



MEMORIA CIENTÍFICA

2015

Índice

1 > Investigación en Ciencias de la Vida y de la Materia > PÁG. 80

XVI Concurso Nacional > PÁG. 82

1. Reprogramación celular y terapia regenerativa
2. Modelos biomiméticos y sus aplicaciones en medicina
3. Enfermedades raras
4. Epigenoma
5. Cambio climático
6. Ciencias del mar

XVII Concurso Nacional > PÁG. 114

1. Enfermedades raras
2. Energía renovable: materiales y procesos
3. Exosomas: la comunicación intercelular como arma terapéutica
4. Interactoma: implicaciones patológicas
5. Materiales superconductores de alta temperatura
6. Metabolismo y cáncer
7. Seguridad alimentaria y biotecnología

2 > Investigación en Ciencias Sociales > PÁG. 140

XII Concurso Nacional > PÁG. 142

1. Economía internacional
2. Economía pública
3. Economía industrial y regulación
4. Distribución comercial
5. Economía de la educación
6. Historia económica

XIII Concurso Nacional > PÁG. 149

1. Economía internacional
2. Economía pública
3. Economía laboral
4. Economía industrial y regulación
5. Distribución comercial
6. Economía de la educación
7. Historia económica

XIV Concurso Nacional > PÁG. 156

1. Economía internacional
2. Economía pública
3. Economía industrial y regulación
4. Distribución comercial
5. Economía de la educación
6. Historia económica



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 traslacional clínica. Entre estos últimos destaca el de las “Enfermedades raras” que, aunque denominadas así por su escasa prevalencia, tienen 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 cualquiera 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.



La seguridad alimentaria es un problema que preocupa profundamente a nuestra sociedad.

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.

La seguridad alimentaria es un problema que preocupa profundamente a nuestra sociedad, pues a pesar de los controles exhaustivos que se llevan a cabo de forma consuetudinaria, a menudo aparece brotes inesperados de toxicidad alimentaria que alarman a la sociedad y provocan graves problemas económicos. Estos problemas son especialmente relevantes en España, dado que nuestro país posee una de las industrias alimentarias más importantes de Europa. Por esta razón, la Fundación Ramón Areces tiene interés en el desarrollo de métodos que permitan la rápida identificación de los problemas, así como su solución inmediata. En este sentido, la biotecnología ha revolucionado esta materia al permitir la detección precoz de agentes contaminantes, incluso antes de que alcancen concentraciones tóxicas. Por ello, la Fundación Ramón Areces ha incluido en esta convocatoria el tema: “Seguridad alimentaria y biotecnología”, al que han concurrido proyectos sobre alergia alimentaria, diseño de biosensores, eliminación de contaminantes, etc.

En los temas dedicados a las Ciencias de la Materia destacan aquellos directamente relacionados con el desarrollo sostenible, tales como “Energía renovable: materiales y procesos” o “Materiales superconductores de alta temperatura”. Ambas materias están relacionadas entre sí pues la primera trata de buscar métodos para la obtención de energía no contaminante y la segunda la utilización eficiente de la misma.

XVI CONCURSO NACIONAL

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

1. REPROGRAMACIÓN CELULAR Y TERAPIA REGENERATIVA

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

Investigadora Principal: Berta Alsina Español

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



Las células ciliadas son las células mecanorreceptoras encargadas de recibir y transmitir los estímulos acústicos. Uno de los déficits sensoriales más prevalentes en la población industrializada es la pérdida de audición progresiva debido a agresiones acústicas o ciertos fármacos, y a la imposibilidad de regenerar las células ciliadas en mamíferos. En este proyecto hemos abordado el papel del ácido retinoico en la regeneración del oído interno y la línea lateral en el vertebrado pez cebra para una futura terapia en mamíferos. Mediante experimentos

de pérdida de función se ha bloqueado la síntesis del ácido retinoico, así como la actividad del receptor RAR y se ha podido demostrar que el ácido retinoico es fundamental para la regeneración. En condiciones de daño en las células ciliadas, las células de soporte pueden generar nuevas células ciliadas por inducción de la proliferación y/o por transdiferenciación. Hemos comprobado que en el oído y línea lateral la señalización por ácido retinoico es fundamental para la proliferación de las células de soporte. Se han realizado vídeos y experimentos de linaje celular, mientras no se ha observado transdiferenciación de células de soporte a células ciliadas. Finalmente, nuestros trabajos demuestran que la vía del ácido retinoico induce la regeneración mediante la regulación de los genes *p27^{kip}* y *sox2*. Ambos genes son fundamentales para mantener las células en estado de progenitor. Así pues, hemos demostrado por primera vez que la vía de señalización del ácido retinoico, relevante en la regeneración del corazón, extremidades y axones, también juega un papel fundamental en la regeneración de células ciliadas de pez cebra y que este mecanismo está mediado por genes *p27^{kip}* y *sox2*. Actualmente, en colaboración con Tatjana Piotrowski del Stowers Institute of Medical Research, se está analizando la interacción de esta vía con otras vías de señalización (Wnt y Notch).



Terapia celular para el síndrome de West

Investigador Principal: Manuel Álvarez Dolado

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



El Síndrome de West (SW) es la encefalopatía epiléptica infantil más común, aunque por su frecuencia se incluye entre las enfermedades raras (1:6.000). Fue descrito por primera vez por el doctor. W.J. West, un neurólogo del siglo XIX que relató los síntomas que padecía su propio hijo. Se detecta a los 3-6 meses de edad y suele afectar principalmente a varones. Se caracteriza por crisis recurrentes denominadas espasmos, consistentes en contracciones súbitas de las extremidades, tronco, y nódulos del cuello. Normalmente se presentan agrupados en ráfagas de 20-100 espasmos, que van haciéndose cada vez más frecuentes según avanza

Producción Científica

2

Artículos generados
en Revistas

1

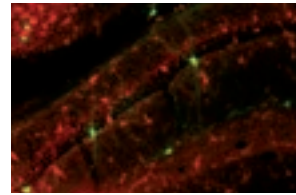
Comunicaciones
en congresos nacionales

7

Comunicaciones
en congresos internacionales

la edad. Los niños presentan, además, retraso psicomotor progresivo y un EEG típico denominado hirsarritmia.

Sus causas pueden ser múltiples, pero una de las más frecuentes es la mutación del gen *ARX*, localizado en el cromosoma X, y que codifica para un factor de transcripción homeobox fundamental para la generación, migración y desarrollo de las interneuronas GABAérgicas del estriado, corteza cerebral y el hipocampo. Dichas interneuronas constituyen el principal sistema inhibitorio del cerebro y van a ser responsables de modular el correcto nivel de actividad del mismo. Se sabe que los modelos animales con mutaciones en *ARX* presentan una fuerte reducción en el número de algunos tipos de estas interneuronas, lo que conduce a una falta de inhibición adecuada y, en consecuencia, a una hiperactividad incontrolada que tiene reflejo en los espasmos y crisis epilépticas que padecen estos modelos, así como los niños con SW.



Por desgracia, los niños con SW no son fáciles de tratar con anticonvulsivantes tradicionales. Además de los efectos secundarios que suelen presentar estos fármacos en niños, existe un alto porcentaje (>50%) de pacientes refractarios al tratamiento con fármacos, por lo que necesitan urgentemente que se desarrolle una alternativa terapéutica. La Terapia Celular podría ser la respuesta, ya que podemos reemplazar las interneuronas que han desaparecido con otras generadas a partir de células madre.

Nuestro grupo viene trabajando desde hace tiempo en un tipo de célula madre neural fetal derivada de la eminencia ganglionar media (MGE), una región del cerebro en desarrollo. Hemos demostrado que al ser trasplantadas se diferencian eficientemente hacia interneuronas GABAérgicas, tanto en el cerebro neonatal, como adulto. Estos progenitores neuronales son capaces de: migrar abarcando amplias zonas del cortex, estriado y el hipocampo; diferenciarse a interneuronas; ser funcionales electrofisiológicamente, mostrando características de interneuronas GABAérgicas maduras; integrarse plenamente en los circuitos existentes, modulando la actividad inhibitoria en las regiones donde se implantan; además, poseen una clara actividad anticonvulsivante ensayada por electroshock y son capaces de reducir los niveles de hiperactividad, así como la sensibilidad y la mortalidad a las crisis epilépticas que padece un modelo animal generado por ablación específica de interneuronas GABAérgicas.

Por todo ello, pensamos que el trasplante de progenitores derivados de la MGE puede ser útil para el tratamiento del SW, ya que podría recuperar su déficit en interneuronas, o bien introducir un mayor nivel de inhibición para frenar los espasmos epilépticos. El proyecto que ha tenido a bien financiar la Fundación Ramón Areces tiene como objetivo principal recopilar la información pre-clínica necesaria para verificar los posibles beneficios del trasplante de precursores GABAérgicos, en un modelo murino de SW que recapitula fielmente las alteraciones observadas en pacientes.

Los resultados obtenidos, tras realizar una serie de trasplantes, son prometedores. Se ha observado una clara mejoría en la actividad epileptiforme de los animales con SW, analizada mediante EEG. Es decir, logramos reducir el número y la frecuencia de los espasmos, además de mejorar muchas de las características del espectro de ondas de los animales mutantes cuando reciben el trasplante. Ello se correlaciona positivamente con una mejora significativa del nivel de ansiedad e hiperactividad que presentan los animales con SW al someterlos a las pruebas de campo abierto, laberinto elevado en cruz y caja de claro/oscuro. Ensayos de comportamiento clásicos en ratón que los mutantes para *ARX* no ejecutan con normalidad. También hemos comprobado que las células trasplantadas sobreviven en un alto porcentaje, migran normalmente, y logran reemplazar parcialmente la pérdida de interneuronas que padecen los animales mutantes. Actualmente, estamos analizando su nivel de integración y de modulación de la actividad cerebral. En su conjunto, estos resultados sugieren fuertemente que el trasplante de progenitores GABAérgicos es beneficioso al lograr remitir muchos de los síntomas y alteraciones del SW. Por lo que abren nuevos caminos a explorar para que en un futuro pueda llegar a convertirse en una alternativa terapéutica para el tratamiento del SW y otras encefalopatías epilépticas infantiles análogas.

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-CSIC. Santander.

Las células troncales embrionarias (ESC, de sus iniciales en inglés, *embryonic stem cells*) son células

Producción Científica

8
Artículos generados
en Revistas

1
Comunicaciones
en congresos nacionales

2
Comunicaciones
en congresos internacionales



pluripotentes con capacidad de autorrenovación que pueden ser mantenidas en cultivo durante un periodo indefinido y con potencial para diferenciarse en los tipos celulares de las 3 capas embrionarias y sus descendientes. Sin embargo, las líneas de cESC, que son derivadas de la capa embrionaria de embriones recién puestos, no dan lugar a la línea germinal debido a que, una vez en cultivo, en estas células se producen cambios tanto a nivel morfológico como molecular (Jean *et al.*, 2015), con el resultado de que las células germinales primordiales (PGCs), las precursoras de las células germinales, nunca aparecen en estos cultivos. Nosotros nos hemos planteado establecer colonias de pollos transgénicos GFP y utilizar los embriones GFP para derivar líneas de ESCs desde embriones recién puestos y desde embriones tempranos intrauterinos, recogidos ante de la puesta, con la idea de establecer ESCs capaces de generar PGCs. Este linaje nos ofrecería la posibilidad de estudiar el desarrollo de las PGC, y generar gametos *in vitro*. Además, estas líneas ESCs-GFP, podrían ser utilizadas para conseguir linajes celulares de interés, como el endodérmico y el mesodérmico. La utilización de la GFP nos permitiría estudiar el seguimiento de las células en vivo. Hasta la fecha, hemos generado linajes de células de embriones recién puestos, y estamos trabajando en el establecimiento de linajes de ESC-GFP, partiendo tanto de embriones recién puestos como de embriones intrauterinos.



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.



Hasta la fecha no existe ningún tratamiento efectivo en la enfermedad de Alzheimer. Por ello, la búsqueda de tratamientos alternativos, que al menos disminuyan la neurodegeneración característica de dicha enfermedad, es un área primordial no solo de interés científico sino también socio-económico. 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. El objetivo

principal de este estudio ha sido 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. Tras dicho implante celular se produce una reducción significativa en los depósitos cerebrales de A β , la hiperfosforilación de tau y la astrogliosis, así como una recuperación en el deterioro cognitivo característica de este modelo animal de amiloidosis. Por otra parte, también hemos puesto de manifiesto la capacidad neurogénica de las células epiteliales de plexos coroideos, y su modulación inducida por A β . En conjunto, 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 (CIBER)-Universidad Pompeu Fabra. Barcelona.



El principal objetivo de este proyecto ha sido la generación de modelos celulares *in vitro* de patologías del neurodesarrollo. Dado que es muy difícil conocer los defectos funcionales que ocurren en el cerebro en desarrollo, la generación de este tipo de modelos celulares es una buena estrategia para avanzar en el conocimiento de la fisiopatología de las enfermedades, así como para facilitar el abordaje de aproximaciones terapéuticas. En concreto, se han modelado los síndromes de Williams-Beuren (SWB; ORPHA904; OMIM 194050) y el Trastorno del Espectro Autista con microduplicación 7q11.23 (DUP7, ORPHA96121; OMIM 609757) que están

Producción Científica

1

Artículos generados en Revistas

Producción Científica

4

Artículos generados en Revistas

2

Comunicaciones en congresos internacionales

causados por alteraciones genéticas recíprocas de la misma región del cromosoma 7q11.23. Mientras que la delección hemizigota de esta región causa SWB la duplicación recíproca es responsable del DUP7, que está descrita como una de las variantes más recurrentes en el fenotipo del Trastorno del Espectro Autista (TEA). En ambas patologías se ven afectados por pérdida o ganancia los mismos 26-28 genes (1.5-1.8Mb). Si bien los pacientes con SWB presentan un perfil cognitivo que incluye déficit intelectual, problemas de aprendizaje con déficit en la coordinación motora y alteraciones de las habilidades visuo-espaciales, mantienen relativamente preservado el desarrollo del lenguaje y presentan muy buenas habilidades de comunicación y sociabilidad. Por el contrario los pacientes con DUP7 presentan principalmente problemas de comunicación, alteraciones de la interacción social, y un repertorio restringido de las actividades e intereses. Utilizando la tecnología de células pluripotenciales inducidas (iPSC) se han generado estos dos modelos humanos *in vitro*, donde partiendo de fibroblastos de pacientes se han diferenciado hacia neuronas. La utilidad de estos modelos será indispensable para entender las consecuencias funcionales implicadas en estos desórdenes genéticos recíprocos involucrados en dos enfermedades del neurodesarrollo con fenotipos opuestos siendo además útiles para testar estrategias terapéuticas que actúen en las vías funcionales alteradas.

Medicinas celulares reprogramadas nanotecnológicamente

Investigador Principal: Marcos García Fuentes
Centro de Investigación: Centro Singular de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas. Universidad de Santiago de Compostela.



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, el cual representa un grave problema ortopédico. 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 inductores de la formación de cartílago. Unos primeros prototipos de andamiajes fueron bioactivados a través de la incorporación de dos proteínas (BMP-7 y TGF- β 3) que actúan sinérgicamente para inducir la formación de tejidos. Un segundo prototipo más sofisticado, utiliza medicamentos génicos que deben de 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 una plataforma de andamiajes cargados de estos nanomedicamentos génicos que tiene una consistencia líquida pero que puede ser transformado en un gel tras su implantación. Estudios realizados en este andamiaje muestran que células madre mesenquimales pueden anidar y proliferar en este polímero, y que cuando el material empleado tiene unas características adecuadas se pueden conseguir niveles de transfección elevados dentro de estos ambientes tridimensionales. Los andamiajes activados genéticamente son capaces de inducir un estímulo diferenciador a cartílago muy elevado, y superior al obtenido con otras tecnologías competidoras. En este momento estamos estudiando cuanto tiempo persiste dicho estímulo diferenciador y si es capaz por sí solo de generar diferenciaciones a condroblastos estables. Asimismo, estamos redactando una patente sobre esta tecnología con el fin de impulsar su futura traslación clínica.



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.

Con este proyecto hemos sido los primeros en conseguir que células adultas de un organismo vivo retro-

Producción Científica

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

Producción Científica

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



cedan en su desarrollo evolutivo hasta recuperar características propias de células madre embrionarias. Además, hemos descubierto que estas células madre embrionarias obtenidas directamente en el interior del organismo tienen una capacidad de diferenciación más amplia que las obtenidas mediante cultivo *in vitro*. Tienen características de células totipotentes, un estado primitivo nunca antes obtenido en un laboratorio. Las células madre embrionarias son la principal apuesta para la futura medicina regenerativa. Al ser las únicas capaces de

generar cualquier tipo celular de los cientos de tipos celulares que conforman un organismo adulto, constituyen el primer paso para la curación de enfermedades como el Alzheimer, el Parkinson o la diabetes. No obstante, tienen una brevísima existencia, limitada a los primeros días del desarrollo embrionario, y no existen en ninguna parte del organismo adulto. Shinya Yamanaka en 2006 consiguió crear en el laboratorio células madre embrionarias a partir de células adultas, mediante un cóctel de tan solo cuatro genes. El hallazgo de Yamanaka, por el que se le concedió el Premio Nobel de Medicina en 2012, abrió un nuevo horizonte en la medicina regenerativa. Nosotros hemos conseguido lo mismo que Yamanaka, pero esta vez dentro del propio organismo, en ratones, sin necesidad de pasar por placas de cultivo *in vitro*. Generar estas células dentro de un organismo acerca todavía más esta tecnología a la medicina regenerativa. En comparación con las células obtenidas con la técnica desarrollada por Yamanaka, nuestras células madre generadas *in vivo* representan un estadio embrionario aún más temprano, con mayores capacidades de diferenciación. Las posibles aplicaciones terapéuticas de nuestro trabajo aún están lejos, pero pueden, sin duda, significar un cambio en el rumbo de las investigaciones con células madre, en la medicina regenerativa o en la ingeniería tisular.

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.



En este proyecto, hemos determinado que los niveles de algunos componentes bioquímicos de la respuesta a la diferente rigidez de las células madre mesenquimales son esenciales para la correcta diferenciación de las células madre a progenitores comprometidos hacia el linaje adipocítico u osteogénico. Estos componentes actúan a nivel de la activación de la proteína miosina no muscular de clase II, lo

que indica que los niveles de activación de esta son esenciales para que la célula interprete su entorno biofísico y se diferencien en respuesta a la combinación de señales mecano-químicas. Además, hemos demostrado la capacidad durotáctica de las células madre hematopoyéticas. A nivel molecular hemos demostrado la existencia, no conocida previamente, de dos niveles adicionales de regulación de la actividad de NMII que son claves en el control de la respuesta durotáctica y migratoria. Estos resultados son revolucionarios en nuestra comprensión de los mecanismos que controlan la diferenciación de las células madre y constituyen el soporte conceptual de futuros esfuerzos encaminados a mejorar los procesos de diferenciación *ex vivo* e implante de células madre en procesos de regeneración y curación de enfermedades.

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

Producción Científica

11

Artículos generados
en Revistas

8

Comunicaciones
en congresos nacionales

17

Comunicaciones
en congresos internacionales

Producción Científica

11

Artículos generados
en Revistas

8

Comunicaciones
en congresos nacionales

4

Comunicaciones
en congresos internacionales



completa recuperación funcional del paciente con lesión medular traumática, cuyos déficits suelen ser, en la mayoría de los casos, permanentes e irreversibles.

Desde los estudios de Ramón y

Cajal, en 1914, hasta la actualidad, son numerosas las publicaciones acerca de las posibilidades de regeneración medular tras una paraplejía traumática, utilizando modelos experimentales que conllevan una enorme dificultad técnica por la necesidad de mantener a largo plazo los animales parapléjicos. 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 resultados de este Proyecto permitirán establecer los parámetros necesarios para realizar trasplantes alogénicos en la clínica humana dentro del 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.

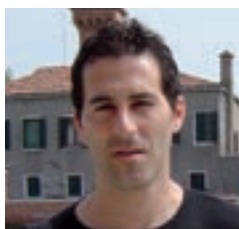
Los resultados que hemos obtenido tras la finalización de este proyecto nos permiten establecer las siguientes conclusiones:

- Confirmamos que la administración intratecal de células madre criopreservadas en la zona perilesional de animales con una lesión medular completa y crónicamente establecida puede ser útil para restablecer, al menos en parte, las funciones motoras y sensitivas perdidas.
- Confirmamos que la administración de células madre criopreservadas y suspendidas en plasma autólogo por vía intratecal no presenta ningún efecto adverso para los animales, ni en lo que respecta a toxicidad ni a 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 presente proyecto trata sobre el diseño, síntesis y aplicación de nanodispositivos que permitan la liberación controlada de fármacos en medios celulares. Con este fin, se han fabricado nanoestructuras derivadas del acoplamiento de nanotubos de carbono (CNTs) a partículas que actúan a modo de soporte. En un primer acercamiento, se ha utilizado una estrategia sintética con el fin de acoplar sustancias biológicas catalíticamente activas (enzimas) a la superficie de CNTs estabilizados sobre un nano-soporte dotado de propiedades magnéticas. Los resultados obtenidos han mostrado la gran estabilidad de la nanoestructura resultante así como de las propiedades catalíticas de las enzimas. De una manera análoga, se ha diseñado una ruta

Producción Científica

3

Artículos generados
en Revistas

Producción Científica

8

Artículos generados
en Revistas

2

Comunicaciones
en congresos nacionales

12

Comunicaciones
en congresos internacionales

sintética que nos ha permitido anclar un biomarcador modelo a la superficie de los CNTs de modo que, en contacto con el citoplasma celular se produzca una liberación paulatina del biomarcador dadas las condiciones reductoras del interior de la célula. En este caso se ha observado que los nanoinyectores presentan una escasa toxicidad no llegando a interferir en procesos claves tales como la mitosis celular. Esto se debe en gran parte a que la liberación del biomarcador es propiciada a través de la internalización de los CNTs en la célula, no siendo necesaria la irrupción completa del nano-dispositivo. Por otro lado, y con el fin de optimizar las características estructurales de los elementos constituyentes del nanoinyector se ha encapsulado una sustancia farmacológicamente activa (doxorubicina) en el interior de una partícula soporte mesoporosa. En este caso se ha estudiado la influencia del tamaño de poro en el proceso de liberación de la doxorubicina. Asimismo, se han introducido nanopartículas plasmónicas en la partícula soporte con el objetivo de evaluar el impacto que la generación de calor originada por irradiación mediante láseres de infrarrojo puede tener en el proceso de liberación. La fabricación de este tipo de estructuras híbridas abre la puerta al diseño de estrategias de administración de fármacos con un alto grado de control espacial y temporal.

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 desarrollado un nuevo método de fabricación de electrodos para su aplicación en sensores electroquímicos de neurotransmisores catecolamínicos: dopamina, epinefrina y norepinefrina. Los electrodos se modificaron con capas de sílice empleando la metodología sol-gel. Estas capas actúan de filtro molecular altamente selectivo para los distintos neurotransmisores. Se han obtenido capas de sílice impresas molecularmente para detectar dopamina eliminando las señales procedentes de interferentes clásicos en fluidos fisiológicos. La selectividad obtenida en esta detección es muy superior a las obtenidas con anterioridad por otros grupos de investigación.

