevo contexto multicanal da lugar a un mayor número de interacciones y de mayor complejidad, obligando a las organizaciones a desarrollar una adecuada estrategia de *marketing* multicanal. Por consiguiente, uno de los retos más significativos para las organizaciones empresariales en la actualidad consiste en gestionar las relaciones con sus clientes de manera integrada y rentable en todos y cada uno de los canales de distribución en los que la empresa está presente. El objetivo del presente proyecto consiste

en ofrecer una mejor comprensión del comportamiento de los clientes en un contexto multicanal. Más concretamente, el proyecto tratará de identificar: (1) los *antecedentes* que explican el comportamiento de los clientes ante los canales de distribución; (2) las *consecuencias* en términos de rentabilidad (valor del cliente) de elegir una mezcla de canales para efectuar transacciones e interactuar con la empresa; (3) las semejanzas y diferencias en los antecedentes y consecuencias para *distintos tipos de interacciones* (transaccionales y no transaccionales); y (4) el papel de la *heterogeneidad* de los clientes en su comportamiento multicanal. Este conocimiento debe permitir mejorar la capacidad de las empresas para gestionar las relaciones con los clientes de manera más eficaz y rentable, y a la vez fomentar el bienestar de los consumidores, al permitirles usar los canales de manera más conveniente para efectuar los intercambios comerciales.

6. ECONOMÍA DE LA EDUCACIÓN

Titularidad, autonomía y repetición de curso: identificación de políticas eficaces en la mejora de la calidad educativa

Investigador Principal: Álvaro Borja Choi de Mendizábal

Centro de Investigación: Universidad de Barcelona.



El objetivo general del presente proyecto consiste en el análisis de la eficacia de factores que inciden potencialmente sobre la calidad de la educación en los niveles obligatorios y postobligatorios no universitarios en España, tomando como definición de calidad educativa la capacidad del sistema educativo para transmitir conocimientos, habilidades y competencias a los alumnos, al objeto de identificar políticas

e intervenciones educativas exitosas. Ello resulta especialmente pertinente en un contexto en el que se combinan elevadas tasas de fracaso escolar y de abandono escolar prematuro, con los resultados mediocres de los alumnos españoles en las diversas evaluaciones internacionales, como PIRLS (*Progress in International Reading Literacy Study*), TIMSS (*Trends in International Mathematics and Science Study*) o PISA (*Programme for International Student Assessment*).

El objetivo general se concreta en dos objetivos específicos: en primer lugar, el análisis y evaluación de los efectos de las prácticas de repetición (en los centros) sobre el proceso y los resultados educativos; en segundo lugar, el análisis y evaluación de los efectos de la gestión (autonomía, titularidad) sobre la eficacia de los centros. La elección de las dos políticas seleccionadas, repetición de curso y prácticas de gestión (titularidad y autonomía de centro) no es casual, ya que resultan centrales en el debate educativo español.

En el primero de los casos (repetición de curso), España se sitúa entre los países de la OCDE que hace un uso más intenso de dicha política: aproximadamente el 40% de los alumnos españoles ha repetido al menos un curso antes de los 16 años de edad. La repetición en España parece utilizarse pues, por lo general, de forma masiva e inercial a alumnos de perfiles muy diversos. Conviene identificar por tanto las causas de la repetición de curso, así como su impacto real –a nivel agregado y por subgrupos– sobre el rendimiento académico, a efectos de poder abrir el debate acerca de la conveniencia

de la sustitución o no de la repetición por políticas alternativas. La información proporcionada por el Programa PISA de la OCDE sugiere que existen desigualdades en la aplicación de la repetición escolar no solamente a nivel internacional, sino también a nivel autonómico e incluso entre centros similares dentro de una misma comunidad autónoma. A su vez, la evidencia empírica para otros países tiende a identificar la repetición como un instrumento ineficaz de política educativa. Para el caso español, sin embargo, dicha evidencia resulta escasa, principalmente por la falta de datos que permitan afrontar los problemas de doble causalidad y endogeneidad que afectan al análisis del impacto de la repetición de curso. En nuestro análisis se exploran estrategias metodológicas dirigidas a la superación de las dificultades mencionadas.