Se han desarrollado también capas de sílice modificadas con grupos orgánicos (ORMOSIL) que han permitido discriminar y detectar de forma electroquímica los distintos neurotransmisores catecolamínicos. Habitualmente la cuantificación de estos neurotransmisores se realiza con técnicas cromatográficas. El desarrollo de estas capas sensoras para la detección electroquímica permitirá la detección en un sistema más barato y con tiempos de respuesta mucho menores.
Hemos mostrado que las capas de sílice generadas por depósito electroasistido presentan una afinidad elevada y modulable por analitos concretos y estas se pueden emplear como sensores biomiméticos de alta especificidad.

Sellado biomimético de implantes dentales (biosellado)

Investigador Principal: Daniel Rodríguez Rius
Centro de Investigación: Universidad Politécnica de Cataluña. Barcelona.



El objetivo del proyecto ha sido modificar la superficie del titanio según modelos biomiméticos para reducir los fracasos debidos a infecciones bacterianas en implantes dentales (peri-implantitis). Para ello, se pretendía obtener 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 antiadherente 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 sobre titanio con polímero antiadherente PEG mediante diversos tratamientos (electrodeposición y polimerización por plasma). Además, se ha dotado a los recubrimientos de PEG de puntos de anclaje para unir moléculas que biofuncionalizan la capa formada. Se han

Producción Científica

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

Producción Científica

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

fabricado péptidos antibacterianos y se ha funcionalizado el recubrimiento con dichos péptidos. También se ha conseguido formar una capa de apatita (la fase mineral del hueso) sobre titanio mediante procesos electroquímicos, con una elevada velocidad de formación de la capa respecto a los métodos biomiméticos existentes. La fuerza de unión al sustrato de dichos recubrimientos es elevada, y la respuesta osteoblástica a los mismos fue muy positiva.

Los recubrimientos obtenidos presentaron *in vitro* una capacidad antiadherente frente a proteínas así como un eficaz efecto antibacteriano frente a cepas bacterianas presentes en la flora bucal. El estudio *in vivo* de los mejores recubrimientos obtenidos ha mostrado que reducen de forma significativa la reabsorción ósea en presencia de peri-implantitis.

Los resultados obtenidos en este proyecto son muy alentadores y conducen a la posibilidad de usar uno o más de los procesos de tratamiento superficial desarrollados en aplicaciones biomédicas, como implantes dentales para reducir las complicaciones derivadas de infecciones a medio y largo plazo.

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).



Este proyecto ha sido el primero de su clase en la identificación de mutaciones raras en LES. Hemos identificado 2 mutaciones, una en el gen BLK y otra en el gen BANK1. Además, hemos secuenciado a familias de casos múltiples de LES y tenemos evidencia de que en LES existe un enriquecimiento de mutaciones que se encuentran en síndromes monogénicos con manifestaciones clínicas altamente relevantes para la enfermedad. Este es un trabajo en preparación. En colaboración hemos publicado un trabajo donde mostramos evidencia clara de

la relevancia de las RNAsasH2 en la enfermedad utilizando el mismo sistema que el trabajo del genoma completo. Las mutaciones raras deben probarse por sus efectos funcionales directamente en los genes y es lo que hemos hecho con la mutación de BLK. Hemos comprobado que la treonina en la posición 71 se fosforila, e induce a la mayor degradación de BLK por aumento en la ubiquitinación. Para la mutación de BANK1 hemos realizado algunos análisis funcionales, sin embargo es una mutación aún más rara que la de BLK. Tenemos algo de evidencia de que dicha mutación puede alterar la unión de BANK1 con BLK, pero debemos comprobar cuál es el resultado final de tal unión. Debido a que la mutación de BANK1 se encuentra en el dominio TIR de BANK1, es posible que altere la señalización de los receptores Toll. Estamos creando un modelo de ratón así como una línea celular con la mutación. Nuestros resultados han sido presentados en dos congresos internacionales de LES y uno de ellos ha sido publicado en una revista de alto impacto.

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 Hereditarias de Retina (DHR) son un conjunto de enfermedades raras 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-feno-

Producción Científica

2
Artículos generados
en Revistas

2
Comunicaciones
en congresos internacionales



tipo 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 familias afectas de DHR. Con esta estrategia de trabajo combinada hemos logrado diagnosticar genéticamente a 29 familias de nuestra cohorte que carecían de un diagnóstico genético. La técnica que se ha mostrado más eficaz en la identificación de la causa genética es la secuenciación dirigida de un panel de 64 genes. El empleo de esta tecnología ha permitido la identificación de la causa genética de la enfermedad en el 66,67% (20 de 30) del total de familias analizadas. La implementación de un panel NGS de 64 genes y la secuenciación de exoma completo, junto con el desarrollo bioinformático de un novedoso sistema de análisis de datos, nos ha permitido incrementar el rendimiento diagnóstico de las DHR, incluso en aquellas familias con un diagnóstico clínico y/o molecular poco preciso. Además, el estudio de la implicación epidemiológica y clínica de las nuevas variantes identificadas en población española afecta de DHR nos ha permitido 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. Estos resultados contribuirán a mejorar el diagnóstico y asesoramiento genético, así como orientación terapéutica en pacientes afectados de alguna de las formas de distrofias hereditarias de retina.

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.



Este proyecto tenía como objetivos principales entender las rutas de internalización de la citoquina TGF-beta y sus receptores, de qué manera se comunican las células con su entorno (matriz extracelular) y si el estrés (oxidativo) es determinante en el desarrollo y/o progreso de los aneurisma de aorta ascendente que acompañan al síndrome de Marfan. Esta enfermedad es de tipo genético que afecta a 1 de cada 5.000 personas y el aneurisma (dilatación anómala) de la aorta y su posterior disección es lo que compromete la vida de los enfermos.

Empleando muestras de pacientes Marfan sometidos a cirugía reparadora y modelos de ratón hemos visto que (1) Las células de Marfan sufren unos cambios anómalos por lo que se refiere a su fenotipo (secretor vs contráctil), tienen alteradas las estructuras que reconocen la matriz extracelular y su citoesqueleto interior (actina), lo que las hace más rígidas. Ello explica la conocida rigidez de la aorta de los pacientes Marfan. (2) En la matriz extracelular de los aneurismas Marfan se produce un aumento de las enzimas responsables de su ensamblaje (lisil oxidasas). Este aumento tiene un papel compensatorio frente a la degeneración de la pared aórtica. (3) En pacientes y modelos murinos de Marfan se produce un aumento del estrés oxidativo. Ello afecta a un número (todavía indeterminado) de componentes celulares y material genético que conlleva que su función se vea alterada en mayor o menor grado, contribuyendo a la progresión del aneurisma de aorta en esta enfermedad. Actualmente estamos identificando dichos componentes moleculares. (4) Por último hemos puesto de manifiesto en modelos murinos de Marfan que las alteraciones a nivel respiratorio aparecen mucho antes que las aórticas. Esta observación sugiere el tener presente disfunciones pulmonares en la evaluación clínica y diagnóstico del síndrome de Marfan.

Producción Científica

8

Artículos generados
en Revistas

9

Comunicaciones
en congresos nacionales

4

Comunicaciones
en congresos internacionales

Producción Científica

5

Artículos generados
en Revistas

2

Comunicaciones
en congresos nacionales

11

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 Epidermolisis Bullosa Distrófica Recesiva (EBDRsg) es una enfermedad huérfana que no tiene cura y que se define por una 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. En el presente proyecto hemos valorado la seguridad y la eficacia preliminar del trasplante (autólogo y/o

allogénico) de piel bioingenierizada naturalmente proveedora de Col VII y otros factores promotores de la cicatrización. El interés de dichas estrategias radica en la naturaleza de las células troncales terapéuticas, escrupulosamente seleccionadas para eludir, en la medida de lo posible, el problema del rechazo inmunológico y potenciar la permanencia de los injertos. Las células terapéuticas se administran empleando una matriz de fibrina, fuente de factores de crecimiento estructuralmente optimizada para incorporarse en el tejido circundante facilitando la persistencia de células madre así como el remodelado dérmico que actuarán sinérgicamente potenciando la cicatrización de heridas asociadas a EBDR.

Estrategia 1. Piel bioingenierizada conteniendo células madre epidérmicas autólogas espontáneamente “revertidas” mediante un proceso de mosaicismo somático que ocurre en las células madre epidérmicas. Hemos identificado los mecanismos de reversión en un total de 8 pacientes con EBDR (Pasmooji *et al.*, 2010; Kiritsi *et al.*, 2014.), generado un banco de células de EB revertidas, validado esta estrategia a nivel preclínico (Gostynski *et al.*, 2014) y tratado dos pacientes en el contexto de uso compasivo. En ambos casos, se ha mejorado el proceso de cicatrización, al menos de forma transitoria, en ausencia de efectos adversos.

Estrategia 2. Piel bioingenierizada conteniendo células madre epidérmicas alogénicas de donantes histocompatibles. Hemos valorado la capacidad regenerativa y la seguridad del empleo de piel HLA idéntica en 4 pacientes con EBDRsg. La histocompatibilidad reduciría el riesgo de rechazo posibilitando así el injerto y la corrección de la fragilidad cutánea de forma permanente. En tres de los pacientes trasplantados se observó ausencia de efectos adversos, así como beneficios en respuesta al tratamiento en términos de disminución del dolor en la zona trasplantada, signos de aceptación del trasplante con una mejora clínica concomitante en cuanto a la reducción de la fragilidad cutánea (ausencia permanente de formación de ampollas). Dicha mejora va acompañada, hasta el último seguimiento realizado en cada caso, por la expresión de colágeno VII (Escámez *et al.*, 2013). En el cuarto paciente tratado la piel bioingenierizada histocompatible no injertó, observándose signos de rechazo y una respuesta aloinmunorreactiva (cultivos mixtos linfocitarios: CML). Los resultados prueban conceptualmente la validez de esta estrategia y apuntan a la necesidad de realizar, además del tipaje del HLA, pruebas funcionales para minimizar el riesgo de rechazo.

Estrategia 3. Dermis bioingenierizada conteniendo células madre mesenquimales alogénicas aisladas de tejido adiposo (ADMSC). Las ADMSCs son células madre adultas, dotadas de llamativas propiedades biológicas con un importante efecto anti-inflamatorio así como pro-angiogénico y antimicrobiano. Hemos desarrollado una nueva dermis bioingenierizada, ADMSC-fib que ha obtenido la designación de medicamento huérfano (EMA/OD/197/14) para el tratamiento de la EBDR y tratado dos pacientes con EBDRsg. Tras el tratamiento con ADMSC-fib, y en ausencia de efectos adversos, el proceso de cicatrización de las heridas crónicas ha mejorado pero no se ha conseguido el cierre completo de la úlcera. El proyecto está registrado en ORPHANET con Referencia ORPHA300805.

Los resultados obtenidos, aunque todavía preliminares, nos han permitido valorar en un contexto clínico la factibilidad y el potencial de las estrategias terapéuticas propuestas, así como allanar el camino para su optimización y futuro desarrollo. El empleo personalizado y alternativo de estas estrategias podría cubrir en su conjunto, el tratamiento de un alto porcentaje de pacientes con EBDRsg. La difusión del proyecto ha sido estratégicamente dirigida a distintos colectivos profesionales (científico, sanitario, universitario) así como a sus destinatarios finales, los pacientes con EBDR.

Producción Científica

7

Artículos generados
en Revistas

17

Comunicaciones
en congresos nacionales

14

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 objetivo de este proyecto es mejorar la frecuencia de GT (gene targeting o modificación dirigida de genes) en células humanas (líneas celulares, así como fibroblastos primarios con mutaciones que son causa de síndrome de Wiskott-Aldrich) utilizando diversas condiciones experimentales que favorezcan el proceso individualmente o en combinación. A lo largo de estos años se han generado varios virus adenoasociados para la corrección de mutaciones en células humanas de múltiples genes, entre ellos, WASP, CFRT, PTPN22 y Otoferlin. 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. Se han diseñado nucleasas TALEN específicas del locus GFP así como diferentes CRISPR/Cas9 nickasas específicas de varios exones de WASP.

Se han corregido los fibroblastos WASP-KO, mediante la utilización de siRNAs y rAAV. Se han transdiferenciado los fibroblastos primarios corregidos, Fibs-WASP+, a células multipotentes hematopoyéticas, CD45⁺; de las células obtenidas, un 90% expresan WASP, de las cuales un 30% son CD45⁺. Estos ensayos se encaminan a demostrar la posibilidad futura de obtener células somáticas del propio paciente, manipularlas *in vitro* (para corregir un gen mutado por ejemplo) y usarlas en terapia celular, con la ventaja importante de evitar rechazo inmune, como ocurre a menudo actualmente en trasplantes alogénicos.



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 (>97%) 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 fue identificar qué eventos genéticos, secundarios a la mutación D816V de *KIT*, están relacionados con la progresión y mal pronóstico de la enfermedad. Los resultados obtenidos han permitido concluir que la aparición de la mutación de *KIT* en un precursor celular muy temprano, probablemente durante el desarrollo embrionario de los pacientes, ocasiona un alto grado de infiltración (multilineal) de esa mutación en la hematopoyesis de los pacientes. Este hecho, asociado a que estos pacientes presentan alteraciones del ciclo celular y de los mecanismos anti-apoptóticos, probablemente facilita la acumulación de mutaciones genéticas algunas de las cuales pueden ser dañinas para el individuo, lo que se asocia a una elevada probabilidad de progresión a formas graves de MS (50% en los casos con células mesenquimales con la mutación de *KIT* frente a solo un 7% 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 de la hematopoyesis por la mutación de *KIT* y, por tanto, saber cuáles tienen una mayor probabilidad de progresión de la

Producción Científica

3

Artículos generados en Revistas

6

Comunicaciones en congresos internacionales

Producción Científica

8

Artículos generados en Revistas

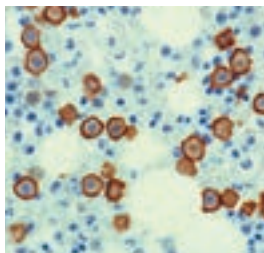
1

Comunicaciones en congresos nacionales

1

Comunicaciones en congresos internacionales

enfermedad y necesitan llevar un seguimiento clínico más exhaustivo. Para identificar en estos pacientes qué genes podrían ser dianas moleculares para una terapia dirigida se secuenció el exoma completo (mediante NGS) de 409 genes asociados a procesos de malignización en cáncer, en muestras de mastocitos patológicos y neutrófilos de 19 pacientes seleccionados. De los 61 genes en los que se detectaron mutaciones, únicamente 11 de ellos eran comunes a dos o tres pacientes, lo que indica que no existe una diana molecular común. Aun así, se abren nuevas puertas para el estudio de las rutas moleculares implicadas por si alguna en particular y/o un fondo genético específico pudiera ser el causante de que la mitad de los pacientes progresen y la otra mitad continúen con una forma indolente (leve) 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 el pigmento visual 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, y de las opsinas de los conos, inducido por mutaciones genéticas y verificar la hipótesis de que algunos fármacos, chaperonas moleculares, así como otros factores moleculares pueden afectar el destino de las opsinas mutadas.

En este proyecto se han caracterizado mutaciones específicas en rodopsina causantes de RP mediante técnicas espectroscópicas y funcionales. Particularmente se han caracterizado mutaciones (como por ejemplo N55K y M39R, entre otras) que presentan una baja estabilidad térmica y un comportamiento anómalo frente a la luz.

Se han determinado los mecanismos moleculares de la chaperona hsp90 en el plegamiento de las opsinas mutadas asociadas a RP. Asimismo, se ha determinado que algunos retinales (como el 9-cis-retinal) pueden reducir la inestabilidad estructural de estas opsinas mutadas. Además, se ha visto que existen mecanismos específicos de regeneración con estos retinales en las opsinas de los conos y sus mutantes. También se ha podido estabilizar estas mutaciones asociadas a RP *in vitro* mediante la utilización de bicelas y lípidos específicos como el DHA (ácido docosohexaenoico). Finalmente, se ha visto que algunos aminoácidos implicados en mutaciones asociadas a RP son sitios de gran importancia en la evolución de las opsinas de los mamíferos, lo cual abre nuevas expectativas en el estudio de la evolución molecular de los pigmentos visuales y del proceso de la visión en general.

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

Producción Científica

10

Artículos generados
en Revistas

12

Comunicaciones
en congresos nacionales

3

Comunicaciones
en congresos internacionales

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 glutamatérgica y dopaminérgica. Estudios recientes han demostrado, además, que la actividad de Cdk5 es crítica para los procesos de aprendizaje y plasticidad sináptica. Así, una aberrante activación de Cdk5 se ha asociado a déficits cognitivos en diferentes modelos murinos. En conjunto, estos estudios revelan Cdk5 como una potencial diana terapéutica para el tratamiento simultáneo de los déficits motores y cognitivos en la enfermedad de Huntington. Por ello, terapias dirigidas a inhibir su actividad podrían resultar beneficiosas en el tratamiento de esta enfermedad. Resulta por lo tanto crucial definir los mecanismos moleculares por los que la huntingtina mutada induce la desregulación de su actividad así como aquellas dianas de Cdk5 que contribuyen a la patología tanto estriatal como hipocámpal de la enfermedad.

Durante el desarrollo del presente proyecto hemos demostrado que la desregulación de Cdk5 inducida por la huntingtina mutada contribuye a la muerte estriatal en la EH alterando la dinámica mitocondrial, es decir, favoreciendo los procesos de fisión en detrimento de los de fusión. Además, nuestros resultados sugieren que esta mayor fragmentación mitocondrial en neuronas estriatales que expresan la huntingtina mutada podría participar en la alteración de la homeostasis del calcio característica de estas neuronas al reducir la capacidad de las mitocondrias para recaptar el calcio citosólico. Además, de participar en la mayor vulnerabilidad estriatal, nuestros resultados han puesto de manifiesto que el incremento en la actividad de Cdk5 también contribuye a las alteraciones de aprendizaje y memoria en modelos murinos de la EH. Así mediante la generación de nuevos ratones transgénicos que expresan huntingtin mutada pero niveles reducidos de Cdk5 hemos demostrado que la normalización de la actividad de Cdk5 permite revertir los déficits de memoria espacial y de reconocimiento así como de aprendizaje motor en ratones EH.

En conjunto nuestros resultados nos permiten identificar Cdk5 como una cinasa crucial en los déficits tanto motores como cognitivos en la EH por lo que terapias farmacológicas dirigidas a inhibir selectivamente esta cinasa pueden representar una prometedora aproximación terapéutica para el tratamiento global de los déficits motores y cognitivos de la enfermedad de Huntington.

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.



Nuestros resultados han contribuido a explicar los eventos moleculares que tienen lugar en la enfermedad de Lafora (EL), una forma de epilepsia mioclónica progresiva consecuencia de mutaciones en los genes laforina o malina. Demostramos que malina y laforina constituyen un nuevo mecanismo de regulación de la deposición de glucógeno. La mutación o inactivación de uno de estos dos genes tiene como resultado la acumulación de un glucógeno insoluble, los llamados cuerpos de Lafora en varios tejidos incluyendo el cerebro, acompañado por una severa neurodegeneración. Demostramos, además, que la sobreacumulación de glucógeno *per se* causa la muerte neuronal, lo que muestra por primera vez un efecto tóxico de este polisacárido en estas células.

Producción Científica

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

Producción Científica

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

Hemos proporcionado recientemente pruebas definitivas de que la acumulación de glucógeno es la causa de la neurodegeneración y deterioros funcionales observados en la EL, ya que un ratón deficiente de malina que no puede sintetizar glucógeno no muestra la neurodegeneración subyacente a la EL. Además, proponemos que la acumulación de glucógeno neuronal contribuye al envejecimiento fisiológico, ya que agregados a base de este polisacárido, conocidos como *corpora amylacea* (CA), también están presentes en las neuronas de los cerebros humanos de edad avanzada. Hemos demostrado que modelos de ratón que no pueden sintetizar glucógeno en el cerebro carecen de CA, pero también de determinados agregados de proteínas de respuesta al estrés que se correlacionan con la edad en el cerebro humano. Por otro lado, en modelos de mosca, hemos demostrado que la reducción de la capacidad de sintetizar glucógeno en las neuronas mejora la función neurológica con la edad y extiende su vida. También hemos estudiado el papel fisiológico del glucógeno en el cerebro, demostrando en modelos de ratón el papel clave del glucógeno cerebral en el aprendizaje y la memoria. Por otra parte, hemos demostrado que, en contra de la creencia general, las neuronas tienen un metabolismo activo del glucógeno, que desempeña un papel crucial en la supervivencia neuronal a la hipoxia.

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.



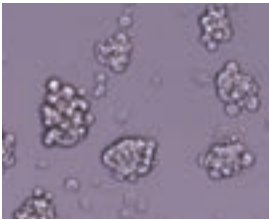
El Glioblastoma (GBM) es uno de los tumores humanos más agresivos, con una media de supervivencia de menos de un año y solo un 5% de supervivientes a los 5 años. Este tumor posee una subpoblación de células tumorales que presentan propiedades “stem”. Las células *stem-like* de glioma (GSC) comparten características con las células madre neurales (NSC) normales y se pueden clasificar en diferentes subtipos moleculares según su perfil de expresión génica. Además, las GSC presentan una gran plasticidad, pudiendo existir transiciones

de un subtipo a otro.

Este proyecto se centra en el estudio de los mecanismos moleculares que regulan la biología de las NSC y, a su vez, de las GSC. También pretende entender los mecanismos responsables del establecimiento de los diferentes subtipos moleculares así como de sus transiciones, en analogía a la diferenciación de las NSC. Nuestro objetivo final es contribuir al diseño de terapias específicas contra las GSC que sean realmente efectivas en el tratamiento de los GBMs.

RESULTADOS:

- 1. En la búsqueda de nuevos mecanismos de regulación de las NSC hemos identificado la vía de Calcineurina-NFATc4 como un regulador crucial de su autorrenovación y proliferación en condiciones fisiológicas de hipoxia. Mediante un análisis de enriquecimiento en grupos de genes (Gene Set Enrichment Analysis), hemos detectado un enriquecimiento en la vía de calcio y en genes diana del factor de transcripción NFATc4 en NSC en hipoxia. Seguidamente, hemos validado estos resultados con experimentos funcionales de pérdida de función de NFATc4 (siRNA) tanto en NSC en cultivo como *in vivo* (electroporación *in-utero*).
- 2. En paralelo, hemos caracterizado como GPR56 (un receptor asociado a proteína G y enriquecido en NSC). GPR56 promueve el fenotipo proneural en GSC, de manera que su inhibición provoca la transición proneural-mesenquimal (PMT) e incrementa la radorresistencia de GSC tanto en cultivo como *in vivo*. Además, hemos identificado a GPR56 como un nuevo 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). Mediante un análisis “pan-cáncer” sugerimos que GPR56 podría ser un inhibidor de la transición mesenquimal en otros tipos de tumores más allá de los GBMs.