En el segundo de los casos (factores de gestión escolar), el debate acerca del papel de la autonomía de centro (tanto en los centros públicos como en los concertados) y de la relación entre la titularidad y el rendimiento académico, siguen abiertos. Los estudios existentes acerca de los efectos de modificaciones en los grados de autonomía escolar en sus varias vertientes (recursos, organización del personal, contratación, etc.) distan de ser definitivos. Paralelamente, la conveniencia de modificar o no el sistema de concertos ha sido objeto de controversia a lo largo de los últimos años. En relación con el impacto de la titularidad (pública/ privada) de las escuelas, nuestro estudio se realizará en el marco de un modelo teórico amplio en el que se toma en consideración el carácter de entidades de producción conjunta de las instituciones educativas, entidades donde se fomenta la adquisición de conocimientos, competencias y destrezas de naturaleza diversa producidos de manera simultánea en el tiempo.

La variedad de objetivos planteados obliga, por consiguiente, a la combinación de diversas técnicas metodológicas (tanto paramétricas como no paramétricas), que se aplican a las bases de microdatos nacionales e internacionales más relevantes y recientes, como TIMSS, PIRLS y, principalmente, PISA. El estudio debe concluir, por tanto, con la identificación de efectos causales de las políticas evaluadas a efectos de poder plantear recomendaciones prácticas de política educativa.

Los efectos de las condiciones económicas sectoriales en las decisiones educativas de los estudiantes

Investigadora Principal: Jennifer Graves

Centro de Investigación: Universidad Autónoma de Madrid.



El objetivo de este proyecto es estimar el efecto que tienen las condiciones económicas de los distintos sectores de actividad en cada país en la elección de estudios universitarios por parte de los estudiantes.

Nuestro proyecto se centra, fundamentalmente, en analizar este aspecto porque creemos que esta cuestión tiene valiosas implicaciones de política económica. Las medidas que podrían tener mayor impacto en acercar la formación académica a la requerida por el mercado de trabajo pueden ser implementadas de forma más eficiente en los estadios previos a que se produzca la especialización del trabajador, y no una vez que este ya ha gastado recursos en dicha formación. Conocer estos efectos tiene una importancia crucial para que la sociedad consiga acercar la formación de los trabajadores a la demandas de trabajo, y para que los estudiantes, a su vez, puedan encontrar puestos

de trabajo acordes con su formación, lo que supondría una reducción del desempleo y una mayor eficiencia en el uso de recursos educativos.

Para conseguir estos objetivos usamos datos del PIAAC de 2012, que contiene información detallada sobre educación y trabajo de la población de los países de la OECD, y los combinamos con variables económicas por país. Además de hacer estimaciones por separado, como tenemos datos de varios países, podemos hacer comparaciones entre ellos para conocer mejor los factores que pueden influir en esta relación. Finalmente, una contribución adicional del proyecto será estimar los retornos que para los estudiantes tendría incorporar información precisa sobre la situación de cada sector de actividad en sus decisiones educativas y qué diferencias existen entre países. Esta contribución adicional permitirá conocer las potenciales implicaciones macroeconómicas discutidas con anterioridad en cuanto a los niveles agregados de desempleo, la velocidad de transmisión de los cambios estructurales y el crecimiento económico a largo plazo.

7. HISTORIA ECONÓMICA

Desigualdad y conflicto: estudios históricos sobre el impacto de las instituciones en el desarrollo económico

Investigador Principal: Jordi Domènech Feliu

Centro de Investigación: Universidad Carlos III de Madrid.



El punto de partida es la concepción comúnmente adoptada recientemente de que la desigualdad agraria habría llevado a instituciones “extractivas”, usando el lenguaje de Daron Acemoglu y James Robinson (2012) en *¿Por qué fracasan los países?*, o a órdenes sociales con acceso limitado en la conceptualización de North, Wallis y Weingast, que habrían situado a los países afectados en una senda de autoritarismo, bajos niveles educativos, desprotección de los derechos de propiedad y corrupción, y general atraso económico. En estos contextos, solo el florecimiento de una clase comercial o la amenaza revolucionaria puede llevar a la modernización política y económica.