Producción Científica

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

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

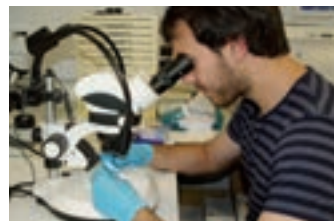
Investigadora Principal: M^a Concepción Lillo Delgado

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



El epitelio pigmentario de la retina (EPR) es una monocapa de células que se encuentra en íntimo contacto con los fotorreceptores, y que es imprescindible para el mantenimiento de la homeostasis de la retina. La mayoría de sus funciones las lleva a cabo gracias a su polarización apicobasal. Este tipo de polaridad se desarrolla gracias a la acción de tres complejos proteicos llamados Scrib, que define la zona basal, Par y Crb, que definen la zona apical. Hasta la fecha, todos los miembros del complejo Crb han sido detectados en el EPR, con excepción de las proteínas de la familia CRB, de las que se desconoce tanto su expresión como su función en este tejido. En mamíferos existen tres isoformas de las proteínas CRB, y todas se han encontrado involucradas en el mantenimiento de la homeostasis de diferentes tejidos. Tanto es así que mutaciones en el gen CRB1 en humanos son causantes de un tipo de degeneración retiniana llamada Retinosis pigmentaria, y la falta de CRB2 produce enfermedades similares en ratones. Hoy en día existen alrededor de un 30% de los casos de esta enfermedad en los que se desconoce su origen. Por todo ello en este trabajo nos propusimos analizar la presencia y estudiar el papel de la proteína CRB2 en el EPR. Para ello, hemos desarrollado un nuevo anticuerpo capaz de detectar específicamente la proteína CRB2 y hemos descrito por primera vez la expresión de esta proteína en el EPR, localizándola en las uniones ocluyentes. Hemos desarrollado la tecnología para el cultivo de células humanas de epitelio pigmentario y hemos definido el patrón de polarización de estas células en cultivo, algo novedoso hasta la fecha. En estos cultivos hemos descrito el patrón de expresión y localización de las proteínas de los dos complejos de polaridad apical, relacionándolos con el establecimiento de las uniones adherentes y ocluyentes. CRB2 se localiza en la membrana plasmática al final de este proceso, coincidiendo con el mayor grado de diferenciación y polarización de estas células, e interviniendo en su salida del ciclo celular. Además, mediante el silenciamiento de CRB2 en el EPR *in vivo* hemos comprobado que tiene un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis de la retina, ya que su falta produce la llegada masiva de células microgliales.

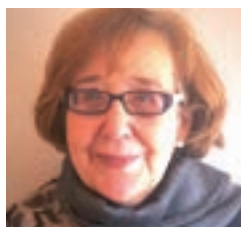
Todos estos resultados nos han ayudado a profundizar en el conocimiento de la función del complejo Crb, y en concreto de CRB2, en las células de EPR. CRB2 está involucrada en el mantenimiento de la homeostasis de las células del EPR diferenciadas, por lo que se postula como una firme candidata para el estudio de su posible implicación en la aparición de enfermedades degenerativas de la retina en humanos.



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

Investigadora Principal: Ángeles Martín Requero

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



El objetivo general de este proyecto de investigación fue desvelar el posible papel neuroprotector de progranulina (PGRN) en el SNC y la influencia patogénica de mutaciones en el gen *GRN* que producen haploinsuficiencia, en la degeneración neuronal asociada a la Demencia Lobar Frontotemporal (DLFT-TDP) una enfermedad rara de tipo genético, para la que no existe cura y de consecuencias devastadoras para los afectados y sus familias.

Hemos utilizado como modelo experimental líneas linfoblastoides, obtenidas a partir de sangre periférica de individuos portadores de una mutación ancestral en la población vasca, c.709-1G>A, pacientes de DLFT y familiares no afectados, así como células neuronales, SH-SY5Y en las que se ha silenciado *GRN* (KD *GRN*).

Los datos obtenidos en linfoblastos de pacientes han mostrado que el déficit de PGRN se acompaña de un aumento de la actividad del ciclo celular y resistencia a la muerte celular, inducida por la retirada

Producción Científica

8

Artículos generados
en Revistas

3

Comunicaciones
en congresos nacionales

4

Comunicaciones
en congresos internacionales

Producción Científica

12

Artículos generados
en Revistas

5

Comunicaciones
en congresos nacionales

3

Comunicaciones
en congresos internacionales

del suero, como consecuencia de un aumento de los niveles de CDK6 y de la fosforilación de la proteína de retinoblastoma (pRb). CDK6/pRb 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, o drogas que aumentan la expresión de PGRN.

El déficit de PGRN induce cambios importantes en los mecanismos de señalización celular así hemos encontrado 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.

Por otra parte, hemos desvelado que la PGRN compite con TNF α por la unión a los receptores TNF, de tal manera que en los linfoblastos de pacientes aumenta la actividad de TNF. En estas condiciones, aumenta la actividad del factor de transcripción NF- κ B, que a su vez estimula la expresión de Wnt5a.

La mayor parte de los resultados obtenidos en células periféricas de pacientes han sido validados en las células de neuroblastoma (GRN KD), lo que apoya la idea de que este tipo de células de pacientes constituyen un modelo interesante para el estudio de la patogénesis de la DLFT-TDP. En este sentido, hemos podido demostrar que estas células recapitulan aspectos característicos de esta enfermedad como es la hiperfosforilación y acumulación de TDP-43 en el citoplasma, lo que nos ha permitido utilizar este modelo experimental para la evaluación a nivel preclínico de nuevos inhibidores de la fosforilación de TDP-43, diseñados y sintetizados en el CIB.

Desarrollo de bistrúries 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 bistrúries moleculares está surgiendo como una potente herramienta para corregir defectos genéticos usando fragmentos de ADN sin defectos para reparar un gen dañado, sin provocar cambios adicionales en el genoma tratado; este tipo de terapia no solo restablece la función y fisiología del gen dañado sino que directamente lo repara eliminando el riesgo de la activación de oncogenes o el silenciamiento de genes necesarios para la función celular. Las enfermedades causadas por el defecto de un solo gen (monogénicas) son los candidatos ideales para ser tratadas mediante terapia genética, hasta ahora han sido descritas más de 10.000 que afectan a millones de personas por todo el mundo. La reparación génica mediante recombinación homóloga (RH) es una característica conocida desde hace tiempo, y recientemente se ha constatado que roturas en la doble cadena del ADN potencian la RH en el entorno de la rotura haciendo viable la utilización de nucleasas específicas para la reparación de defectos en el genoma. Atendiendo a la categoría de la enfermedad genética la reparación de algunas de ellas, mediante recombinación homóloga usando endonucleasas modificadas, necesitará suministrar un fragmento de ADN con la secuencia correcta para reparar *in situ* el gen defectivo.

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

Producción Científica

- 12**
Artículos generados en Revistas
- 5**
Comunicaciones en congresos nacionales
- 8**
Comunicaciones en congresos internacionales

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.



Las hipoacusias hereditarias neurosensoriales de herencia autosómica dominante (HHNAD) son un conjunto de enfermedades raras con alta heterogeneidad genética. Es este proyecto hemos centrado nuestros esfuerzos en la mejora del diagnóstico molecular aplicando tecnologías de alta resolución (NGS y aCGH) y en el estudio de los mecanismos de patogénesis de las mutaciones identificadas mediante estudios funcionales y la generación de modelos murinos.

Como resultado hemos diseñado y comercializado las siguientes herramientas diagnósticas: 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-CGH-array diseñado sobre tecnología Agilent, que permite explorar la integridad a nivel genómico de todos los loci y genes asociados con hipoacusia hereditaria. Empleando estas herramientas hemos analizado 110 familias españolas con hipoacusia autosómica dominante consiguiendo diagnosticar un 54% de ellas. Este estudio representa el primer análisis coste-efectivo de epidemiología genética basado en tecnologías de alta resolución en población española y ha permitido identificar a los genes *TECTA*, *MYO6*, *POU4F3* y *DFNA5* como los más prevalentes causantes de HHNAD.

Los estudios funcionales se han centrado en los genes: A) *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. B) *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. C) 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 humana. D) Se ha completado y publicado el estudio (morfológico y funcional) de la membrana tectoria en los ratones knock-in (C1837G, C1619S y L1820F-G1824D) causantes de la hipoacusia *DFNA18/12* en humanos (Human Molecular Genetics; 23(10):2551-2568). Finalmente, en colaboración con el grupo de la doctora Hannie Kremer (Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands) hemos identificado y publicado el primer gen, *KITLG*, asociado a sordera unilateral y asimétrica (Am J Hum Genet. 2015;97(5):647-60). Los estudios funcionales realizados en las tres mutaciones identificadas ponen de manifiesto que el mecanismo de patogénesis está asociado a un defecto en la expresión de *KITLG* en la membrana plasmática o de secreción al medio extracelular.

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. Las alteraciones neurológicas se deben 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.

Producción Científica

7

Artículos generados en Revistas

12

Comunicaciones en congresos nacionales

13

Comunicaciones en congresos internacionales

Es imprescindible conocer estos mecanismos para comprender las consecuencias de la deficiencia del transportador MCT8.

Mediante ensayos de transcriptómica en cultivos neuronales identificamos genes regulados por HT así como las células más vulnerables a un inadecuado aporte de 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 (hormona activa) en la barrera hematoencefálica y la existencia de transportadores alternativos en neuronas (como el Lat2). La distinta sensibilidad de diferentes regiones cerebrales a la ausencia de Mct8 durante el desarrollo y la importancia de la generación local de T3 a partir de T4 por la Desyodasa2. La deficiencia del transportador Mct8 produce en los ratones knockout adultos un aumento del metabolismo oxidativo y de la neurotransmisión glutamatergica y GABAérgica.

Hasta el momento las opciones terapéuticas para los pacientes AHD están muy limitadas. El derivado de T3, TRIAC, presenta una actividad similar a la T3 en fibroblastos de pacientes lo que indica que accede a la célula por transportadores alternativos. En ratones Mct8-ko el tratamiento con TRIAC suprime el estado de hipertiroidismo periférico, que es uno de los objetivos en la clínica, y así mejorar el estado general de estos pacientes pero no parece tener un efecto a nivel neurológico a las dosis terapéuticas ensayadas.



Mecanismos de patología en la lisinuria con intolerancia a proteínas

Investigador Principal: Manuel Palacín Prieto

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



Se ha generado el primer modelo viable de LPI en ratón que 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. Estas son:

- Desbalance en la población de linfocitos y granulocitos en sangre.
- Hiperferritinemia.
- Proteinosis Alveolar Pulmonar en 1/3 de los animales.

- Desorganización histológica del bazo, con desaparición de los núcleos de proliferación de células B y acumulación de hierro en los macrófagos de la pulpa roja.

- Edema cerebral y activación de los astrocitos.

La caracterización del modelo nos ha permitido comprobar que reproduce las mayores y más importantes complicaciones de la LPI. Por lo tanto, será un modelo muy útil para desvelar los mecanismos fisiopatológicos, hasta ahora desconocidos, de la enfermedad.

Por otro lado, hemos purificado y cristalizado hasta 5,5 angstroms un homólogo procariota de los transportadores LAT un 30% idéntico a los LAT humanos. La caracterización funcional del transportador reveló que su selectividad tanto de sustrato como de inhibidores es prácticamente idéntica al transportador humano Asc-1 y que en los últimos tiempos se ha asociado a depresión y Alzheimer. Es por ello que se trata de una diana terapéutica de gran interés. En este sentido se ha generado un modelo de *asc-like* que explica tanto la selectividad de sustrato como el efecto de los inhibidores en el centro activo del transportador procariota. Este modelo será la base para la elaboración de futuros modelos del transportador hAsc-1 con el objetivo de mejorar o identificar nuevas moléculas con actividad farmacológica.

Paralelamente, se ha generado el primer modelo 3D de un transportador heteromérico de aminoácidos humano, lo que supone el primer paso para entender el mecanismo de translocación de este tipo de transportadores y el papel de la subunidad pesada en dicho proceso.

Producción Científica

11

Artículos generados
en Revistas

4

Comunicaciones
en congresos nacionales

9

Comunicaciones
en congresos internacionales

Producción Científica

2

Artículos generados
en Revistas

2

Comunicaciones
en congresos nacionales

6

Comunicaciones
en congresos internacionales

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.

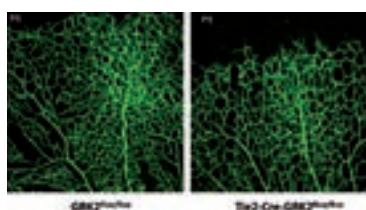


La formación de nuevos vasos o angiogénesis es un proceso clave en el desarrollo de los organismos y mantenimiento de los tejidos durante el crecimiento o exposición a daños (isquemia, estrés metabólico, heridas, etc.). Este proceso depende de la integración de numerosas vías de señalización, entre las que destaca la del factor TGF β 1 por sus funciones pro- y anti-angiogénicas, y la interacción del endotelio con células murales para su estabilización y maduración. Nuestro trabajo ha permitido identificar que ambos componentes (señalización endotelial de TGF β y la interacción funcional endotelio/células murales) están influenciados por la quinasa GRK2 a través de sus efectos moduladores sobre 1) la actividad de diversos componentes de la vía ALK1/ALK5 estimulada por TGF β 1, y 2) las acciones del PDGF-BB endotelial autocrinas y paracrinas sobre las células murales.

La disminución de la proteína GRK2 en el endotelio tiene consecuencias adversas para el remodelado angiogénico ya que elimina la inhibición que esta quinasa ejerce sobre los factores Smad2/3 causando la activación aberrante de la cascada ALK5 por TGF β 1, mientras que la cascada de ALK1 se estimula ineficientemente por TGF β 1 y BMP9. La actividad de GRK2 es necesaria para la funcionalidad del co-receptor endoglina y la señalización de ALK1 por lo que en su ausencia las células endoteliales no establecen estructuras tubulares estables y los vasos que se forman son dilatados, frágiles y permeables. Dos de los componentes claves de la señalización del TGF β regulados por GRK2, el receptor específico de endotelio ALK1 y el co-receptor 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 que podría agravarse por alteraciones concurrentes de GRK2.

Al defecto endotelial intrínseco debido a la ausencia de GRK2 se suma el ineficiente reclutamiento y adhesión de células murales como consecuencia de una producción aberrante de PDGF-BB (y del desequilibrio de otros factores pro- y anti-angiogénicos del secretoma endotelial) y de alteraciones en la señalización de este factor en las células endoteliales que en conjunto impiden la correcta maduración de los vasos. Utilizando distintos modelos animales carentes de GRK2, hemos confirmado que el desarrollo de la vasculatura en estadios muy tempranos del embrión está profundamente alterado, contribuyendo a la apoptosis de los tejidos y la muerte de los embriones, mientras que una adecuada dosis de GRK2 en el endotelio del organismo adulto es necesaria para el mantenimiento de las interacciones endotelio-células murales. La disminución de GRK2 en el organismo adulto promueve respuestas angiogénicas anómalas y el desarrollo de patologías como el cáncer, favoreciendo la hipoxia y el crecimiento del tumor.

En conjunto, las implicaciones de GRK2 en las vías de señalización endotelial relacionadas con la HHT y en los procesos vasculares alterados en situaciones como el cáncer, señalan a esta quinasa como una diana de interés general en patologías que concurren con alteraciones del nicho vascular.



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

Investigadora Principal: M^a del Pilar Rodríguez Pombo

Centro de Investigación: Universidad Autónoma de Madrid.

La secuenciación masiva paralela se ha convertido en una herramienta extremadamente poderosa para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedades genéticas. Para la identificación de nuevos genes y mutaciones en nuestra cohorte de pacientes con sospecha de enfermedades metabólicas hereditarias y sin confirmación diagnóstica, hemos implementado distintos procedimientos de arrays de genotipado y secuenciación masiva paralela (MPS), incluidos paneles “customizados” para la captura de exomas de un número limitado de genes, y la utilización del panel comercial TruSight One (TSO), capaz

Producción Científica

7

Artículos generados en Revistas

9

Comunicaciones en congresos nacionales

7

Comunicaciones en congresos internacionales



de capturar los 4.800 genes del “exoma clínico”. Hasta la fecha, han sido 23 los pacientes analizados por MPS, y 13 en los que se han encontrado mutaciones bialélicas potencialmente responsables de patología. Sin embargo, y aunque la secuenciación masiva agiliza el estudio de un gran número de genes, también incrementa exponencialmente el número de variantes de significado clínico incierto, y para las que incluso después de una evaluación multidisciplinaria, se requieren estudios de función. Aquí se encuentran muchas de las más de

32 mutaciones identificadas en el gen *GLDC*, máximo responsable de la Hiperglicemia No Cetósica (NKH), y para las que hemos implementado un estudio pormenorizado de expresión. También se han completado otros estudios funcionales en los genes *ACAD9* y *NDUFS4*.

Para los genes *PPM1K* y *BCKDK* que codifican para la fosfatasa y quinasa implicadas en la regulación de la actividad α -ceto-ácido de cadena ramificada deshidrogenasa humana hemos demostrado claramente su implicación en presentaciones específicas de Jarabe de Arce (MSUD) para el primero, y espectro autista para el segundo.

Nuestro segundo objetivo sigue siendo la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas desde la comprensión de la patología, como en el caso de la deficiencia en *BCKDK*, donde tras demostrar la aplicabilidad de la terapia nutricional, hemos caracterizado la respuesta mitocondrial a la deficiencia y demostrado la existencia de un déficit bioenergético susceptible de convertirse en una nueva diana accionable; o tras la identificación del mecanismo molecular del cambio, y posterior evaluación de distintas opciones terapéuticas. Este es el caso del uso de drogas supresoras de parada, ya ensayadas en células MSUD y en fase de experimentación para NKH.

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 grupo 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 del 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:

- Se ha consolidado la Red Ibérica de médicos y expertos en ferropatología GRUPO IBÉRICO DE FERROPATOLOGÍA (GIF) <http://www.imppc.org/gif/web/>
- Se ha establecido el cribado mutacional de 23 genes implicados en 10 grupos de enfermedades raras del metabolismo del hierro mediante secuenciación Sanger. Se está en fase avanzada de validación del PANEL IRON_ANEMIAS para el diagnóstico de 53 genes responsables de 30 enfermedades de anemias hereditarias y enfermedades del metabolismo del hierro.
- 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, y actualmente se están llevando a cabo estudios de análisis bioinformáticos para identificar posibles genes candidatos y responsables de estas enfermedades. Está en progreso del análisis por exoma de una familia adicional en un caso de anemia diseritropoyética congénita tipo 3 esporádica donde aún no se conoce el gen causante de esta enfermedad.
- Se han realizado 8 publicaciones que incluyen estudios funcionales en las enfermedades: Síndrome de Hiperferritinemia Hereditaria con cataratas, atransferrinemia, IRIDA y Hemocro-

Producción Científica

5

Artículos generados
en Revistas

1

Comunicaciones
en congresos nacionales

10

Comunicaciones
en congresos internacionales

Producción Científica

8

Artículos generados
en Revistas

11

Comunicaciones
en congresos nacionales

11

Comunicaciones
en congresos internacionales

matosis Hereditaria y biosíntesis del grupo hemo.

- Se está participando en un ensayo clínico en atranferrinemia ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01797055 con Sanquin Blood Supply Foundation.
- La compañía farmacéutica Fibrogen, Inc. de USA ha llegado a un acuerdo de tareas de consultor con la Dra. M. Sánchez sobre la enfermedad de IRIDA para empezar un nuevo ensayo clínico.
- Hemos creado la herramienta web de diagnóstico y manejo de pacientes con **hiperferritinemia** HIGHFERRITIN, <http://highferritin.imppc.org>. Hemos publicado un artículo en Medicina Clínica sobre la sistemática diagnóstica en hiperferritinemia.
- Se ha registrado HIGHFERRITIN y logo como **Marca Registrada Europea** (referencia TM1480EU00, marca comunitaria numero 1409369).
- La Dra. M. Sánchez forma parte de la comisión Europea y Española de ORPHANET y ha redactado en inglés los abstracts de 8 enfermedades raras.

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.



El proyecto plantea dos objetivos principales:

1) Caracterización del síndrome autoinmune desarrollado por el ratón deficiente en PSGL-1 y análisis de su desarrollo con el envejecimiento. Gracias a la ayuda concedida por la Fundación Ramón Areces, hemos podido demostrar que la ausencia de este receptor leucocitario induce la activación del sistema inmune y promueve el desarrollo de una enfermedad autoinmune con características similares a la esclerodermia humana:

fibrosis en la piel, autoinmunidad, daño vascular y afectación de órganos internos. Este síndrome autoinmune es crónico y progresivo, de forma que los ratones jóvenes presentan autoanticuerpos circulantes, fibrosis en la piel con reducción del número de vasos pequeños y ya se observa el engrosamiento de la capa media de los capilares en el riñón y pulmón. Con el envejecimiento, la piel se vuelve esclerótica y el riñón y pulmón se afectan gravemente, produciéndose infartos renales y desarrollo de neumonía intersticial no específica. Por lo tanto, constituye el primer modelo descrito de ratón que presenta las tres características de la enfermedad humana (autoinmunidad, daño vascular, fibrosis y afectación de órganos internos) y esperamos que permita avanzar en el conocimiento del desarrollo de la esclerodermia, en el ensayo de tratamientos que impidan el desarrollo desde las etapas iniciales, y en el ensayo de tratamientos cuando la enfermedad ya está avanzada, para tratar de revertir el proceso y curar la enfermedad.

2) Estudio de la implicación de PSGL-1 en el desarrollo de enfermedades autoinmunes con implicación de tejido conectivo (esclerodermia, EMTC y lupus) y de enfermedades inflamatorias (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn). Los resultados indican que los niveles séricos de PSGL-1, P-Selectina, E-Selectina y L-Selectina constituyen un patrón característico para cada enfermedad. En cuanto al sistema inmune, se ha encontrado una molécula que podría estar implicada en la patogénesis de la esclerodermia y la EMTC por lo que podría ser diana de diagnóstico y diana terapéutica de la misma. En el caso del lupus, se ha encontrado que PSGL-1 podría jugar un papel en la alteración funcional de las células B y de las células dendríticas, por lo que también podría contribuir al desarrollo de la enfermedad humana. La relevancia del trabajo es la aportación de moléculas nuevas implicadas en el desarrollo de estas enfermedades autoinmunes, lo que aumenta la posibilidad de encontrar tratamientos eficaces para ellas.



Producción Científica

4

Artículos generados
en Revistas

1

Comunicaciones
en congresos nacionales

10

Comunicaciones
en congresos internacionales

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.



Bajo el término ictiosis hereditarias se agrupan numerosos desórdenes de la cornificación clínica y etiológicamente heterogéneos con un patrón de herencia mendeliano. Dentro de ellas destacan las ictiosis congénitas autosómicas recesivas (ICAR) que presentan un espectro fenotípico que abarca desde la Ictiosis Arlequín, hasta fenotipos menos severos como la Eritrodermia Ictiosiforme Congénita. Hoy en día se conocen nueve genes asociados con las ICAR: *TGM1*, *ABCA12*, *ALOX12B*, *ALOXE3*, *CYP4F22*, *NIPAL4*, *CERS3*, *PNPLA1* y *LIPN*. Es sabido que en nuestro país existe gran carencia con respecto al diagnóstico y manejo de este grupo de enfermedades, llegándose a establecer en el año 2012, que hasta el 92% de los pacientes no presentan diagnóstico genético establecido.

Este proyecto tiene como objetivo general identificar a todos los pacientes españoles con ictiosis congénitas autosómicas recesivas (ICAR), así como caracterizarlos clínica y genéticamente. Para ello nos apoyamos en el desarrollo de las nuevas tecnologías de secuenciación, que permiten el análisis simultáneo de decenas de genes previamente seleccionados y de forma coste-eficaz.

En estos años se han incorporado al estudio más de 150 pacientes con sospecha clínica de ICAR, y hemos identificado los genes causales en la mayoría de las familias. Durante el desarrollo del proyecto hemos conseguido diseñar un panel de genes asociados con ICAR que ha demostrado enorme aplicabilidad diagnóstica. Se han identificado mutaciones en todos los genes asociados con ICAR, excepto en el gen *LIPN*.

Aunque este gen se ha descrito como causante de ICAR, en realidad mutaciones en el mismo se han observado en pacientes que presentan manifestaciones clínicas en la edad adulta. Hemos detectado tanto nuevas mutaciones en genes recientemente identificados como mutaciones recurrentes que se analizarán dentro de un contexto genético-poblacional.



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.



Por sus propiedades óxido-reductoras el Cobre (Cu^+) es un metal esencial para la salud de los seres vivos y, a la vez, altamente peligroso. El cobre es utilizado por enzimas y proteínas estructurales en procesos tan esenciales como la respiración celular, neurotransmisión, el control del estrés oxidativo, la oxidación de metales, la formación de la matriz extracelular, la pigmentación de la piel y el procesamiento ligado a la producción de hormonas. Consumimos el Cu^+ en exceso y su peligrosidad, resultante de su capacidad de reaccionar con los

peróxidos y producir radicales hidróxilos que atacan y destruyen las moléculas orgánicas, explica que los organismos vivos hayan desarrollado un complejo sistema de homeostasis para mantener los niveles de Cu^+ dentro de los límites compatibles con la vida. Dentro de este sistema homeostático ATP7A y ATP7B, dos canales de Cu^+ que facilitan el paso del metal a través de las membranas celulares, juegan un papel esencial en la toma del metal por el organismo, en el suministro a las proteínas que lo necesitan y en la eliminación del exceso de Cu^+ tóxico. Siendo ATP7A y ATP7B muy semejantes estructural y funcionalmente, su diferente localización hace que tengan papeles totalmente distintos en el organismo. La exclusiva expresión de ATP7B en el hígado hace que juegue un papel esencial en la eliminación del 90% del Cu^+ que ingerimos con los alimentos. La enfermedad autosómica recesiva producida por mutaciones que destruyen su función, conocida como enfermedad de Wilson, resulta en su forma más grave en la intoxicación/destrucción de hígado y cerebro. La enfermedad de Menkes, producida por destrucción de la función de ATP7A, canal que en contraste con ATP7B es ubicuo, afecta seriamente la absorción del Cu^+

Producción Científica

4

Artículos generados
en Revistas

4

Comunicaciones
en congresos nacionales

4

Comunicaciones
en congresos internacionales

Producción Científica

2

Artículos generados
en Revistas

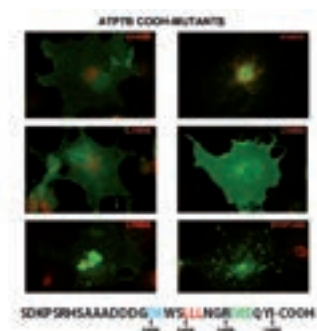
en el intestino y su captación por el sistema nervioso central, ello por expresarse ATP7A en el intestino y en las barreras (hematoencefálica, plexos coroideos) que separan el sistema nervioso central del resto del organismo.

Paradójicamente, la extrema gravedad de la enfermedad de Menkes se explica no solo por la carencia de Cu^+ descrita sino por la acumulación progresiva del poco Cu^+ que penetra en el organismo en la mayoría de tejidos y órganos, por ser la función principal de ATP7A, también de ATP7B, la de expulsar el Cu^+ de la célula.

La función de los canales ATP7B y ATP7A es estrictamente dependiente de su localización celular. En condiciones fisiológicas ambos son retenidos en el aparato de Golgi (TGN) donde ceden el Cu^+ a las proteínas que lo necesitan y circulan por él. El aumento en la concentración de Cu^+ en la célula provoca el transporte de ambos canales a la superficie celular donde cumplen la función crítica de expulsar el metal sobrante. Esta dependencia de la eliminación del Cu^+ sobrante de los mecanismos de transporte que operan en y entre la TGN y la superficie celular, explica el que las mutaciones que afectan dichos mecanismos de transporte alteren la función detoxificadora de ATP7A/ATP7B y alteren la normal homeostasis de Cu^+ . Es por su etiología que estas enfermedades presentan cuadros clínicos distintos a los de Menkes y Wilson, difíciles de diagnosticar, pues la afectación del metabolismo del Cu^+ va acompañada de los síntomas que añade la disfunción de las proteínas que comparten con ATP7A/ATP7B los mecanismos de transporte dañados. Esto hace que sea esencial identificar los mecanismos de transporte de ATP7A/ATP7B que operan en los distintos tipos de células para facilitar su diagnóstico, pronóstico y la estrategia de su tratamiento.

En este proyecto investigamos los mecanismos de transporte de ATP7B en el hepatocito del hígado, célula única responsable del vertido del Cu^{2+} a la bilis y por tanto de su eliminación del organismo, y lo hacemos en el contexto de la enfermedad de Wilson y de sus formas hepática y cerebral. Los resultados de nuestros estudios indican que, al contrario de los estudios que proponen que ATP7B carga los lisosomas con Cu^+ y estos vierten a la bilis el metal, ATP7B es transportado de la TGN al canalículo biliar, donde funciona en la eliminación del Cu^+ , en dos etapas; primero, a través del dominio basolateral de la célula y, posteriormente, por transcitosis a la membrana del canalículo biliar. También hemos llevado a cabo la caracterización de la señal de transporte DKWSLLL de ATP7B, en estudios paralelos, y observado que la mutación separada de cada uno de sus siete residuos produce diferentes cuadros de retención celular debido a su diferente lectura en distintos puntos del circuito de transporte.

En conjunto, los resultados de nuestros estudios han resultado, en la identificación de mecanismos de transporte de ATP7B en el hepatocito, distintos hasta los ahora propuestos, y han servido para identificar la membrana del canalículo biliar como sitio donde ATP7B funciona en la eliminación del Cu^+ a través de la bilis. Esto debe tener importancia a la hora de identificar, caracterizar y diagnosticar las enfermedades de la homeostasis del Cu^+ producidas por la afectación de los mecanismos de transporte y para entender la etiología de las formas hepática y cerebral de la enfermedad de Wilson, estudios que estamos llevando a cabo con la colaboración de los servicios de Anatomía Patológica y de Pediatría del Hospital la Paz, que nos proporcionan el acceso a los pacientes y las necesarias biopsias hepáticas.



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. Actualmente, se sabe que todas ellas tienen un componente epigenético. En concreto, se han identificado alteraciones en la



metilación de DNA. En este proyecto se ha investigado tanto alteraciones en el perfil de metilación de estas enfermedades, así como en otras con un componente autoinmune, como la inmunodeficiencia común variable (CVID) y se han investigado mecanismos relacionados con la adquisición o pérdida de la metilación de DNA y otros mecanismos relacionados en modelos de diferenciación relevantes a estas patologías. El interés del proyecto es doble: ayudar a entender mejor los mecanismos de regulación epigenética en modelos

celulares relevantes e identificar dianas terapéuticas comunes y específicas a este grupo e enfermedades. Los resultados del proyecto se resumen a continuación, y se corresponden con seis publicaciones: a) se han obtenido perfiles de metilación y de microRNAs específicos y asociados con la patología en RA (*J Autoimmun* 2013); b) se ha demostrado el papel central de PU.1 en la adquisición de los cambios de metilación de DNA y de NF-kB en los cambios de expresión de microRNAs en osteoclastogénesis, proceso clave de la destrucción de articulaciones en RA (*Genome Biol* 2013 y *Genome Biol* 2015); c) se ha identificado la capacidad del virus EBV, factor de susceptibilidad en enfermedades autoinmunes, para la adquisición de cambios epigenéticos y de expresión de microRNAs (*Nucleic Acids Res* 14a y *Nucleic Acids Res* 14b); y d) se han identificado alteraciones en procesos de desmetilación a lo largo de la maduración de linfocitos B en CVID, una inmunodeficiencia que confiere autoinmunidad (*Nat Commun* 2015).



Producción Científica

7

Artículos generados en Revistas

3

Comunicaciones en congresos nacionales

6

Comunicaciones en congresos internacionales

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 de este proyecto ha sido ahondar en mecanismos de programación de la susceptibilidad a la obesidad sensibles a factores nutricionales, particularmente en etapas vitales tempranas. En diferentes modelos animales, hemos 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 metabolismo energético y lipídico y (ii) las propiedades metabólicas del tejido adiposo blanco (TAB),

especialmente su capacidad de adquirir características propias del tejido adiposo marrón (proceso de marronización o *browning*, con emergencia de los llamados adipocitos *brite*, capaces de quemar grasas activamente). Es un tema de interés en los campos de la obesidad, la nutrición, la adipobiología y la biología del desarrollo, y que puede contribuir a la sustentación científica de propuestas de mejora de la alimentación, especialmente la infantil, incluyendo el desarrollo de alimentos funcionales en la prevención de la obesidad y sus secuelas metabólicas.

Se destacan los siguientes resultados:

- 1) en ratas, la suplementación con leptina durante la lactancia revierte la mala programación de la estructura y función del TAB asociada a una nutrición materna pobre durante la gestación; 2) en ratas lactantes, el beta-caroteno (BC) dietético es absorbido y parcialmente metabolizado, y BC y vitamina A preformada tienen diferente impacto sobre el TAB en desarrollo y la metilación de promotores para factores de transcripción adipogénicos. Efectos de la vitamina A preformada que exacerban el desarrollo de obesidad 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 nicotinamida incrementa el potencial de marronización del TAB en ratones jóvenes y este efecto persiste y se traduce en mayores niveles de expresión de marcadores de adipocitos *brite* termogénicos en TAB en la edad adulta, asociado a adipocitos más pequeños y ricos en mitocondrias, cambios en el estado de metilación de genes marcadores de los adipocitos *brite*, y resistencia a la obesidad inducida por la dieta; 4) intervenciones dietéticas que contrarrestan el desarrollo de

Producción Científica

6

Artículos generados en Revistas

2

Comunicaciones en congresos nacionales

7

Comunicaciones en congresos internacionales

obesidad en ratones adultos (suplementación con ácido linoleico conjugado, calcio o ambos) se asocian a cambios en el estado de metilación en TAB e hígado de genes involucrados en el metabolismo lipídico.

Estos resultados pueden contribuir al desarrollo de alimentos para etapas vitales tempranas funcionales en la prevención de la obesidad por estar enriquecidos en nutrientes capaces de modular el desarrollo temprano y la capacidad de maduración del tejido adiposo, con efectos a largo plazo.



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 estado 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 la regulan. La regulación de la expresión génica requiere de la íntima colaboración de factores de transcripción así como de cambios dinámicos de la estructura cromatínica. El presente proyecto 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 los últimos dos años de trabajo, hemos obtenido tejidos de ratones sometidos a protocolos de dolor inflamatorio agudo y crónico de ratones silvestres y ratones mutantes con dolor crónico o analgesia. El análisis de modificaciones epigenéticas en médula espinal y algunos centros cerebrales de control del dolor no ha mostrado resultados claros. Por esta razón, hemos encaminado nuestros estudios a la comparación de los transcriptomas cerebrales de animales silvestres, mutantes con analgesia, y animales modelos de artritis reumatoide (dolor crónico inflamatorio). Nuestros resultados preliminares muestran que los animales con artríticos poseen cambios de expresión génica en el cerebro relacionados con respuesta inflamatoria y respuesta inmune al compararlos con animales silvestres. Estos cambios no ocurren en animales con analgesia e incluso en animales con artritis pero sin dolor. Durante este último año de proyecto se confirmaran los cambios encontrados y en algunos genes se buscarán modificaciones epigenéticas asociados a estos cambios transcripcionales.

En los últimos dos años de trabajo, hemos obtenido tejidos de ratones sometidos a protocolos de dolor inflamatorio agudo y crónico de ratones silvestres y ratones mutantes con dolor crónico o analgesia. El análisis de modificaciones epigenéticas en médula espinal y algunos centros cerebrales de control del dolor no ha mostrado resultados claros. Por esta razón, hemos encaminado nuestros estudios a la comparación de los transcriptomas cerebrales de animales silvestres, mutantes con analgesia, y animales modelos de artritis reumatoide (dolor crónico inflamatorio). Nuestros resultados preliminares muestran que los animales con artríticos poseen cambios de expresión génica en el cerebro relacionados con respuesta inflamatoria y respuesta inmune al compararlos con animales silvestres. Estos cambios no ocurren en animales con analgesia e incluso en animales con artritis pero sin dolor. Durante este último año de proyecto se confirmaran los cambios encontrados y en algunos genes se buscarán modificaciones epigenéticas asociados a estos cambios transcripcionales.

Los acetilomas de la diferenciación neural

Investigador Principal: Mario Fernández Fraga

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

El objetivo de este proyecto es estudiar el papel de la acetilación de la histona H4 en la diferenciación de los tres linajes del desarrollo embrionario (ectodérmico, mesodérmico y endodérmico). Para ello, nos planteamos analizar sus niveles globales, determinar su distribución nuclear y caracterizar su distribu-

Producción Científica

9

Artículos generados en Revistas

11

Comunicaciones en congresos nacionales

6

Comunicaciones en congresos internacionales



ción en el genoma en relación a los perfiles de expresión génica y al grado de compactación de la cromatina. Para determinar los acetilomas completos de la histona H4 utilizamos técnicas de inmunoprecipitación de la cromatina (ChIP) combinadas con técnicas de ultra-secuenciación. Mediante técnicas de HPLC/HPCE e inmunodetección hemos determinado que los niveles de H4K16ac suben durante la formación de neurosféricas en la línea embrionaria de ratón JM8A3 y descienden ligeramente durante la formación de células parecidas a neuronas. Sin embargo, los niveles de H4K12ac descienden progresivamente durante todo el proceso de diferenciación neural *in vitro*. Mediante ensayos de expresión hemos demostrado que las histonas durante los primeros pasos de la diferenciación neural produce un descenso de las desacetilasas de histonas HDAC1 y HDAC2 que podría explicar el aumento de acetilación en la histona H4. Adicionalmente, hemos estudiado el papel de la acetilación de la histona H4 durante la diferenciación hematopoyética, y los resultados de nuestro trabajo han puesto de manifiesto que la acetilación de H4K16 juega un papel importante en la regulación de genes específicos durante la diferenciación mieloide y linfóide. Por otra parte, en el transcurso de estos experimentos, también identificamos marcas de acetilación de histonas asociadas con metilación e hidroximetilación del DNA genómico. Por ello, pusimos en marcha estudios que nos permitieron identificar modificaciones de histonas asociadas con patrones de metilación e hidroximetilación del DNA en células madre adultas.

En conjunto estos resultados sugieren que la acetilación de la H4K16 juega un papel clave en los procesos de diferenciación tanto ectodérmica como mesodérmica. El conocimiento del papel de esta marca epigenética asociada a diferenciación celular puede ser útil en el diseño de sistemas de cultivo *in vitro* de células destinadas a terapia regenerativa que eviten los problemas para la aplicación clínica, como pueden ser la diferenciación no deseada.



Producción Científica

6

Artículos generados
en Revistas

6

Comunicaciones
en congresos nacionales

10

Comunicaciones
en congresos internacionales

Alteraciones epigenéticas en neuronas tetraploides y enfermedad de Alzheimer

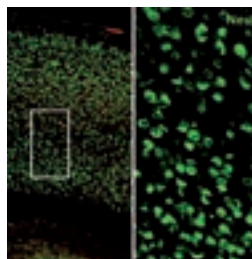
Investigador Principal: José María Frade López

Centro de Investigación: Instituto Cajal. CSIC. Madrid.



La tetraploidización somática neuronal sucede en procesos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, en la cual se han descrito alteraciones epigenéticas que podrían ser causadas por la duplicación del genoma en las neuronas afectadas. El objetivo de este proyecto ha sido la exploración de dicha hipótesis. Al comparar el transcriptoma de las neuronas diploides y tetraploides hemos observado que la tetraploidía neuronal no

supone cambios profundos en la expresión génica (cuando ésta se normaliza al nivel de ploidía), y que los genes *App*, *ApoE*, *Sorbs3* y *S100a2*, regulados epigenéticamente en Alzheimer, muestran niveles de expresión similares en ambos tipos de neuronas. Por tanto, la tetraploidía no parece ejercer un efecto significativo sobre las alteraciones epigenéticas globales observadas en la enfermedad de 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 al igual que sucede con las neuronas afectadas por dicha enfermedad, en la que se observan perturbaciones angiogénicas que se traducen en hipoxia. No obstante, el estado de metilación de las islas CpG presentes en la región genómica donde se localizan los genes de hemoglobina mencionados es similar en las neuronas diploides y tetraploides. Debido a la evidencia de que la tetraploidía neuronal no parece justificar las alteraciones epigenéticas asociadas con la enfermedad de Alzheimer, hemos centrado nuestro esfuerzo en descifrar posibles efectos de la tetraploidía sobre el *imprinting* genético en las neuronas. Para ello, nos hemos centrado en los complejos *Snrpn*, *Peg3* y *Rasgrf1*, conocidos por mostrar expresión en el sistema nervioso. Este estudio ha demostrado que la tetraploidización neuronal supone la hipometilación de la región reguladora del complejo *Peg3* de manera específica pues no se observan efectos asociados con la tetraploidización neuronal en los otros



Producción Científica

5

Artículos generados
en Revistas

7

Comunicaciones
en congresos nacionales

3

Comunicaciones
en congresos internacionales

complejos. Este efecto se debe a la incapacidad de una proporción sustancial de neuronas tetraploides para metilar las secuencias CpG hemimetiladas que se originan durante la replicación del ADN. Estos resultados suponen un desafío a la visión actual de que el *imprinting* genético no se altera en las células somáticas no transformadas.

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.



Una parte del proyecto ha estado dirigida a determinar 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 sanas o con diabetes gestacional hemos estudiado distintos aspectos del metabolismo lipídico en la madre y en los neonatos. En esta parte del proyecto se ha dedicado especial atención a la relación entre los cambios que se producen en parámetros lipídicos de la madre y su relación con el peso corporal y la masa de tejido adiposo en los recién nacidos, ya que una desviación en estos parámetros implica un riesgo de determinadas patologías cuando adultos.

Durante la primera mitad de la gestación, las ratas se alimentaron con una dieta isocalórica conteniendo distintos tipos de aceites 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 cuyas madres habían ingerido dieta conteniendo aceite de pescado pesaron menos, tenían menos tejido adiposo lumbar y presentaban una mayor sensibilidad insulínica que los de los otros grupos. El mecanismo epigenético involucrado lo hemos investigado relacionando estos resultados con cambios en la expresión de microRNAs en hígado y tejido adiposo en dichas crías adultas. También hemos realizado un estudio similar pero administrando a las ratas preñadas una dieta hipercalórica rica en grasas y azúcar o suplementando la dieta con ácidos grasos *trans* durante la primera mitad de la gestación, demostrando que se acumulan en el tejido adiposo de la madre, son liberados alrededor del parto y captados por la glándula mamaria, haciéndose asequibles al lactante. A su vez, hemos estudiado el mecanismo de transporte placentario de ácidos grasos en ratas preñadas, demostrando por primera vez la capacidad de la placenta para liberarlos al feto en forma de triglicéridos. En mujeres gestantes con diabetes gestacional hemos demostrado por primera vez la implicación de la proteína similar a la angiopoyetina-4 (ANGPTL4) en la aumentada masa de grasa corporal de sus recién nacidos. A su vez, aunque se conocía que la ANGPTL4 estimula la lipólisis en adultos, en mujeres sanas hemos demostrado que no contribuye al incremento de dicha actividad que se observa en recién nacidos tras el parto vaginal.



Regulación epigenética de Reelina en la enfermedad de Alzheimer

Investigador Principal: Javier Sáez Valero

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



Nuestro proyecto de investigación ha intentado esclarecer el papel de Reelina, una proteína que en cerebro adulto regula la 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 β) pueda tener en la

Producción Científica

18

Artículos generados
en Revistas

7

Comunicaciones
en congresos nacionales

24

Comunicaciones
en congresos internacionales

Producción Científica

2

Artículos generados
en Revistas

5

Comunicaciones
en congresos internacionales

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 también 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 β . De otro lado hemos demostrado que la inhibición de la actividad metil transferasa (DNMT1) en núcleo también promueve cambios en los niveles transcripcionales de Reelin. Sin embargo, aunque tras tratamiento *in vitro* con A β la expresión de Reelina aumenta, en paralelo a la disminución de los niveles de metil transferasa (DNMT1) en núcleo, no hemos sido capaces de observar cambios en la metilación del promotor (ensayos de PCR de metilación). Actualmente estamos refinando dicho análisis por secuenciación de la región promotora, tanto para los ensayos *in vitro* como el promotor de Reelina obtenido de 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.



El rápido desarrollo y uso de las telecomunicaciones, el transporte y la energía en las últimas décadas ha propulsado el avance de la sociedad a nivel global. En sintonía con este crecimiento, lo ha hecho la concienciación social y gubernamental sobre el evidente deterioro medioambiental e impacto sobre el clima vinculados al desarrollo. A este respecto, el uso de combustibles fósiles frente a los de biomasa así como de técnicas más eficientes, ha protagonizado uno de los grandes debates a nivel doméstico, industrial y científico.

Durante el desarrollo del proyecto Aeroclíma, se ha estudiado el impacto de las partículas emitidas de una gran variedad de combustibles y procesos de combustión sobre el clima, a través de la eficiencia de forzamiento directo de los aerosoles (DFE, *Direct Forcing Efficiency*) tanto a escala experimental como en atmósfera. Los resultados han permitido determinar, por primera vez, unos primeros modelos matemáticos que relacionan la DFE de las partículas de carbono, derivado de las propiedades ópticas, con sus características fisicoquímicas: color, morfología y composición química. En un espectro de absorción óptica que se mueve desde la radiación ultravioleta hasta la infrarroja, las partículas de carbono recién emitidas a la atmósfera adoptan colores que van del marrón parduzco (Br, *Brown Carbon*) al negro (BC, *Black Carbon*). En este estudio, se ha demostrado que esta tonalidad, derivada de la capacidad de la partícula para absorber luz, está estrechamente ligada no solo con el tipo de combustible sino con la eficiencia durante un mismo proceso. Esto implica la emisión de partículas que pueden tanto favorecer o contrarrestar el efecto de calentamiento sobre el clima a nivel local en un mismo proceso de combustión.

Estos resultados evidencian el caso peculiar de Madrid, que puede ser literalmente considerada un *hot-spot*, con valores de DFE frecuentemente positivos en la serie temporal estudiada durante el desarrollo del proyecto, asociados a una alta presencia de carbono



negro en la composición del aerosol atmosférico procedente de las emisiones de tráfico que dominan en la ciudad en ausencia de grandes emisiones industriales y uso de biomasa para calefacción.

Producción Científica

10
Artículos generados
en Revistas

35
Comunicaciones
en congresos internacionales

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) ensa-

y 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 magnitud 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.



El proyecto ha estudiado la abundancia de genes de resistencia a antibióticos (GRAs) y su movilización en el medio ambiente. Nos hemos centrado en estudiar qué pasa con estos genes ante episodios climáticos extremos, con el objetivo de conocer los posibles mecanismos de transferencia de GRAs y controlar la emergencia de nuevas resistencias.