Este proyecto reúne a varios especialistas en historia económica y política para explorar el legado de la desigualdad agraria sobre las instituciones, el conflicto y el desarrollo en el largo plazo, estudiando los casos históricos como España, Italia, Dinamarca, Francia y Argentina en los siglos XIX y XX. El propósito del proyecto es dar una visión históricamente fundamentada de la relación entre desigualdad, conflicto y redistribución y sus efectos sobre el desarrollo a largo plazo que no descansa en transiciones excesivamente simplificadas desde instituciones “extractivas” a “inclusivas” y democráticas o desde órdenes sociales de acceso limitado a órdenes abiertos. En particular, incidimos en tres factores que creemos fundamentales. Primero, la existencia de múltiples equilibrios posibles entre desigualdad, conflicto y desarrollo en base a otras variables importantes como cambios en la distribución de derechos de propiedad, el cambio estructural, la integración de mercados, la comercialización y la globalización

o el cambio técnico. Segundo, la literatura política resalta las dificultades de organizar colectivamente a las capas más pobres de la sociedad y cómo las estrategias de élites políticas y económicas pueden tener efectos movilizadores o desmovilizadores sobre la población agraria que podrían extender el conflicto a dominios no afectados por excesiva desigualdad, algo que sería especialmente relevante en los procesos de transición política. Tercero, existe un continuo de experiencias de autoritarismo y órdenes sociales con acceso limitado: desde confiscatorios hasta aquellos que preservan la distribución existente de derechos de propiedad. Además, movimientos democratizantes del siglo XIX exacerbaban en algunos casos la desigualdad y la concentración de la propiedad o, en otros, confiscaron y redistribuyeron a gran escala. Gobiernos autoritarios o de acceso limitado no necesariamente son incompatibles con el desarrollo de una sociedad civil autónoma y existen de nuevo múltiples equilibrios posibles entre autoritarismo y desarrollo. La amenaza a los derechos de propiedad máxima en cierto tipo de gobiernos autoritarios y en democracias “populares” con nulas restricciones al poder ejecutivo, pero hay además mucha fluidez y casos intermedios.

La globalización anglo-asiática en la época moderna, 1615-1830

Investigadora Principal: Pilar Nogués Marco

Centro de Investigación: Universidad Carlos III de Madrid.



El fenómeno globalizador de las economías actuales ha contribuido al crecimiento económico y a la reducción de la pobreza. Pero la globalización no es un fenómeno nuevo. De hecho, los economistas clásicos ya destacaron los beneficios que la integración de mercados genera en el crecimiento económico a largo plazo.

Mi investigación se centra en analizar la globalización intercontinental en la época moderna (1615-1830), concretamente la integración entre el mercado europeo (Londres) y los mercados asiáticos (India, China e Indonesia).

La contribución de la investigación es doble: en primer lugar me centraré en el “qué”; es decir, ¿hubo integración en el mercado anglo-asiático? Para responder a esta pregunta calcularé los volúmenes de comercio y elaboraré series largas de precios en origen y destino para los principales bienes transados entre Londres y Asia por la *East India Company* (EIC), compañía que ostentó el monopolio del comercio anglo-asiático en la época moderna. La evolución de los diferenciales de precios nos dirán si los mercados se integraron en el largo plazo. En segundo lugar, la investigación pretende llegar hasta “los porqués”. Me propongo analizar el peso relativo de las barreras al comercio: cambios en los costes de transporte (fletes y seguros) y de información (tiempos de los viajes entre Europa y Asia), aranceles y prohibiciones al comercio y márgenes de ganancia para las compañías europeas privilegiadas que comerciaban entre Europa y Asia. Los “porqués” que explican el nivel de (des)integración entre los mercados inglés y asiático nos indicarán qué barreras limitaron el comercio intercontinental en la época moderna y, esperablemente, nos ayudarán a comprender qué políticas se deben adoptar para fomentar el comercio internacional y, por tanto, contribuir al crecimiento económico.

Depósito legal

M-21950-2015

Diseño y maquetación

Omnívoros. Brand Design
& Business Communication

Fotógrafos

Alejandro Amador
Antonio Marcos

Fotomecánica

Gamacolor S.G.I.

Imprime

Impresos Izquierdo S.A.

Calle Vitruvio, 5
28006 Madrid
España

www.fundacionareces.es
www.fundacionareces.tv