El resultado más destacable del proyecto es que tanto la fracción bacteriana y vírica (bacteriófagos) de las muestras ambientales contienen abundantes

cantidades de resistencias y que éstas se encuentran especialmente en aguas residuales y lodos de depuradoras, que provienen de excreciones de humanos y animales, y que también se encuentran en aguas de ríos y, sobre todo, en el sedimento de estos ríos. En caso de episodios de fuertes lluvias, la corriente y turbulencias en el río remueven el sedimento, lo que permite resuspender los GRAs del sedimento que se incorporan al agua de río. En este caso se esperaría encontrar un aumento del número de GRAs en el agua, sin embargo, la dilución producida por el aumento de caudal del río compensa la transposición desde el sedimento y los números no varían significativamente. Pero esto no significa que no haya consecuencias a tener en cuenta. El mayor problema es la movilización de los GRAs que estaban inmovilizados en el sedimento, hacia otras zonas del río y el mar. La movilización de GRAs desde lodos

Producción Científica

1

Artículos generados
en Revistas

1

Comunicaciones
en congresos internacionales

Producción Científica

10

Artículos generados
en Revistas

10

Comunicaciones
en congresos nacionales

5

Comunicaciones
en congresos internacionales

de depuradora al medio ambiente también se debería considerar si se pretenden usar los lodos en agricultura, porque éstos se podrían disolver por efecto de fuertes lluvias.

Nuestros estudios de persistencia indican que los GRAs persisten muy bien en el medio ambiente, con mejor persistencia en la fracción vírica que en la bacteriana. Este hecho se ha observado en resistencias de aguas residuales, de río, o en los sedimentos de río cuando son sometidos a inactivación natural en mesocosmos. La persistencia de GRAs también es elevado sobre todo en la fracción vírica ante diversos tratamientos de desinfección (cloro, termal, UV, etc.). Estos resultados implican que estos genes de resistencia se encuentran circulantes en el medio ambiente en gran cantidad, que eventos asociados al cambio climático pueden movilizarlos todavía más y que por tanto pueden llegar a incorporarse a nuevas bacterias y producir nuevas bacterias resistentes a antibióticos que generarían problemas para la terapia en ámbitos clínicos.



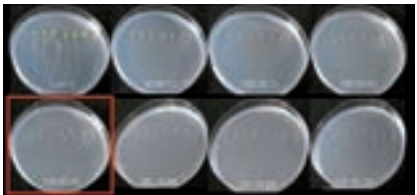
Estrategias moleculares para la biorremediación de suelos mineros y el mantenimiento del equilibrio del CO₂ atmosférico

Investigadora Principal: María C. Romero Puertas
Centro de Investigación: Estación Experimental del Zaidín. CSIC. Granada.



La pérdida de suelo puede afectar al cambio climático y una correcta gestión del mismo puede ayudar a combatir este problema mediante la repoblación forestal o revegetación del suelo: 1) evitando el incremento de carbono en la atmósfera producido por la liberación del carbono contenido en el suelo como consecuencia de la pérdida de cubierta vegetal y 2) la vegetación es capaz de captar

el carbono presente en la atmósfera contribuyendo así a la regulación del CO₂ presente en la misma y en consecuencia al clima global. 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 una selección a partir de una colección de mutantes de *Arabidopsis thaliana*. Así, se ha comparado el crecimiento de aproximadamente 7.000 líneas mutantes con respecto al WT en un medio conteniendo un cóctel de metales basado en los suelos originales, y se han obtenido 74 líneas que confirman el fenotipo de mayor resistencia y 56 líneas que confirman el fenotipo de mayor sensibilidad a metales que el WT. Además, se han identificado los genes responsables de la mutación en cada una de las líneas de interés y se han clasificado según su función metabólica. Finalmente, se han caracterizado 3 líneas resistentes y una línea sensible que podrían ser genes diana para establecer estrategias biotecnológicas con fines de fitorremediación para la recuperación y conservación de suelos mineros con alta concentración de metales. Se ha observado además que para la regeneración de estos suelos y el mejor crecimiento vegetal sería necesario el uso de enmiendas sobre el mismo.



Producción Científica

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

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.



En el proyecto titulado “Estudio de la invasión y tráfico intracelular de *Photobacterium damsela* subsp. *piscicida* con células no inmunitarias de dorada (*sparus aurata*)” hemos desarrollado el estudio de la adherencia e invasión de este patógeno de gran importancia en la acuicultura Mediterránea y Atlántica así como la expresión génica de citoquinas proinflamatorias y Mx en células no fagocíticas de dorada. Para el desarrollo de este proyecto hemos estudiado nuestra bacteria mediante el uso de microscopía electrónica de transmisión y barrido, así como de epifluorescencia. Gracias a estas técnicas hemos descubierto que nuestra bacteria clasificada como inmóvil presenta una estructura tipo fimbria que le confiere motilidad asociada a superficies sólidas y en los estudios de invasión desde el momento de contacto de la célula y la bacteria observamos una polarización de todas las bacterias que relacionamos con la existencia de estas estructuras.

Además, hemos desarrollado estudios para la mejora en la expresión de estas estructuras y para su posterior purificación y establecer su relación con la capacidad de la bacteria para adherirse e invadir a su hospedador. Los mutantes desarrollados durante este proyecto no han mostrado la pérdida de virulencia esperada y se necesita más trabajo en este campo para obtener una colección de mutante mayor. Los resultados obtenidos nos llevan a continuar el estudio de esta estructura tipo fimbria, que creemos firmemente que está involucrada en los procesos de internalización bacteriano indispensables para su posterior efecto citotóxico.



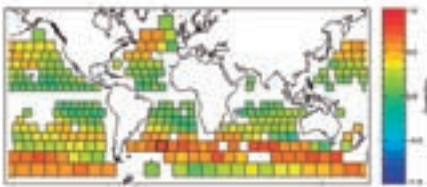
Reconstrucción del campo de velocidades de las corrientes oceánicas a escala global a partir de observaciones de satélite en el espectro de las microondas

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. Por un lado son las responsables de parte del transporte de calor desde latitudes bajas hacia los polos y de la redistribución y mezcla de fitoplancton, zooplancton, y contaminantes. Por el otro lado su conocimiento es importante para tareas operacionales como la búsqueda y rescate de naufragos, la predicción de la evolución de vertidos contaminantes o la gestión de los recursos pesqueros. También juegan un papel clave en tareas de optimización de los rumbos de los buques mercantes, especialmente en la actualidad con el aumento del precio del crudo. Esto hace que un problema importante en oceanografía sea la adquisición de medidas sinópticas del campo de velocidades del océano.

El campo de velocidades superficiales actualmente se estima de manera rutinaria a partir de las medidas del nivel del mar proporcionadas por la altimetría por satélite. A pesar del extenso uso de los campos de velocidades derivados de las medidas altimétricas, la separación entre las trazas de los satélites restringe la obtención



Producción Científica

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

Producción Científica

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

del campo de velocidades asociado a procesos con escalas inferiores a los 100-150. Además, el número limitado de altímetros disponibles induce a errores en la localización precisa de las corrientes. Esto limita la reconstrucción cuantitativa de las velocidades utilizando exclusivamente altímetros.

Una posible alternativa es la utilización de imágenes de satélite de la temperatura superficial del mar (SST) para estimar las corrientes ya sea directamente o combinando esta información con los altímetros. La ventaja de utilizar este tipo de imágenes es que permiten obtener una visión sinóptica de grandes porciones del océano y, en general, proporcionan una buena localización de las corrientes oceánicas. En particular las imágenes de SST proporcionadas por los radiómetros de microondas son las que ofrecen más posibilidades operacionales debido a su capacidad de observar el océano a través de las nubes y al mantenimiento la continuidad de las medidas con estos sensores. Sin embargo, el uso de las imágenes de SST para estimar las velocidades es complejo y requiere una buena comprensión de la dinámica de las capas superficiales del océano.

En este proyecto hemos investigado una nueva metodología que permita mejorar el posicionamiento de las corrientes marinas combinando las medidas del nivel del mar con las medidas de la temperatura superficial del mar. Los resultados nos muestran que, bajo las condiciones ambientales adecuadas, mejoramos significativamente la capacidad de reconstruir las corrientes marinas comparando con los métodos utilizados hasta el momento. En particular, hemos observado que en invierno nuestro método funciona mejor. Además, también hemos observado que este método funciona muy bien en la zona de la corriente circumpolar antártica, que juega un papel fundamental en el clima de la Tierra.

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 objetivo del proyecto es la búsqueda y evaluación 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). Una primera parte del proyecto se centró en la clonación y caracterización

de los enzimas responsables de la actividad QQ en dos cepas de origen identificadas con anterioridad: la cepa patentada *Tenacibaculum* sp. 20J y *Maribacter* sp. cepa 139. La identificación de la lactonasa Aii20J ha resultado en el depósito de una patente (Otero *et al.*, 2013), y la efectividad de esta enzima ha sido probada frente a distintos patógenos humanos, como *Acinetobacter baumannii*, y *Escherichia coli* (Mayer *et al.*, 2015) y en el patógeno de peces *Edwardsiella tarda* (Romero *et al.*, 2014). Se ha comprobado también la viabilidad de la utilización de estos enzimas y cepas de QQ para la mejora de la supervivencia de larvas de moluscos y el efecto de extractos celulares de la cepa 20J sobre la formación de biofilm en *Streptococcus mutans*, obteniéndose interesantes resultados que indican la presencia de un posible inhibidor de la señal AI-2 en esta bacteria (Muras *et al.* En preparación). El trabajo se complementó con el cribado para la búsqueda de nuevos enzimas y moléculas inhibitorias de actividad QS de origen bacteriano. Para ello se han generado distintas colecciones de cepas de orígenes diversos, como superficie de algas, corales, zona afótica y superficie del Mar Rojo y Mar Mediterráneo, sumando un total de 4.659 cepas. El cribado de la colección de bacterias marinas ha permitido hasta el momento la identificación de 29 cepas con elevada capacidad QQ de amplio espectro. 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*) para su posible utilización como agentes anti-fouling.



Producción Científica

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

De 7 de abril de 2015 a 7 de abril de 2018

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.

Durante estos primeros meses del primer periodo del proyecto se ha comenzado a ejecutar el plan de investigación original mediante la selección y análisis de muestras humanas portadoras de HH y mediante la investigación en modelos de ratón de HH. El acceso a estas muestras biológicas nos está permitiendo determinar el daño tisular a nivel molecular, mediante proteómica redox y empezar a seleccionar algunos biomarcadores potenciales, que tendrán que ser validados durante el siguiente periodo del proyecto. Por otro lado, se están comenzando a diseñar análisis experimentales más específicos respecto a las alteraciones que sufre la respuesta inmune por la deposición de hierro en HH. Esperamos que estos análisis contribuyan a identificar vías de intervención terapéutica específica.

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 constituye 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

Producción Científica

3

Comunicaciones
en congresos internacionales



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, nexo de unión de neuropatías hereditarias sensitivo-motoras

Investigadora Principal: Carmen Espinós Armero

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



La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) es una enfermedad rara (28/100.000) caracterizada por una amplia heterogeneidad clínica y genética. La secuenciación de exoma de una familia con CMT tipo axonal reveló una mutación novel p.R190W en el gen *MORC2*, hasta la fecha no relacionado con neuropatías. Posteriormente, el análisis mutacional en nuestra serie clínica identificó tres casos esporádicos: dos de ellos con la misma mutación y uno con el cambio novel *MORC2* p.S25L. Adicionales análisis genéticos e *in silico*

han confirmado las mutaciones y predicho que son patológicos. El cuadro clínico es variable: debut congénito o infantil y un fenotipo similar a atrofia muscular espinal o inicio en la segunda década con calambres, debilidad distal y pérdida sensitiva. Las dos mutaciones detectadas se localizan en el dominio ATPasa de *MORC2*. La mutación p.S25L conduce a una drástica reducción de la actividad ATPasa, mientras que p.R190W no la altera.

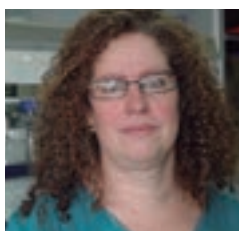
El estudio de expresión de *MORC2*, mediante PCR cuantitativa, reveló que entre otros tejidos murinos, se expresa en nervio ciático, médula espinal y cerebro. Resultados similares se obtuvieron mediante inmunoblot de proteínas totales. En su conjunto se demuestra por primera vez la expresión de *MORC2* en sistema nervioso periférico. En cuanto a la expresión de *MORC2* en nervio ciático, ésta se caracteriza por una expresión diferencial en los primeros estadios de vida, y también por una expresión diferencial de RNA y proteína lo que sugiere que el gen está bajo una regulación estricta de expresión y, por tanto, *MORC2* podría jugar un papel en la diferenciación de los nervios periféricos.

Los estudios de inmunofluorescencia en cortes transversales y longitudinales (*tissed fibers*) de nervio ciático de ratón indican que *MORC2* se expresa en axoplasma, en citoplasma y núcleo de célula de Schwann, colocalizando con un marcador de neurofilamento, pero no en mielina compacta. Este último hallazgo es importante porque mantiene relación con la patología axonal que muestran los pacientes con mutaciones en *MORC2*.

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

Producción Científica

1

Artículos generados
en Revistas

1

Comunicaciones
en congresos nacionales

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 explorará 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 uno 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 moleculares 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 endoplásmico, 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

Producción Científica

1

Artículos generados
en Revistas

2

Comunicaciones
en congresos nacionales

3

Comunicaciones
en congresos internacionales

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. Durante esta primera anualidad hemos identificado el perfil de expresión de *Wt1* durante el desarrollo del cerebro desde los estadios embrionarios hasta el adulto. Por otro lado, hemos puesto a punto la metodología que nos permite realizar cultivos primarios de diferentes tipos neuronales *Wt1KO* tamoxifen inducibles y hemos comenzado a estudiar el efecto de la eliminación de este gen en células en cultivo. Por último, hemos comenzado a generar tres modelos de ratones *Wt1KO* que nos permitirán estudiar la función de este gen *in vivo*. 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) se debe a una deficiencia de Propionil CoA Carboxilasa (PCC; EC 6.4.1.3), enzima que convierte el Propionil CoA (PCoA) en D-Metilmalonil CoA; se hereda con carácter autosómico recesivo. El acúmulo de PCoA produce trastornos mitocondriales con: acidosis metabólica grave; aumento de: amonio, cetónicos, lactato, glicina, glutamato, lisina, de síntesis de OLCFA (ácidos grasos impares) y de metilcitrato; así como disminución de glutamina, citrulina y aminoácidos ramificados. El control bioquímico

del paciente se hace en plasma (aminograma, acilcarnitinas, OLCFA, metilcitrato) y orina (orgánicos) líquidas. El tratamiento se efectúa con dieta limitada (no exenta) en precursores de PCoA (proteínas naturales y colesterol). El resto de aminoácidos esenciales no precursores de PCoA, lo damos como proteínas especiales añadiendo otros principios nutricionales; suplementamos con carnitina, y disminuimos

flora intestinal (productora de PCoA) con Flagyl. En nuestra experiencia entre 2013 y 2014 objetivamos, en pacientes PA, deficiencia en plasma de Coenzima Q10 (CoQ10).

Los objetivos del estudio de investigación son:

- Metodología adecuada para determinar aminograma, acilcarnitinas, OLCFA y CoQ10 en sangre depositada en papel S&S y ácidos orgánicos en orina impregnada en papel S&S. Se ha conseguido la metodología para valorar aminograma (completo para aminoácidos esenciales y citrulina) y acilcarnitinas (totalmente) en sangre total depositada en papel, tanto en controles como en 10 pacientes PA.
- Hemos confirmado que los PA son deficientes en CoQ10 en plasma, estamos verificando si podemos valorar CoQ10 y OLCFA en sangre total en S&S.

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 sus 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 re-

Producción Científica

1

Artículos generados
en Revistas

2

Comunicaciones
en congresos nacionales

2

Comunicaciones
en congresos internacionales

conexión 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.

En esta primera anualidad del proyecto los resultados obtenidos han contribuido a demostrar que la regulación intrínseca de la actividad eléctrica temprana determina la formación del cuerpo calloso. Además, hemos demostrado que existe una ventana de plasticidad neonatal en la que la agenesia del cuerpo calloso puede ser reparada. Estos resultados proporcionan una visión novedosa sobre cómo se forma el cuerpo calloso que contribuirá a diseñar nuevas terapias para el tratamiento de las enfermedades del cerebro.

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 humanos y murino; por lo que las IDPs son fundamentales para la comprensión de la inmunología humana. Actualmente es relativamente 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 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 IPD. En estos momentos, gracias a la financiación de este proyecto hemos conseguido identificar por secuenciación exómica tres nuevas mutaciones en cuatro pacientes con una deficiencia de anticuerpos que carecían de diagnóstico genético. Debido a que son tres nuevos genes no descritos anteriormente se está procediendo a su caracterización celular y molecular para confirmar que son los causantes de la patología. Estos estudios permitirán definir las mejores opciones terapéuticas para estos pacientes.

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.

Las laminopatías engloban una serie de enfermedades causadas por alteraciones en los niveles de las láminas (tipo A/C y B) que constituyen el principal componente fibrilar de la lámina nuclear. 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. 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, para la cual actualmente no existe una

Producción Científica

3
Artículos generados
en Revistas



terapia eficaz, es causada por una mutación en el gen de la huntingtina y se caracteriza por la presencia de disfunción motora y cognitiva. 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.

Durante estos primeros meses del proyecto hemos analizado los niveles de láminas B1, B2, A y C en distintas áreas cerebrales del ratón R6/1 (modelo de EH) a distintas etapas de la patología. Hemos observado un aumento de los niveles de todas las láminas analizadas pero en distintas etapas de la enfermedad. Mientras en el núcleo estriado y en la corteza cerebral los niveles de lámina B1 y 2 aumentan en edades pre-sintomáticas, en el hipocampo se detectan los cambios a partir de una edad sintomática. En cambio, los niveles de láminas A y C únicamente aumentan ligeramente en el núcleo estriado e hipocampo en etapas muy avanzadas de la enfermedad. Debido a que los cambios observados fueron mayores para la lámina B1, nos centramos en el estudio de esta isoforma. En muestras *post-mortem* de cerebros de pacientes de la EH hemos observado un aumento de sus niveles en la corteza frontal, tanto en grados iniciales (I-II de Vonsattel) como avanzados (III-IV) de la enfermedad, mientras que en el putamen únicamente detectamos el aumento en muestras de grados III-IV. A diferencia de lo observado en el modelo animal no detectamos cambios en el hipocampo. Para caracterizar las células en las que se está produciendo este aumento, realizamos marcajes por inmunohistoquímica en cerebros de ratones R6/1. Observamos que los niveles de lámina B1 aumentan de manera más significativa en las neuronas. En el hipocampo, el aumento está muy restringido a las capas CA1 y giro dentado, lo que puede explicar la falta de detección por Western blot en las muestras humanas. El análisis morfológico de los cerebros de los ratones R6/1 nos permitió determinar alteraciones de la morfología nuclear (disminución de la superficie) en neuronas del núcleo estriado. Para modular los niveles de lámina B1 en los ratones R6/1 y analizar su repercusión en los déficits cognitivos, se ha realizado un tratamiento con ácido betulínico. Hemos observado que el tratamiento con ácido betulínico, durante 8 semanas por vía oral, previene la aparición del déficit en la memoria espacial y en la memoria de reconocimiento en los ratones R6/1. Esta prevención se correlaciona con la normalización de los niveles de lámina B1 en el hipocampo. Actualmente estamos analizando su repercusión sobre los síntomas motores. Durante este periodo se han empezado a recopilar muestras sanguíneas de portadores de la mutación asintomáticos y de pacientes en distintos estadios de la enfermedad para analizar los posibles cambios en los niveles de láminas.

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.



En este proyecto se están aplicando técnicas de secuenciación masiva para realizar un análisis integrado del genoma de pacientes con enfermedades metabólicas hereditarias (EMH) con genotipo incompleto, con objeto de identificar mutaciones intrónicas patológicas que afecten al proceso de *splicing*. Hemos diseñado un panel de captura de genes para el análisis genético de mutaciones en EMH. Este panel captura la región exómica de 120 genes y la captura de la secuencia completa de 6 genes entre los que están el gen PAH y el gen OTC. Se

han analizado seis pacientes portadores de una sola mutación patogénica en el gen de la PAH (chr12: 103232003-103311463). La cobertura fue del 99% con una cobertura media mínima de 446x (341-817). Tras el filtrado por calidad de secuencia y el alineamiento de las lecturas con la secuencia genómica (hg19) se han identificado una media de 140 SNV de las cuales 135 están en los intrones. Se han seleccionado 10 variantes intrónicas nuevas para su evaluación posterior.

Asimismo, se han analizado, mediante un sistema de minigenes, diferentes mutaciones previamente reportadas, con efecto sobre *splicing* conocido o no, para confirmar el efecto de cada mutación y proporcionar un sistema *in vitro* para evaluar las estrategias terapéuticas basadas en oligonucleótidos an-

Producción Científica

1

Comunicaciones
en congresos nacionales

Producción Científica

1

Artículos generados
en Revistas

tisentido (AONs) y sobreexpresión de snRNAU1. Hemos evaluado cinco mutaciones intrónicas, tres en el gen PAH (c.1066-11g>a, c.1199+17g>a y c.1199+20g>c) responsables de fenilcetonuria y dos en el gen *HEXB* (c.445+1G>A y c.1509-26G>A) causantes de la patología de almacenamiento lisosomal llamada Enfermedad de Sandhoff o Gangliosidosis GM2 tipo II. En todas se confirma un defecto de *splicing*, bien por creación de un sitio críptico de *splicing*, o bien provocando la exclusión del exón correspondiente (*exon skipping*). Esto último se debe a la disrupción del sitio de *splicing* natural por la mutación o por abolir secuencias potenciadoras de *splicing* y/o creación de una secuencia silenciadora, según predicen diversos programas bioinformáticos.

Por otra parte, se investiga en estrategias de administración de AONs dirigidos a los defectos de *splicing*. Recientemente se ha descrito 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. Hemos clonado la secuencia de un AON que modula el *splicing* del exon 11 del gen PAH, previamente ensayado con éxito en ratones, en un vector productor de minicírculos, fusionado con el snRNAU7. Tras el clonaje, se transformaron bacterias de la cepa bacteriana ZYCY10P3S2T y se han producido con éxito los minicírculos por inducción con arabinosa. Tras la purificación de los minicírculos, se transfectarán inicialmente en células de hepatoma para analizar el efecto sobre el *splicing* del gen PAH.

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

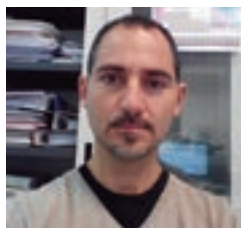
y maduración intracelular y cuyos mecanismos patogénicos no están aclarados. El objetivo de este proyecto es tratar de identificar las vías de tráfico, y aquellas proteínas y mecanismos reguladores que pudieran afectar al movimiento del canal hacia y desde la membrana neuronal, tanto en su forma nativa como en los mencionados mutantes. Una de las principales dificultades de la investigación con el canal Nav1.1 es la inestabilidad intrínseca de este gen. Por ello, en la fase inicial del proyecto se ha puesto a punto una metodología que permite la manipulación del mismo mediante técnicas estándar de biología molecular y celular. También se están desarrollando herramientas imprescindibles para la caracterización de los procesos de tráfico intracelular como son anticuerpos específicos y una serie de construcciones de las subunidades alfa y beta adecuadas para captura e identificación mediante técnicas de proteómica de proteínas interaccionantes. Igualmente se trabaja en la definición de mecanismos postraduccionales (fosforilación) que puedan modular la llegada o la retirada de la membrana de los componentes de canal Nav1.1. Para ello, estamos combinando técnicas bioquímicas, de biología molecular y celular, y electrofisiológicas. 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 CO₂

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 CO₂ 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 CO₂ en combustibles es valioso puesto que no solo contribuye al ciclo del carbono sino que además puede minimizar los efectos del cambio climático.

Recientemente, una nueva familia de materiales que está teniendo un gran interés son los materiales híbridos semiconductores con estructura de perovskita. 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 CO₂.

Producción eficiente de combustibles solares mediante el desarrollo de nuevas perovskitas con capacidad redox para la disociación termoquímica de CO₂ y H₂O

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 creciente interés en emplear esta fuente renovable también para activar procesos químicos. Estas sustancias, que constituyen lo que se conoce como combustibles solares, son ricas en energía y se obtienen mediante procesos que permiten almacenar parte de la radiación solar en los enlaces moleculares, y pueden contribuir no solo a aumentar la sostenibilidad del transporte, sino

también a un aprovechamiento más eficiente del recurso solar.

Entre las posibles alternativas para obtener combustibles solares, los ciclos termoquímicos basados en óxidos metálicos para la disociación de agua y CO₂ a temperaturas elevadas constituyen una de las vías más prometedoras para obtener gas síntesis (CO+H₂), a pesar de que hasta el momento los rendimientos obtenidos son relativamente modestos. En este sentido, el diseño de nuevos materiales redox más eficientes y adaptables a las distintas condiciones de operación podría contribuir a hacer realidad la producción plenamente renovable de combustibles.

En este contexto, los avances recientemente obtenidos utilizando perovskitas de estequiometrías complejas como La_{1-x}Sr_xMnO_{3-δ}, La_{1-x}Sr_xCoO_{3-δ}, y La_{1-x}Sr_xMn_yAl_{1-x}O_{3-δ} 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 mayores capacidades para la producción de combustibles solares. 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 obtener una mejor comprensión del mecanismo de los procesos

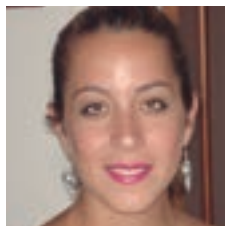
en la interfase gas-sólido empleando técnicas de caracterización “operando”, con el fin de utilizar el conocimiento adquirido para optimizar los materiales redox empleados.

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 @-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 @-aromático.

Por otro lado, se pretende diseñar estrategias *in-situ* de diagnosis y prognosis 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 éstas últimas destaca la biomasa que, además de energía, puede dar lugar a productos químicos de interés.

El presente proyecto de investigación tiene una doble vertiente. Por un lado, la obtención de energía a partir de la biomasa, centrándose en procesos de producción de diésel a partir de derivados del furfural mediante condensaciones,

hidrogenaciones y deshidrataciones o de foto-reformado, con generación de hidrógeno, sobre sistemas metálicos soportados sobre semiconductores. Por otro lado, la producción selectiva de alcohol furfúrico vía hidrogenación del furfural. En ambos casos se plantea como reto el llevar a cabo las reacciones sin separación intermedia mediante procesos “one-pot”. 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.

Durante estos primeros meses del proyecto se ha abordado la síntesis y caracterización de dos tipos de sistemas a emplear como catalizadores o soportes: por un lado, nanopartículas de MgO y ZrO₂ de

Producción Científica

1

Comunicaciones
en congresos nacionales

1

Comunicaciones
en congresos internacionales

Producción Científica

2

Comunicaciones
en congresos internacionales

tamaño controlado mediante el método de microemulsión; por otro, sistemas metálicos (Au, Pt, Pd) soportados sobre TiO₂. Estos últimos sistemas han sido ensayados, asimismo, en procesos de producción fotocatalizada de hidrógeno a partir de alcoholes derivados de la biomasa, poniendo de manifiesto la influencia en el proceso de factores tales como el sustrato empleado como agente de sacrificio o el metal noble soportado (tipo y carga metálica).

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 han 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 especificidad 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. 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 útiles para la generación de vacunas, y que el uso de exosomas derivados de reticulocitos servirá como una nueva plataforma de nanovacunas contra dichas parasitosis. En los primeros seis meses nos hemos concentrado en optimizar la metodología para descubrir los antígenos parasitarios asociados a exosomas presentes en plasma de cada una de las especies. Primero, definimos los protocolos de extracción de muestras y su procesamiento. Optamos por la cromatografía de exclusión molecular ya que permite eluir fracciones puras de exosomas, libres de proteínas plasmáticas abundantes que pudieran enmascarar proteínas poco comunes. Siguiendo esta metodología, se realizó un estudio piloto con tres muestras por parásito siguiendo el protocolo habitual de proteómica seguido hasta ese momento. Después de varias modificaciones, como el uso de más de una enzima

Producción Científica

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

Producción Científica

- 4 Comunicaciones en congresos internacionales

para la digestión, conseguimos multiplicar el número de proteínas identificadas. Asimismo, se han comparado distintos equipamientos y tiempos de cromatografía. Con el espectrómetro de masas Thermo LTQ Orbitrap Velos Pro y un aumento en 30 minutos se ha conseguido multiplicar por 5 el número de proteínas identificadas. Con la utilización del espectrómetro de masas de última generación Thermo Orbitrap Fusion (con el único ejemplar disponible en Europa, en concreto en el CRG, Barcelona), se ha conseguido multiplicar por 8 el número de proteínas identificadas. En la actualidad, y siguiendo con el cronograma previsto, se está procediendo al procesado de 50 muestras y la identificación inequívoca de proteínas asociadas a exosomas de plasma.

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 de 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 de 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. En estos meses se han testado en cultivos celulares *in vitro* los péptidos bloqueantes de la función de las tetraspaninas y se han generado las herramientas necesarias para la puesta en marcha de abordajes cuantitativos destinados a la búsqueda de receptores funcionalmente relevantes en la funcionalidad de las vesículas exocíticas.

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 mé-

Producción Científica

2
Comunicaciones
en congresos internacionales

Producción Científica

1
Comunicaciones
en congresos nacionales

todos 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.

En los primeros meses de desarrollo del proyecto, hemos comenzado a profundizar en la comprensión del mecanismo de regulación de la síntesis del ARN ribosómico. Para ello, estamos llevando a cabo estudios estructurales mediante microscopía electrónica que complementamos con diversos experimentos *in vivo*. Aunque todavía son preliminares, nuestros resultados apuntan a un mecanismo único que permite apagar y encender la producción de ARN ribosómico según las condiciones externas.

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.

Resultados del proyecto durante 2015:

Muchas interacciones proteína-proteína (IPP) tiene lugar mediante péptidos cortos y a menudo helicoidales. Hemos utilizado moléculas que imitan estos péptidos para inhibir sus IPPs. Para ello, nos hemos basado en péptidos fotoconmutables con poca estructura secundaria que desarrollamos como moduladores de la endocitosis mediada por clatrina (Nevola *et al.* 2013). Ahora hemos llevado a cabo unos análisis sistemáticos de una serie de péptidos entrecruzados con azobenceno para evaluar la importancia de la estructura secundaria del péptido en su interacción con la proteína diana e identificar los requisitos de diseño de inhibidores fotoconmutable de IPPs. Observamos que las estructuras flexibles muestran una mayor capacidad inhibitoria y de fotoconmutación, y esto sugiere que la ausencia de estructuras helicoidales en el péptido inhibidor libre no es una limitación a la hora de considerar candidatos a inhibidor fotoconmutable. Por lo tanto, hemos descrito una metodología para el diseño racional de péptidos fotoconmutables y hemos ampliado el campo de los inhibidores potenciales de IPPs al conjunto de péptidos flexibles.

Producción Científica

2

Artículos generados
en revistas

4

Comunicaciones
en congresos nacionales

7

Comunicaciones
en congresos internacionales

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 G_q , 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/SQSTM1 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 dis-

Producción Científica

2

Artículos generados
en revistas

2

Comunicaciones
en congresos internacionales



función 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>).

En este primer año del proyecto nos hemos centrado en la chaperona de histonas SET/TAF-I β , que es una proteína oncogénica bien conocida. Los resultados obtenidos, recién publicados en la revista oficial de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos (*PNAS*), demuestran que el citocromo c viaja desde la mitocondria hasta el núcleo al inducir apoptosis en células HeLa con drogas que específicamente generan roturas en el ADN de doble cadena. Una vez en el núcleo celular, el citocromo c es capaz de bloquear los dominios de unión a histonas de SET/TAF-I β e impedir el ensamblaje de nucleosomas, esencial para la reparación del ADN dañado.

Dado que el citocromo c sufre modificaciones post-traduccionales que alteran su estructura y función, el proyecto también pretende determinar cómo la fosforilación de ciertas tirosinas modifica la afinidad del citocromo c por sus nuevas dianas. De este modo se ha diseñado y producido una forma mutante de citocromo c, en el que la tirosina en posición 48 se ha sustituido por el aminoácido no canónico *p*-carboximetil-L-fenilalanina (*p*CMF). Asimismo, hemos empezado a construir la red biointeractómica del citocromo c fosforilado, cuyos resultados se irán validando mediante técnicas biofísicas transversales, aproximación innovadora aplicada con éxito por nuestro equipo en estudios previos (www.ibvf.csic.es/en/biointeractomics).

En último término, 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.



El objetivo principal propuesto para este proyecto de investigación consiste en la obtención de Materiales con propiedades Superconductoras a muy Alta Temperatura Crítica. La metodología propuesta consiste en llevar a cabo un estudio sistemático de óxidos múltiples del tipo: $TM_xCu_{1-x}Sr_2TRCu_2O_{8-d}$ (donde TM representa un elemento de transición -incluyendo W y Fe- y TR un elemento de las tierras raras) desde la preparación de los mismos hasta la correspondiente y detallada caracterización macro y microestructural y a la determinación de sus

propiedades eléctricas y magnéticas; también se van a realizar estudios espectroscópicos por medio de XPS.

Durante este primer año, se ha llevado a cabo la síntesis de dichos materiales por diferentes procedimientos (método cerámico y síntesis en condiciones extremas) seguido de oxidación selectiva de cationes utilizando vía electroquímica, corrientes de oxígeno y de ozono a la presión ambiente y temperaturas crecientes y a muy altas presiones de oxígeno y altas temperaturas en un Equipo tipo "BELT", utilizando diversos cloratos y peróxidos como agentes oxidantes.

Tal y como se esperaba, las diferentes vías de oxidación dan lugar a diferentes materiales finales a partir de un mismo precursor, lo que nos permite ir evaluando la influencia de la oxidación en todas las pro-

Producción Científica

2

Artículos generados en revistas

13

Comunicaciones en congresos nacionales

10

Comunicaciones en congresos internacionales

Producción Científica

1

Artículos generados en revistas

1

Comunicaciones en congresos nacionales

4

Comunicaciones en congresos internacionales

propiedades: estructurales, eléctricas y magnéticas de los materiales resultantes. Un primer resultado interesante es que, contrariamente al paradigma establecido para la funcionalidad entre algunas distancias interatómicas y la temperatura crítica T_c , habitual en los cupratos superconductores convencionales, observamos que T_c crece cuando disminuye la altura de la pirámide de coordinación del cobre en los “planos” superconductores.

Más aún, de este modo, hemos conseguido triplicar, hasta unos 90 K, la máxima temperatura crítica conocida para diferentes miembros de esta familia. Ello va acompañado de un interesante proceso Redox entre los diferentes cationes de la estructura que, naturalmente, depende de la presión de oxígeno y la temperatura.

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.

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 sanos, 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 mito-

Producción Científica

- 2 Artículos generados en revistas
- 3 Comunicaciones en congresos nacionales
- 5 Comunicaciones en congresos internacionales

Producción Científica

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

condrial 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.

En este periodo de actividad del proyecto hemos demostrado que la actividad de IF1 como inhibidor de la ATP sintasa está regulada por fosforilación del residuo de serina 39 mediado por la actividad de una protein quinasa mitocondrial dependiente de cAMP. Además, hemos demostrado que la sobreexpresión de IF1 en hígado de ratones induce un fenotipo metabólico que por inhibir la fosforilación oxidativa propicia la carcinogénesis.

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.



En la actualidad sabemos que las células tumorales manipulan su metabolismo para generar la energía y elementos estructurales básicos requeridos para mantener tanto su crecimiento como propiedades malignas. 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 desregulación 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 en células tumorales 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 tipos específicos de lípidos, nucleótidos y otros componentes celulares básicos. Durante este año, hemos llevado a cabo rastreos funcionales en células de cáncer de mama con el fin de caracterizar el valor terapéutico de este “core” metabólico Vav-dependiente en la tumorigénesis primaria y metástasis de cáncer de mama. Esto nos ha llevado a identificar la ruta del mevalonato y, dentro de ésta, a enzimas clave de la misma (Hmgcs1, Hmgcr) que juegan papeles esenciales en los procesos malignos antedichos. Así, hemos visto que la eliminación de cada una de estas proteínas por técnicas de interferencia genética da lugar a un menor crecimiento de la masa tumoral y a la eliminación total de la diseminación metastática de las células tumorales al pulmón y otros órganos. Éste efecto se debe al papel que esta ruta juega en la supervivencia de las células tumorales tanto a nivel de tumor primario como en las células tumorales que se han extravesado a nichos periféricos como el parénquima pulmonar. Estos resultados sugieren que ambas proteínas podrían ser de interés como dianas farmacológicas en un futuro próximo. Nuestro trabajo seguirá avanzando a lo largo de los años próximos en la disección molecular de esta ruta así como en la identificación de nuevas vías metabólicas Vav-dependientes implicadas 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

Producción Científica

3

Artículos generados
en revistas

1

Comunicaciones
en congresos nacionales

4

Comunicaciones
en congresos internacionales



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 el potencial de las NADPH oxidasas como diana terapéutica frente a la CML. Teniendo en cuenta estos precedentes estamos interesados en estudiar la implicación de las NADPH oxidasas en la regulación del metabolismo de las células leucémicas. Durante esta primera anualidad del proyecto hemos comenzado a estudiar la posible implicación de las NADPH oxidasas en el control del metabolismo de las células leucémicas. Hemos analizado el patrón de expresión de esta familia de enzimas en células K562 (línea celular modelo de CML) y actualmente lo estamos haciendo con células MOLM13, como modelo de leucemia mieloide aguda o AML. El silenciamiento mediante RNAi de las NADPH oxidasas que se expresan en las células K562 (Nox2, Nox5 y Duox2) provoca una inhibición de la proliferación, lo que sugiere la importancia de esta familia de enzimas para las células leucémicas.

Además, hemos analizado el efecto de la inhibición de la actividad NADPH oxidasa en células K562 sobre diversos parámetros metabólicos. El ratio ADP/ATP, NADH/NAD⁺ y NADPH/NADP⁺ se incrementó tras el tratamiento con un inhibidor de NADPH oxidasas como el DPI. Estos cambios podrían explicarse por una ralentización del metabolismo energético. Actualmente estamos llevando a cabo estudios de espectrometría de masas para determinar si existen cambios en el perfil de metabolitos celulares cuando se inhibe la actividad NADPH oxidasa.

Teniendo en cuenta los resultados descritos, hemos comenzado a estudiar la posibilidad de emplear tratamientos combinados basados en usar inhibidores de NADPH oxidasas (DPI) e inhibidores de enzimas metabólicas. Hemos empleado un inhibidor del transportador de glucosa (phloretina), un inhibidor de la hexoquinasa (2-DG o 2-desoxiglucosa) y un inhibidor del complejo piruvato deshidrogenasa (DCA o dicloroacetato). Aunque la combinación con phloretina no parece tener efectos sinérgicos, la combinación de DPI con 2-DG ha resultado ser fuertemente sinérgica, a la hora de inhibir la proliferación y la capacidad clonogénica de células K562, además de incrementar en mayor medida que los tratamientos individuales la apoptosis celular. Actualmente estamos comenzando a encontrar resultados similares al combinar DPI con DCA, lo que pone de manifiesto que el uso combinado de inhibidores de NADPH

Producción Científica

2

Comunicaciones
en congresos nacionales

Producción Científica

1

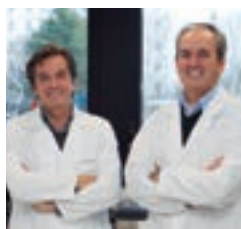
Comunicaciones
en congresos nacionales

oxidasa junto con inhibidores de enzimas metabólicos puede ser una interesante estrategia terapéutica frente a la leucemia. En los próximos meses comenzaremos a llevar a cabo este tipo de experimentos en células MOLM13, así como en células primarias de pacientes tanto de CML como de AML. Asimismo, estudiaremos el mecanismo por el cual se produce el sinergismo, lo que nos permitirá dilucidar con más claridad el papel de las NADPH oxidasas en el control del metabolismo leucémico.

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.



Los avances en el conocimiento sobre la patogenia celular y molecular de las neoplasias linfoides están facilitando el desarrollo racional de terapias más efectivas y menos tóxicas. Nuestro grupo ha demostrado que los ratones con ablación genética de la proteína AE2 presentan una reducción en el número de linfocitos T reguladores. Mediante el diseño y uso de péptidos que interaccionan con el tercer “loop” extracelular de AE2, hemos observado *in vitro* que uno de estos péptidos, p17AE2, induce apoptosis de los linfocitos Tregs y aumenta

la proliferación de los linfocitos CD4+ T efectores. Asimismo, p17AE2 induce apoptosis en 35 de 60 (58%) líneas celulares derivadas de pacientes con leucemias y linfomas B, y mielomas, y en 10 de 22 (45%) muestras primarias, sin apenas mostrar efecto sobre linfocitos B no tumorales.

Resultados preliminares sugieren que el efecto mecanístico de p17AE2 en células linfoides se debe a su interacción física con AE2 lo que modifica el intercambio fisiológico de Cl⁻/HCO₃⁻, induciendo variaciones del pH_i en los diferentes tipos de linfocitos T que conllevan cambios en la proliferación, a la vez que reduce el pH_i en linfocitos B tumorales e induce una apoptosis rápida y masiva. En base a estos datos nuestra hipótesis de trabajo postula que una única molécula, p17AE2, podría desempeñar un doble efecto terapéutico antitumoral en neoplasias linfoides mediante i) la inducción directa de apoptosis en células linfoides B tumorales y ii) la activación de la respuesta inmune antitumoral mediada por linfocitos T basada en la disminución de los linfocitos T reguladores y en el aumento de linfocitos T efectores citotóxicos.

Nuestra hipótesis de trabajo postula que una molécula, p17AE2, podría desempeñar un doble efecto terapéutico antitumoral en neoplasias linfoides mediante el bloqueo selectivo del intercambiador aniónico SLC4A2 (AE2). En este proyecto pretendemos testar esta hipótesis mediante el desarrollo de los siguientes objetivos concretos:

- Objetivo 1: Definir los mecanismos celulares, físico-químicos y moleculares asociados a los efectos de p17AE2 en las diferentes poblaciones linfoides B y T.
- Objetivo 2: Explorar el potencial terapéutico de p17AE2 a través de su interacción con AE2, mediante i) la regulación de la inmunidad antitumoral mediada por células T y ii) la inducción directa de apoptosis en leucemias, linfomas y mielomas en modelos *in vitro* e *in vivo*.

Nuestras expectativas son que este proyecto permitirá establecer el concepto de que la inhibición farmacológica de AE2 constituye una nueva y válida aproximación terapéutica en neoplasias linfoides B. En tal caso, nuestros objetivos futuros pretenderán diseñar péptidos derivados más estables y activos y/o realizar *screening* de moléculas pequeñas con actividad sobre AE2, las cuales podrían ser evaluadas en ensayos clínicos con pacientes con neoplasias linfoides.

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 la 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 estudia 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 están diseñando y aplicando una serie de nanosensores fluorescentes intracelulares e intra-mitocondriales, con objeto de discriminar diferentes estados metabólicos celulares. Pero para ello, 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 utiliza 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.

Actualmente, ya se han desarrollado varios nanosensores capaces de seguir la regulación celular de iones Zn (II), uno de los principales mecanismos de señalización celular e implicado en problemas de inmunodeficiencia. Esto ha dado lugar a una publicación en una prestigiosa revista internacional, en el ámbito de la química multidisciplinar (*Chem. Commun.* 2015, 51:16964).

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

Producción Científica

1

Artículos generados
en revistas



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 ello, 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 Mª 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 monitorea 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. 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. Hasta la fecha, hemos avanzado en el conocimiento de las bases moleculares del efecto antitumoral de estos péptidos y hemos puesto a punto una técnica que nos permite determinar la captación de glucosa en diferentes tipos celulares.

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. Durante años, se ha descrito la acumulación de mutaciones en el DNA mitocondrial (mtDNA) en prácticamente todos los tipos tumorales, aunque todavía se desconoce su transcendencia en el proceso tumoral. Algunos investigadores postulan que esta acumulación de mutaciones podría alterar la función mitocondrial en las células tumorales y proporcionarles una ventaja selectiva. 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. En estos primeros 8 meses de proyecto hemos conseguido recopilar más de 900 muestras de tejido humano incluyendo muestras pareadas de tejido tumoral y tejido normal en cada paciente y provenientes de los tumores con mayor prevalencia en la población mundial. Contamos ya con datos de secuenciación preliminares de un poco menos de 600 de estas muestras que nos han permitido identificar evidencias de presión selectiva en la acumulación de mutaciones en el mtDNA así como de nuevos mecanismos moleculares implicados en la acumulación y reparación de los daños producidos en el DNA mitocondrial durante el desarrollo tumoral. Durante los siguientes años del proyecto, seguiremos recopilando un mayor número de muestras tumorales humanas y continuaremos nuestro esfuerzo de secuenciación para validar los datos preliminares observados hasta ahora. Por último, llevaremos a cabo una caracterización transcriptómica de las muestras recopiladas para caracterizar las consecuencias funcionales de las alteraciones genómicas identificadas. Los resultados que se obtengan durante este proyecto 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.

Producción Científica

3

Comunicaciones
en congresos nacionales

5

Comunicaciones
en congresos internacionales

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 (queso, vino, etc.) debido a la actividad enzimática de algunas cepas y especies de bacterias lácticas con capacidad de descarboxilar los aminoácidos precursores y dar lugar a las aminas biógenas correspondientes. 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 problemática. La reducción de las cantidades de BA es, sin duda, un desafío importante para los productores de vino. Una alternativa en estos casos es el uso de enzimas que sean capaces de degradar las BA, una vez que están presentes en los vinos.

En este proyecto se intenta aplicar la biotecnología enzimática a la solución de dos relevantes problemas de seguridad alimentaria. La detección de compuestos nocivos en alimentos y la posible eliminación de estos compuestos tóxicos transformándolos en productos inocuos.

Utilizando enzimas con actividad amino oxidasa intentamos diseñar biosensores sencillos y eficientes para la detección de aminas biógenas en alimentos. Utilizando el mismo tipo de enzimas intentaremos preparar catalizadores muy activos y estables capaces de transformar las aminas biógenas en aldehídos inocuos. En este segundo caso necesitaremos eliminar instantáneamente el peróxido de hidrógeno producido para que su acumulación no pueda inactivar las enzimas ni oxidar compuestos relevantes

Producción Científica

1

Artículos generados en revistas

2

Comunicaciones en congresos nacionales

3

Comunicaciones en congresos internacionales

presentes en el alimento (p. ej. en el vino), para ello utilizaremos enzimas con actividad catalasa.

Los dos objetivos principales son:

- A.- Diseño de Biosensores de amino oxidasas para detectar aminas biógenas en alimentos. Inmovilización orientada de variantes de amino oxidasas sobre soportes heterofuncionales de grafeno oxidado para lograr la detección electroquímica del peróxido de hidrógeno producido, interaccionando con el mismo soporte-electrodo en que está inmovilizada la enzima.
- B.- Co-inmovilización de las dos enzimas (Amino oxidasa y catalasa) en el mismo soporte para lograr la eliminación instantánea del peróxido de hidrógeno producido en el proceso de oxidación.

Se trata de un proyecto multidisciplinar que incluye la búsqueda de nuevas amino oxidasas, la utilización de enzimas recombinantes, y el diseño de mutagénesis dirigida para la orientación correcta de la enzima sobre el soporte-electrodo, la utilización de nuevos soportes heterofuncionales de grafeno, el diseño de procesos de inmovilización multi-etapa, la estabilización de enzimas por unión covalente multipuntual, la co-inmovilización y co-localización de dos enzimas en el mismo soporte, etc.

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.



Degradación de disruptores endocrinos esteroídicos (estradiol)

Durante este primer periodo se ha procedido a analizar mediante herramientas bioinformáticas el genoma de la bacteria *Novosphingobium tardaugens* ARI-1. Este análisis nos ha permitido detectar un agrupamiento génico (*cluster*) que puede dar cuenta de los genes responsables de la degradación del estradiol y de otros compuestos esteroídicos. Mediante herramientas de PCR hemos podido completar los huecos de secuencia de DNA del posible *cluster* de degra-

dación de estradiol, que existían en el borrador del genoma publicado, de tal manera que ya se dispone de la secuencia completa de la región, y se ha procedido a la anotación manual de todos los genes del *cluster*. Por otro lado, se han realizado experimentos de degradación de esteroides en medios de cultivo mínimos comprobando que el microorganismo es capaz de utilizar estradiol como única fuente de carbono y energía. Además, es también capaz de crecer en un medio mínimo que contiene ácido cítrico, lo que sugiere que la ruta metabólica de degradación de estradiol está relacionada con la ruta de degradación de ácidos biliares. Se ha podido comprobar que la degradación de estradiol se puede producir en presencia de otros compuestos de consumo preferente como por ejemplo piruvato, lo que sugiere que esta ruta no está regulada por represión catabólica, siendo este un factor muy favorable para su utilización en procesos de depuración de aguas residuales. Actualmente se está analizando la expresión de los genes del *cluster* mediante rtPCR en presencia y en ausencia de estradiol para delimitar de manera más precisa los genes implicados en su degradación.

Degradación de disruptores endocrinos aromáticos (ésteres del ftalato)

Durante este primer año se ha procedido a la identificación y clonación de los genes implicados en una nueva ruta periférica de degradación de o-ftalato hasta benzoil-CoA procedentes de la bacteria *Aromatoleum aromaticum* EbN1. Dicha ruta periférica consiste en una activación de o-ftalato a o-ftaloil-CoA a través de una CoA-transferasa de dos componentes (CotA) y una posterior descarboxilación del ftaloil-CoA a benzoil-CoA catalizada por una enzima similar a la UbiDX descarboxilasa implicada en la biosíntesis de ubiquinonas. La casete de DNA que codifica la presunta ruta periférica de degradación de o-ftalato se ha expresado exitosamente en *Azoarcus* sp. CIB, una bacteria incapaz de utilizar o-ftalato como única fuente de carbono pero capaz de utilizar benzoil-CoA tanto aeróbica como anaeróbicamente, y se ha obtenido una cepa recombinante que mineraliza o-ftalato tanto en presencia como en ausencia de oxígeno. Los resultados obtenidos constituyen un importante avance en el campo de la degradación de disruptores endocrinos aromáticos ya que demuestran la existencia de una nueva ruta de degradación de ftalatos que es funcional tanto en condiciones aeróbicas como anaeróbicas, y que puede ser utilizada como herramienta biotecnológica para expandir el potencial degradador de organismos bien caracterizados y capaces de mineralizar compuestos aromáticos tanto en condiciones aeróbicas

como anaeróbicas. Actualmente se están desarrollando casetes sintéticas que combinan los genes de la ruta periférica del o-ftalato con los que codifican esterasas capaces de hidrolizar ésteres de ftalatos y que se han descrito como importantes disruptores endocrinos contaminantes en aguas.

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: I) *Desoxiglucosa y derivados*, compuestos con gran interés en procesos de diagnóstico y tratamiento de enfermedades. Esto se realizará utilizando un método quimioenzimático que involucra el desarrollo de dos pasos biocatalíticos utilizando catalizadores de lipasas y glucosidasas. II) *Glicoderivados*, de gran interés como *building blocks* en la preparación de fármacos y vacunas. Para ello, se aplicarán diferentes biocatalizadores (lipasas, aldolasas o glucosidasas) en la monodesprotección regioselectiva y posterior funcionalización. III) *Glicopolímeros*, compuestos ampliamente utilizados en cosmética y biomedicina. Estos se prepararán siguiendo dos estrategias, la inserción directa de los glicoderivados preparados en biomoléculas (proteínas, polímeros, DNA) o la generación de glicopolímeros por copolimerización empleando los correspondientes alquil-glucosil derivados. 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.



El objetivo general de este proyecto es estudiar nuevas estrategias para reproducir el complejo proceso de deposición de los cristales de hidroxiapatita sobre fibras de colágeno. De esta forma, pretendemos obtener rutas de síntesis de materiales económicamente viables que mimeticen la estructura y composición de la matriz extracelular haciéndolos aptos e idóneos para su aplicación a la regeneración de tejidos. La complejidad tanto biológica como estructural del hueso nos obliga a imitar sus propiedades a escalas micro y nano para que el material creado coincida perfectamente con las propiedades del huésped. Se están probando materiales de muchos tipos pero aquellos con estructuras jerárquicas a nanoescalas ofrecen las mejores oportunidades. Tal y como teníamos previsto hemos comenzado este proyecto actualizando y evaluando las estrategias y resultados más actuales con el doble propósito de crear bases de datos lo suficientemente amplias para su posterior análisis estadístico y diseñar rutas óptimas y operativas. Parte de este análisis inicial ya ha sido publicado (Current Topics in Medicinal Chemistry 2015, 15, 2290-2305). Por otra parte, ya habíamos constatado la viabilidad de plantillas orgánicas basadas en sales biliares para la deposición de hidroxiapatita y la enorme influencia que ejercen las propiedades fisicoquímicas de dicha plantilla en el resultado final. Como resulta imposible explorar de forma experimental todas las posibilidades, hemos desarrollado el primer modelo que combina teoría de perturbaciones y modelos de relaciones lineales

Producción Científica

1

Artículos generados
en revistas

3

Comunicaciones
en congresos internacionales

Producción Científica

3

Artículos generados
en revistas

1

Comunicaciones
en congresos internacionales

de energía libre que permiten predecir las propiedades de las platillas y, consecuentemente, su efectividad como soporte de hidroxiapatita (Langmuir, 2015, 31, 12009-12018). También hemos optimizado el proceso de fabricación de nanopartículas de hidroxiapatita y estamos analizando el efecto que tienen en las propiedades mecánicas de geles de colágeno. De forma paralela, y basándonos en un estudio reciente donde se propone que nanopartículas magnéticas recubiertas con proteínas pueden ser dirigidas y estimular las células madre para regenerar el hueso, hemos sintetizado y caracterizado partículas nanomagnéticas biológicamente compatibles con aplicaciones en regeneración ósea (RSC Advances 2015, 5, 18420-18428).

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.) bioactivos (con actividad antimicrobiana y antioxidante), de potencial uso como biocidas naturales y/o conservantes 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 pretenden 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.

El avance obtenido a lo largo de 2015 dentro de este proyecto, incluye la optimización de condiciones experimentales (disolvente, temperatura y tiempo de extracción, relación cantidad de muestra: disolvente y número de ciclos) para la extracción asistida por microondas de compuestos bioactivos de menta, así como la adaptación y aplicación de los correspondientes ensayos para determinar la bioactividad de estos extractos. Asimismo, se ha avanzado en la puesta a punto de las metodologías analíticas (GC-MS y LC-MSⁿ) requeridas para la caracterización exhaustiva de la composición de dichos extractos. Los resultados conseguidos hasta el momento resultan muy prometedores en cuanto a la obtención, por métodos rápidos, eficaces y respetuosos con el medio ambiente, de extractos activos frente a *Staphylococcus aureus* y con gran capacidad antioxidante.



Producción Científica

2

Artículos generados
en revistas

1

Comunicaciones
en congresos nacionales

1

Comunicaciones
en congresos internacionales



El jurado del XIV 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 entre octubre de 2015 y octubre de 2017. 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.

Dentro de la Economía de la educación, un proyecto de investigación analiza el impacto que diferentes aspectos relativos al profesorado tienen sobre el rendimiento académico de los escolares españoles, haciendo especial énfasis en las actividades específicas que se realizan en las aulas para fomentar el aprendizaje. Un segundo proyecto intenta entender la formación de expectativas de los padres respecto a los rendimientos de la educación en países en desarrollo, y su influencia sobre las decisiones acerca de la educación de sus hijos.

En el área de Economía internacional, un proyecto estudia los efectos de transmisión del conocimiento que generan en España las filiales de las empresas multinacionales en

Las Ayudas a la Investigación están dando frutos en forma de artículos ya publicados o en proceso de evaluación en revistas académicas

comparación con las empresas locales. Otro proyecto analiza las decisiones de endeudamiento del sector público y del sector privado, para entender la interacción existente entre estas variables y sus dinámicas a lo largo del ciclo económico y diseñar políticas que impidan un excesivo endeudamiento.

En el ámbito de la Economía pública, se concedió financiación a tres proyectos de investigación. Uno de ellos trata de analizar el papel que juega el contexto familiar en la relación entre el estatus socioeconómico del individuo y su nivel de salud. Otro proyecto estudia las razones económicas por las cuales las familias se decantan por distintas formas de cuidado a los ancianos y cómo responderían sus decisiones a determinadas reformas económicas. Un tercer proyecto analizará si las características de las transiciones democráticas pueden afectar a la calidad institucional de los regímenes políticos.

En el área de Economía de la empresa, un proyecto estudia el impacto de determinadas medidas regulatorias de los mercados de capitales, bancario y de bienes en las decisiones de inversión en innovación de las empresas.

La Historia económica ha sido un área tradicional de interés para la Fundación Ramón Areces. Un proyecto de investigación analiza el impacto de los gobiernos no democráticos sobre el gasto social en América Latina entre 1913 y 2005, a partir de un grupo de indicadores sobre el grado de libertad política. Un segundo proyecto tiene por objeto estimar los niveles de desigualdad en varias regiones de España entre las décadas de 1840 y 1870.

Por último, dentro de la estrecha colaboración de la Fundación con la Cátedra Ramón Areces de Distribución Comercial de la

Universidad de Oviedo, uno de los proyectos seleccionados analizar los diferentes factores que afectan al nivel óptimo de adaptación de la estrategia comercial en la entrada de nuevos mercados geográficos. Un segundo proyecto analiza la necesidad de una apuesta por la innovación e internacionalización del sector de la distribución



de moda y complementos mediante el uso de estrategias de colaboración abierta en Internet con el cliente.

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.

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 de este proyecto es estudiar los efectos de los desequilibrios comerciales en la desigualdad salarial y entender los mecanismos por los que estos efectos tienen lugar. En el lado teórico, el proyecto extiende la teoría tradicional del comercio internacional para permitir desequilibrios comerciales y estudia cómo estos últimos afectan la demanda relativa de mano de obra calificada y la desigualdad salarial en el marco resultante. En el lado empírico, el proyecto pone a prueba los principales mecanismos previstos por el modelo

utilizando novedosas bases de datos, que contienen información sobre los flujos comerciales, la estructura de las exportaciones, y los salarios en todos los países y las industrias en las últimas tres décadas. Los resultados teóricos muestran que los desequilibrios comerciales pueden ser un determinante importante de la desigualdad salarial en los países desarrollados y en desarrollo. Los resultados empíricos muestran que los efectos de los desequilibrios comerciales son cuantitativamente importantes y no menos relevantes que los de otros posibles determinantes de la desigualdad salarial, como la deslocalización, el progreso tecnológico y la inversión extranjera directa. El proyecto también estudia otros posibles mecanismos por los que el comercio puede afectar la desigualdad salarial (como mediante la alteración de la especialización en términos de calidad y al hacer la distribución de productividad endógenamente más dispersa), así como los efectos de los desequilibrios comerciales en otras dimensiones de la desigualdad (como el bienestar subjetivo). Los resultados del proyecto ayudan a mejorar nuestra comprensión de los determinantes de los desequilibrios comerciales y de sus implicaciones para la desigualdad y el bienestar.

Riesgo de interés e inflación: estudio del mercado bursátil norteamericano

Investigador Principal: Francisco Jareño Cebrián

Centro de Investigación: Universidad de Castilla-La Mancha.



La exposición al riesgo de interés de las carteras de renta variable es un tema de suma importancia para los inversores, por lo que, en primer lugar, se estudia el impacto que las variaciones en los tipos de interés (nominales, y sus componentes: tipos reales y expectativas de inflación) tienen sobre los rendimientos sectoriales en el mercado norteamericano. Nuestros resultados sugieren que los rendimientos sectoriales están expuestos al riesgo de interés, pero el riesgo que asumen los inversores cambia a lo largo del tiempo y, además, es distinto

en función del tipo de empresa o carteras de inversión.

También es interesante conocer la capacidad que tienen las empresas de trasladar a precios los *shocks* inflacionistas, puesto que esta habilidad puede ayudarles a amortiguar posibles efectos negativos de las variaciones experimentadas en los tipos de interés. Nuestras estimaciones sugieren que las empresas muestran diferentes habilidades para trasladar a precios los *shocks* inflacionistas. Por tanto, empresas con una alta capacidad de absorción de la inflación presentarán menores sensibilidades frente a cam-

Producción Científica

5

Artículos generados
en Revistas

5

Comunicaciones
en congresos nacionales

11

Comunicaciones
en congresos internacionales

Producción Científica

7

Artículos generados
en Revistas

1

Comunicaciones
en congresos nacionales

18

Comunicaciones
en congresos internacionales

bios en los tipos de interés, y viceversa.

Otro aspecto relevante analizado es el posible efecto (positivo o negativo) que tiene el anuncio de las noticias de inflación sobre los rendimientos sectoriales, distinguiendo entre subidas y bajadas del dato esperado de inflación, así como considerando la situación de la economía (expansión *versus* recesión). Observamos que las respuestas ante los anuncios de inflación difieren entre sectores y, además, dependen de los aspectos considerados.

Por otro lado, analizamos si la relación entre los rendimientos del mercado norteamericano y los cambios en los tipos de interés se produce en las dos direcciones. Obtenemos evidencias que sugieren que ambas variables se ven afectadas mutuamente y, además, la intensidad de esta relación varía a lo largo del tiempo.

Finalmente, estudiamos los posibles factores explicativos de la exposición al riesgo de interés, obteniendo que los índices de *stress* financiero son la variable clave, fundamentalmente durante la reciente crisis financiera global.

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 es evaluar cómo de productivo es el capital público en cada país de la UE, y estimar los efectos que los Fondos Estructurales y de Cohesión han tenido sobre la producción y el empleo tanto en los países beneficiados como en el resto de la UE.

En primer lugar, se concluye que la inversión pública no siempre genera aumentos en los niveles de producción y empleo de los países analizados, este es el caso de Alemania, Austria, Bélgica, Reino Unido y Suecia. Además, la

inversión pública de estos países tampoco tiene ningún efecto sobre la producción y el empleo del resto de la UE.

Existe otro grupo de países en los que un aumento de la inversión pública sí tiene efectos sobre el resto de la UE, siendo éstos Dinamarca, España, Finlandia, Francia, Italia, Países Bajos y Portugal.

En segundo lugar, se determina los efectos que la inversión pública el resto de la UE tiene sobre los países objeto de estudio, observándose que la inversión pública del resto de la UE tiene efectos positivos sobre la producción y el empleo de los 12 países estudiados. Para siete países el efecto es mayor que si la inversión se realiza en su propio territorio, concluyéndose que a estos países les beneficia que el resto reciban Fondos Estructurales y de Cohesión, ya que a través de las mejoras en los otros países incrementan su producción y su empleo.

En tercer lugar, se observa que la inversión privada siempre tiene efectos, tanto sobre el país como sobre el resto de la UE, siendo además mayores que los de la pública.

Por lo tanto, se concluye que los Fondos Estructurales y de Cohesión han producido mejoras en la actividad económica no solo en los países que los han recibido, sino también en el resto de países 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.



Este proyecto pretende contribuir al avance del conocimiento de los procesos de cambio estructural de las economías en desarrollo, mejorando la comprensión del papel del sector servicios en el crecimiento de las mismas. Ciertos fenómenos están desafiando aquellas ideas que, tradicionalmente, han considerado a las manufacturas como motor de la productividad y del crecimiento. Por ello, el proyecto tiene como objetivos: (i) examinar si ciertas actividades de servicios pueden ser una fuente de crecimiento económico en los países en desarrollo, y (ii) analizar los encadenamientos productivos interindustriales de dichas economías.

Producción Científica

1

Artículos generados
en Revistas

3

Comunicaciones
en congresos nacionales

2

Comunicaciones
en congresos internacionales

En este segundo año de la investigación, se han combinado estimaciones de datos de panel con el análisis de la descomposición del crecimiento de la productividad para examinar cómo las heterogéneas estructuras productivas de Asia, Latinoamérica y África impactan en el crecimiento económico. Los principales resultados obtenidos se enumeran a continuación:

1. Las manufacturas todavía son un importante motor de crecimiento económico para la muestra de 29 países estudiados. Este resultado se mantiene en cada una de las regiones analizadas (nueve países asiáticos, nueve latinoamericanos y once africanos).
2. El sector de servicios a empresas también se ha comportado como motor de crecimiento en el caso de Asia y, en menor medida, de Latinoamérica. Estas actividades pueden generar mejoras de la productividad dado que son intensivas en el uso de conocimiento y tecnología, y poseen importantes encadenamientos interindustriales.
3. En el caso asiático, dicho apalancamiento para el crecimiento se ha visto potenciado por la existencia de un núcleo manufacturero de alta intensidad tecnológica que ha actuado como demandante de servicios a empresas.
4. Por otra parte, no se ha encontrado evidencia en favor de los sectores de servicios en el caso de los países africanos.

Estos resultados confirman 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. En particular, los servicios a empresas parecen complementar (más que reemplazar) el apalancamiento para el crecimiento provisto por las manufacturas.

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 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 éstas reservas se incorporan al mecanismo TTC (Top Trading Cycles).

Finalmente, los investigadores estamos trabajando en el desarrollo de un experimento con el objetivo de analizar los efectos del aprendizaje en los mercados de asignación bilaterales. Existe mucha evidencia de que los sujetos experimentales no se comportan de manera racional en los experimentos de estos mercados. Por ello, surge la necesidad de medir el grado de esta “irracionalidad” bajo los diferentes mecanismos y su evolución cuando el experimento se repite varias veces.

Producción Científica

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

Producción Científica

- 4 Artículos generados en revistas
- 4 Comunicaciones en congresos nacionales
- 3 Comunicaciones en congresos internacionales

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.

El caso español: las dificultades económicas vividas por los entrevistados durante su adolescencia vienen principalmente explicadas por el nivel educativo de sus padres, su situación laboral y el número de niños que había en el hogar. Haber tenido dificultades económicas durante la adolescencia aumenta la probabilidad de pobreza en la etapa adulta en 5-6 puntos. Dicho efecto es similar para hombres y mujeres y es mayor para los adultos que hoy tienen más de 40, especialmente en este caso entre las mujeres.

Resultados comparados: la incidencia de la persistencia de la pobreza *neto* es diferente en diversos países. En los países nórdicos, Holanda, Alemania y Austria, el riesgo de pobreza de los adultos es independiente de la situación económica que vivieron sus padres, de modo que la persistencia de la pobreza es casi nula. En el extremo opuesto se encuentran países del Este y del Sur de Europa, donde destaca el caso de España. En otro grupo de países, entre los que se encuentra Francia, Reino Unido o Irlanda (entre otros) se da cierta persistencia de la pobreza, pero explicada por las diferencias en nivel educativo y situación laboral de los padres, y no por las propias dificultades económicas durante la niñez. Es decir, no se observa en términos netos un componente causal de persistencia de la pobreza entre generaciones. Un análisis complementario busca explicación a las diferencias internacionales observadas en factores macroeconómicos e institucionales. Se ha encontrado que los adultos tienen un mayor riesgo de persistir en la pobreza de sus padres en los países donde es mayor el nivel de desigualdad en la población adulta y en aquellos donde era mayor la desigualdad durante la infancia de los entrevistados. De forma coherente con lo anterior, la persistencia intergeneracional en la pobreza es menor en los países con mayores niveles de protección social, que corrigen dichas desigualdades durante la vida adulta.

Políticas públicas, fecundidad y salud neonatal

Investigadora Principal: Libertad González Luna
Centro de Investigación: Universidad Pompeu Fabra. Barcelona.



El proyecto proponía estudiar en qué medida factores económicos y políticas públicas pueden afectar a la natalidad y a la salud infantil. Para ello se han explotado datos españoles, principalmente datos administrativos de partos y nacimientos de 1980 a 2012. Los resultados principales fueron los siguientes:

1) Efectos del ciclo económico sobre salud neonatal: El análisis de datos de nacimientos de 1980 a 2010 revela que aumentos en la tasa de desempleo van asociados a mejoras significativas en la salud de los recién nacidos. Esto se

debe a la combinación de dos factores: 1) En épocas de alto desempleo, se reduce la natalidad, sobre todo el número de mujeres que tienen su primer hijo. Esto, combinado con el hecho de que los primogénitos tienden a tener peor salud al nacer que los hijos siguientes (de la misma madre), hacen que la salud media de los recién nacidos mejore. Y 2) El estado de salud de las mujeres en edad de concebir mejora en épocas de alto desempleo, seguramente en relación con sus mejores comportamientos de salud.

2) Efecto de la regulación del aborto sobre fecundidad y salud neonatal: En primer lugar, documento la elevada prevalencia del aborto selectivo entre familias inmigrantes de origen asiático en España, especialmente entre las procedentes de India. Esto da lugar a un desequilibrio importante entre el número de niñas y el número de niños nacidos. Esta tendencia se observa tanto antes como después de la reforma de la ley del aborto de 2010.

A continuación documento que los niños y niñas nacidos en España de padres indios tienen peor salud al nacer que los niños y niñas de padres nativos o procedentes de otros países. Sin embargo, la salud de las niñas indias al nacer no es peor que la de los niños.

Finalmente, encontramos que la despenalización parcial del aborto de 1985 dio lugar a reducciones en la natalidad entre mujeres muy jóvenes, con posibles consecuencias a más largo plazo sobre su formación

Producción Científica

- 2 Artículos generados en revistas
- 4 Comunicaciones en congresos nacionales
- 2 Comunicaciones en congresos internacionales

Producción Científica

- 3 Artículos generados en revistas
- 6 Comunicaciones en congresos nacionales
- 2 Comunicaciones en congresos internacionales

familiar, nivel educativo, fecundidad, y variables relacionadas con el mercado laboral.

3) **Efecto de las ayudas públicas sobre fecundidad y salud infantil:** La introducción del cheque-bebé en 2007 tuvo efectos significativos sobre la natalidad a corto plazo (en 2008) debido tanto a una caída en el número de abortos, como a un aumento en el número de embarazos. Sin embargo, el comienzo de la crisis coincidió con un cambio de tendencia, con lo que a partir de 2009 la natalidad cayó durante varios años seguidos. No encuentro que la ayuda por nacimiento de hijo tuviera efectos significativos sobre la salud de los niños afectados, a corto o a medio plazo.

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 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 de mitigación conllevan beneficios secundarios sobre todo en términos de salud que pueden compensar una parte de su coste económico.

Este proyecto ha llevado a cabo el primer análisis empírico de este asunto, centrándose en el Sistema Europeo de Comercio de Emisiones (EU ETS), el mercado más grande del mundo para emisiones de CO_2 . Este mercado cubre más de dos mil millones de toneladas de CO_2 en cerca de 12.000 instalaciones industriales ubicadas en 31 países.

Los principales resultados obtenidos son los siguientes. Primero, el EU ETS ha tenido un impacto económico y estadísticamente significativo en las emisiones de varios de los contaminantes que se registran en el EPRTR. Segundo, el signo del impacto varía entre los contaminantes y los medios de liberación. Mientras que las emisiones de algunos gases en el aire se han visto reducidas en instalaciones que participan en el EU ETS comparado con las que no participan, se ha constatado un aumento en las emisiones de algunos metales pesados y en las emisiones de algunos contaminantes del agua. Esto apunta a que el efecto de las reducciones del CO_2 en las emisiones de otros contaminantes es complejo, y que puede haber relaciones de sustitución (i) entre diferentes tipos de contaminantes y (ii) entre diferentes medios de liberación. Estos resultados amplían el conocimiento que se ha tenido hasta este momento sobre la relación técnico-económica que gobierna el proceso de reducir las emisiones del CO_2 .

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 ha tenido 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. Se

ha determinado cómo a la hora de determinar la regulación de capital que minimiza el riesgo bancario es crucial tener en cuenta la estructura competitiva ya que diferentes intensidades competitivas dan lugar a diferentes regulaciones de capital.

Otra línea de investigación dentro del proyecto ha 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

Producción Científica

5

Artículos generados
en revistas

1

Comunicaciones
en congresos nacionales

5

Comunicaciones
en congresos internacionales

Producción Científica

2

Artículos generados
en revistas

2

Comunicaciones
en congresos nacionales

10

Comunicaciones
en congresos internacionales

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, 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 de la investigación en año 2015 puede calificarse de muy positivo. En el marco de los aspectos jurídicos de la comercialización internacional en el mercado minorista, se ha elaborado un capítulo de libro para un tratado sobre derecho de los consumidores y usuarios, editado por Tirant lo Blanch y que es un referente en este ámbito. Más en concreto, a través de un artículo doctrinal publicado en el prestigioso Anuario Español de Derecho Internacional Privado (sello de excelencia FECYT) y de una ponencia en un congreso internacional, se analizaron los problemas planteados por el consumo en el tráfico comercial UE-terceros Estados. Además se organizó un seminario sobre arbitraje y ADRs, impartido por un asesor legal del Centro Europeo del Consumidor (AECOSAN), que fue un éxito de público y que ha dado mucha visibilidad al proyecto.

Por otra parte, en relación con la distribución comercial internacional y las relaciones entre proveedor y distribuidor, la investigación también ha avanzado sustancialmente. Así la elaboración del libro sobre contrato de distribución comercial internacional avanza según lo previsto. Además, se ha dado visibilidad a ciertos resultados del *work in progress* a través de dos ponencias en un congreso internacional relacionadas con los contratos internacionales organizado por la OHADAC, la impartición de un seminario internacional sobre aspectos actuales del Derecho del comercio internacional en la Universidad Do Minho y la habitual conferencia anual que se imparte en el Curso de Experto Universitario en dirección de empresas de distribución comercial. Igualmente, se ha buscado la máxima transferencia de resultados del proyecto a la sociedad a través de la dirección del equipo de estudiantes de la Universidad de Oviedo que participó en el MOOT internacional sobre arbitraje, compraventa internacional y máster franquicia (primer semestre de 2015). Del mismo modo, se están dirigiendo dos trabajos fin de máster sobre aspectos legales de la comercialización internacional cuya lectura está cerrada para enero de 2016.

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 principal de este proyecto de investigación ha sido evaluar la eficiencia productiva de los

Producción Científica

5

Artículos generados
en revistas

2

Comunicaciones
en congresos nacionales

4

Comunicaciones
en congresos internacionales



centros de educación primaria (4º curso) en España y comparar su desempeño con el de los centros de la Unión Europea. Para este objetivo se han empleado las bases de datos de la Evaluación General de diagnóstico 2009 y los datos internacionales procedentes de TIMSS-PIRLS 2011.

El modelo de eficiencia condicionada muestra que España es el tercer país más ineficiente en la producción de educación primaria, solo por delante de Italia y Georgia. Es también interesante comprobar como las variables de entorno re-

lacionadas con factores escolares no tiene influencia sobre los resultados de eficiencia mientras que los factores no cognitivos y culturales de cada país tienen un peso importante en los resultados educativos asociados de forma significativa al desempeño. En este sentido los resultados apuntan que valores en el aula como el “trabajo duro”, la “responsabilidad” y la “perseverancia” deberían ser fomentados por familias y escuelas desde edades tempranas.

En segundo lugar, los resultados muestran diferencias considerables en el desempeño de dos profesores de primaria que imparten dos grupos en la misma escuela. En media, los mejores profesores en España son un 5% más eficientes. Pero, además, en el 39% de los colegios la eficiencia entre los profesores es de entre un 5% y un 10% y en el 14% de colegios de más de un 10%. Además, ser profesor mujer, llevar más de cinco años en la misma escuela y haber sido el profesor tutor del mismo grupo durante dos años impacta positivamente en el rendimiento del grupo. Finalmente, encontramos un impacto significativo del tamaño de la clase. Disponer de una clase con menos alumnos supone una mayor eficiencia del profesor a cargo.

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 macroeconómicos 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 trabajos resultantes de este proyecto se han presentado en varios congresos internacionales (European Economic History Conference, Asociación Española de Historia Económica y Congreso Latinoamericano de Historia Económica), en varios seminarios (Universidad de Zaragoza, Barcelona e IPHES), además de la presentación de un póster del proyecto.

Producción Científica

3

Artículos generados
en revistas

3

Comunicaciones
en congresos nacionales

9

Comunicaciones
en congresos internacionales

Producción Científica

3

Comunicaciones
en congresos nacionales

4

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.



Este proyecto de investigación tiene como objetivo general el estudio pormenorizado del mercado de CDS (*credit default swaps*) bancarios y soberanos. Hasta el momento, el proyecto consta de siete ensayos, dos de ellos publicados, dos son documentos de trabajo pendientes de publicar y tres en fase de elaboración. A continuación, se resumen tanto los objetivos como resultados de estos dos primeros trabajos que se encuentran completamente finalizados.

En el ensayo "Credit Risk transmission in the European Banking Sector: The Case of the Subprime and the Eurozone Debt Crisis" se estudia la transmisión del riesgo de crédito entre las entidades financieras europeas. Los resultados sugieren un cambio en el comportamiento de la transmisión de los CDS bancarios de las zonas euro y no euro desde el inicio de la crisis *subprime*. En periodos de estabilidad financiera son los CDS bancarios de la zona no euro los que causan débilmente a los de la zona euro, mientras que a partir de julio de 2007 la transferencia de riesgo de crédito cambia de sentido originándose desde las entidades bancarias de la Eurozona hacia las que no pertenecen a dicha zona.

El ensayo "Volatility spillovers in the European bank CDS market" estudia cómo los patrones de transmisión de volatilidad en los mercados bancarios han reaccionado ante las recientes crisis financieras. La crisis financiera global se caracteriza por un efecto *spillover* de volatilidad unidireccional en el riesgo de crédito desde dentro de la Eurozona hacia el resto con un mayor impacto de los *shocks* negativos. En cambio, la crisis de deuda de la Eurozona se muestra como una crisis de naturaleza local, siendo la moneda euro un elemento clave. Los *shocks* de crédito producidos en la Eurozona no son transmitidos fuera de la zona, sugiriendo que mantener la moneda local ha actuado como barrera durante esta crisis.

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.



Este proyecto combina análisis teórico y empírico de la innovación tecnológica en países en desarrollo, especialmente África Subsahariana. En la parte teórica, "Optimal Know-how Transfers in Licensing Contracts", por Pedro Mendi, Rafael Moner y José J. Sempere y publicado en Journal of Economics analiza el contrato de licencia óptimo con transferencia de conocimiento tácito a un país en desarrollo. En este país solo una fracción de la población tiene acceso a un bien complementario que les permita tener una disposición positiva a pagar por el bien.

Producción Científica

2

Artículos generados
en Revistas

5

Comunicaciones
en congresos nacionales

7

Comunicaciones
en congresos internacionales

También se han estudiado teóricamente las implicaciones de considerar diferencias de calidad entre los productos de los sectores formal e informal. Así, “Competitive pressure and innovation in vertically differentiated markets”, publicado en Economics Bulletin, encuentra una relación de U invertida entre presión competitiva e incentivos a innovar en la presencia de calidades distintas.

En la misma línea, Pedro Mendi ha desarrollado también los trabajos “Informality, Entry, and Welfare”, con Godfrey Madigu e “Informal Input Suppliers”, con Sergio Daga. Finalmente, el artículo “Quality Differences, Third-Degree Price Discrimination, and Welfare”, por Francisco Galera, Pedro Mendi y Juan Carlos Molero, analiza las consecuencias sobre el bienestar de la discriminación de precios bajo diferenciación vertical.

La parte empírica del proyecto analiza los datos del Enterprise Survey del Banco Mundial y datos de encuestas de innovación en África. El artículo “Managing under Competitive Pressure from Informal Producers”, por Pedro Mendi y Rodrigo Costamagna usa los datos del Banco Mundial para encontrar una relación de U invertida entre presión competitiva de empresas informales e innovación. El artículo “Complementarity in Firm-level Innovation Strategies: A Comparative Study of Kenya and Nigeria”, por Abidodun Egbetokun, Pedro Mendi y Robert Mudida y publicado en Innovation and Development, analiza datos de Kenia y Nigeria para descartar la existencia de complementariedades entre generar y comprar tecnología.

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.



Las poblaciones española y mundial están sufriendo un proceso de envejecimiento que supone un reto importante para la planificación y organización de servicios sanitarios y sociales. Aunque son muchas las consecuencias a tratar, en este proyecto de investigación y durante el año 2015 nos hemos centrado en aquellas relacionadas con el gasto sanitario público y en protección social. En este sentido, una de las mayores preocupaciones en términos de política sanitaria es la correlación que existe entre el proceso de envejecimiento y el cambio en la carga de morbilidad en la población, que está intensificándose en las condiciones crónicas. Es por ello que los sistemas sanitarios están evolucionando para proveer un mejor y más eficiente servicio a los enfermos crónicos. En la primera de las publicaciones derivadas de este proyecto, hemos analizado si distintos tipos de educación tienen distintos efectos en enfermos crónicos. El experimento se realizó sobre enfermos diabéticos recién diagnosticados y confirmó que si bien la educación siempre produce un gran impacto positivo, el efecto era mayor en función del nivel inicial de glucosa en sangre y en general, una educación centrada en el paciente produce mejores resultados. La segunda publicación consiste en un capítulo de libro en el que se analiza la evolución de los hospitales en un sistema sanitario enfocado en la atención a crónicos, con una mayor integración de servicios de ingreso hospitalario con la atención primaria y a domicilio y en residencias. El tercer artículo se centra en el efecto de la comorbilidad. Alrededor del 70% del gasto sanitario se dedica a enfermos crónicos que en su mayoría sufren de más de una condición. Con datos del País Vasco, pudimos apreciar la importancia de la integración de servicios sanitarios en Osakidetza y cómo, la comorbilidad tiene un efecto exponencial en el incremento del gasto sanitario.

En 2016, confiamos proporcionar más resultados publicados, como está planteado en nuestra propuesta, en relación a la relación entre envejecimiento y políticas farmacéuticas, y el aseguramiento privado, y la exclusión social.

Producción Científica

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

Producción Científica

- 3 Artículos generados en revistas
- 2 Comunicaciones en congresos nacionales
- 2 Comunicaciones en congresos internacionales

Incentivos y participación en programas de trasplante cruzado de riñón

Investigador Principal: Carmelo Rodríguez Álvarez
Centro de Investigación: Universidad Complutense, Madrid.



En este proyecto incorporamos los conceptos de calidad y preferencias de los pacientes en el diseño de programas públicos de asignación de trasplante cruzado de riñón. La evidencia médica más reciente certifica que diferentes órganos compatibles generan diferentes resultados y que la edad y el estado general de salud son los principales responsables de estas diferencias. Por tanto, analizamos 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.

Con estos objetivos, analizamos un nuevo modelo de emparejamiento en que introducimos la estructura natural de preferencias de los pacientes. El principal objetivo del estudio es descubrir las restricciones que introducen los requerimientos de compatibilidad de incentivos y eficiencia en los programas de intercambios de riñones bajo el supuesto de que la edad del donante determina las preferencias comunes de todos los pacientes sobre potenciales donantes compatibles.

Bajo los supuestos realistas que incorporamos al análisis, observamos que tanto la preocupación por alcanzar el mayor número de trasplantes y el favorecimiento a pacientes con prioridad son equivalentes, pero con cualificaciones importantes. Las reglas de asignación de riñones eficientes y compatibles en términos de incentivos deben maximizar los intercambios secuencialmente intra e inter grupos de edad. Esta asignación secuencial puede llevarse a cabo a través de mecanismos de elección secuenciales en la que las parejas con donantes de menor edad (mayor valor) tienen prioridad a la hora de proponer intercambios. Demostramos que la maximización directa del número de intercambios puede originar incentivos perversos para los pacientes, pero versiones lógicas y apropiadas de los conceptos de prioridad pueden ser compatibles con propiedades deseables de mecanismos de asignación.

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

Producción Científica

- 1 Artículos generados en revistas
- 1 Comunicaciones en congresos nacionales
- 2 Comunicaciones en congresos internacionales

Producción Científica

- 1 Comunicaciones en congresos nacionales
- 5 Comunicaciones en congresos internacionales

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.



En el primer año del proyecto se ha realizado un exhaustivo análisis empírico utilizando diversas fuentes de datos: Encuesta de Población Activa, Muestra Continua de Vidas Laborales, Registros de Nacimientos y Harmonised European Time Use Surveys. Además, se ha formulado el modelo de comportamiento sobre las decisiones de fecundidad, oferta de trabajo y ahorro y, en estos momentos, se trabaja en la solución numérica del mismo.

Los principales resultados empíricos:

1. El análisis de la fecundidad completa de diversas generaciones de mujeres indica que a la edad de 43 años, las mujeres nacidas en 1960 tenían una media de 1.76 hijos, frente a 1.43 en la cohorte de mujeres nacidas en 1970. Esto es, en buena medida, consecuencia del aumento de las mujeres que alcanzan la edad de 43 sin hijos (9% en la cohorte de 1960 frente a 21% en la cohorte de 1970).
2. La tasa de fecundidad en España es más baja que en los países de nuestro entorno debido fundamentalmente al comportamiento de las mujeres con educación terciaria.
3. Las mujeres con educación terciaria y con contrato temporal tienen una probabilidad un 22% inferior de convertirse en madres que las mujeres con la misma educación, pero con contrato indefinido. Para ellas, la probabilidad de ser promocionada a un contrato permanente es un 7% inferior si tienen hijos de 0 a 3 años, que en otro caso.
4. La probabilidad de salir del desempleo hacia el empleo es de 59% para las mujeres con estudios terciarios, sin hijos, frente al 43% en el caso de las que son madres.
5. La gran incidencia de los contratos con jornada partida en España respecto a otros países, tiene como consecuencia largas jornadas laborales. Los contratos de jornada continua tienen mayor incidencia entre las mujeres que son madres.

El siguiente paso tras la computación y calibración del modelo, será cuantificar el impacto de la alta incidencia de los contratos temporales y de jornada partida sobre las decisiones de fecundidad.

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 los últimos años se han producido cambios importantes en la normativa que regula la contabilidad financiera y el gobierno corporativo. Estos cambios tratan de mejorar el acceso de las empresas a financiación. Superar el tan temido “credit crunch” es importante para recuperar el crecimiento económico en tiempos de crisis. En este proyecto se analiza la oportunidad de dichos cambios. En particular, hemos estudiado si el cambio hacia un sistema contable menos conservador (más cercano al valor razonable) tiene efectos económicos. En un trabajo que hemos publicado en Journal of Accounting and Economics (la revista científica de mayor

Producción Científica

2

Comunicaciones
en congresos internacionales

Producción Científica

3

Artículos generados
en revistas

6

Comunicaciones
en congresos internacionales

impacto en contabilidad), mostramos que entre las empresas que tienen problemas para financiarse pero proyectos de inversión relevantes, las más conservadoras atraen más financiación e invierten más, lo cual es positivo para el sistema económico. Estos resultados ponen en cuestión la idoneidad de regulaciones contables que están sustituyendo, tanto en Europa como en Estados Unidos, el principio de prudencia por el de neutralidad.

En cuanto al gobierno corporativo, un trabajo liderado por los miembros del equipo Kurt Desender y Mónica López-Puertas, y que ha sido publicado en Strategic Management Journal, muestra las dificultades de aplicar mecanismos de gobierno que funcionan bien en países anglosajones a otros tipos de países. Por otro lado, en un trabajo del que se ha hecho eco la prensa especializada, y que ha sido ampliamente difundido, se muestra que tras la implementación de una ley de cuotas de género para los consejos de administración en Noruega, disminuyó la calidad de la información contable de las empresas sujetas a la ley, y que esta disminución está ligada a los cambios impuestos por la nueva normativa.

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. Durante el primer año de ejecución del proyecto, este ha contribuido a 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 y 3) las semejanzas y diferencias en los antecedentes y consecuencias para distintos tipos de interacciones. En su conjunto, este avance de conocimiento puede permitir mejorar el bienestar de los consumidores, y en general de la sociedad en su conjunto, a través de la provisión de experiencias personalizadas, consistentes y satisfactorias a través de los diferentes canales de comunicación.

Producción Científica

- 4 Artículos generados en revistas
- 4 Comunicaciones en congresos nacionales
- 5 Comunicaciones en congresos internacionales

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 equipo de investigación de este proyecto está compuesto por María Gil (Universidad Autónoma de Madrid), Mauro Mediavilla (Universidad de Valencia), Domingo Pérez (Universidad de Zaragoza), Javier Valbuena (Universidad de Girona) y Álvaro Choi (Universidad de Barcelona). El proyecto se estructura en dos grandes bloques destinados a evaluar, respectivamente, la efectividad de la repetición de curso,



y el impacto de la titularidad y autonomía de los centros sobre el rendimiento académico.

Dentro del primer bloque, durante este primer año se ha analizado el impacto de la repetición de curso sobre el rendimiento académico de los alumnos de Educación Secundaria Obligatoria (ESO) en España. En esta investigación se da un paso adelante respecto a trabajos anteriores, al controlar por el rendimiento pasado de los alumnos –corrigiéndose así posibles problemas de causalidad inversa. Los resultados indican que el impacto negativo de la repetición de curso sobre el rendimiento académico, impacto que resulta heterogéneo, en función del rendimiento previo.

En el segundo bloque –autonomía y titularidad de centro– se han desarrollado dos investigaciones en paralelo. Por un lado, se ha analizado, mediante la aplicación de técnicas cuasi-experimentales a datos correspondientes a alumnos aragoneses de educación primaria, el impacto de la titularidad de centro sobre el nivel de competencias científicas y lingüísticas de los alumnos. Los resultados obtenidos parecen indicar que el efecto de la titularidad varía en función de la competencia evaluada. Por otro lado, dentro de este segundo bloque, también se han estudiado los determinantes de las competencias financieras de los alumnos españoles en las pruebas de PISA-2012. Los avances descritos se han materializado en tres documentos de trabajo que están siendo evaluados por revistas internacionales.

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 del proyecto es estimar el efecto que tienen las diferentes condiciones económicas a que se enfrentan distintos sectores de actividad en cada país en la elección de estudios universitarios por parte de los estudiantes. El conocimiento de las causas de esta decisión resulta fundamental para entender en qué medida están los estudiantes preparados para afrontar las demandas del mercado de trabajo. La mayor parte de la literatura científica que se ha ocupado de este tema ha analizado el caso estadounidense usando datos referidos

principalmente a los años 70 y 80 del pasado siglo. Salvo algunas excepciones, la evidencia existente para Europa consiste en estudios de caso de alcance limitado, por lo que una primera contribución consiste en estudiar si los resultados obtenidos para Estados Unidos son generalizables.

Para lograr este objetivo, hemos documentado que el grado de asociación entre las elecciones de los estudiantes de universidad y las condiciones económicas sectoriales depende del país y del sector de actividad. Esto ilustra que es necesario estudiar el tema para países distintos a Estados Unidos, ya que las conclusiones obtenidas para este país no son generalizables. En segundo lugar, para cada uno de los países incluidos en el estudio, hemos estimado los factores que influyen en la decisión de los estudiantes de alinear su campo de estudio a los cambios económicos acaecidos en los respectivos sectores económicos. Consideramos esta segunda parte del trabajo de particular interés, ya que nos ayuda a entender por qué estas diferencias existen. Nuestros resultados muestran que algunos factores como el estatus de inmigrante o el tener una lengua materna extranjera solo afectan a la decisión en algunos países, mientras que el género y el nivel educativo parecen ser factores que afectan a la decisión de los estudiantes de prácticamente todos los países de la OCDE.

Producción Científica

3

Comunicaciones
en congresos nacionales

4

Comunicaciones
en congresos internacionales

Producción Científica

1

Comunicaciones
en congresos nacionales

3

Comunicaciones
en congresos internacionales

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.



Usando la dicotomía planteada por Daron Acemoglu y James Robinson entre instituciones “extractivas” e “inclusivas”, este proyecto analiza las transiciones históricas entre ambas y su impacto en el desarrollo a largo plazo, el conflicto y la violencia estudiando en profundidad varios casos históricos en los siglos XIX y XX en Europa y América Latina. El análisis desde la Historia económica ofrece una visión matizada y más rica de la transición entre tipos institucionales y su impacto en el desarrollo a largo plazo. En varios estudios en curso observamos

que la desigualdad inicial agraria no es necesariamente incompatible con la expansión de la educación o la adopción de nuevas tecnologías, que en gran parte obedecieron a los desafíos planteados por la primera globalización o la competición entre estados. En algunos casos, gobiernos autoritarios o semi-democráticos protegieron selectivamente los derechos de propiedad y la autonomía de algunas élites económicas que hicieron posible cierto desarrollo inicial. Finalmente, cuando analizamos el impacto de la desigualdad sobre los determinantes del voto en democracias jóvenes, así como sobre la violencia y la polarización, sí que observamos un importante impacto de la desigualdad agraria, este resultado es más claro en el caso de polarización electoral, conflicto social y cambios en los derechos de propiedad, pero no en el caso de la violencia letal contra civiles. Una conclusión tentativa del proyecto hasta el momento es que la desigualdad inicial no condena a los países desiguales a no desarrollarse, pero sí que el proceso de desarrollo es más volátil y conflictivo.

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

Investigadora Principal: Pilar Nogués Marco

Centro de Investigación: Universidad Carlos III de Madrid.



¿Hubo globalización anglo-asiática en la época moderna? Hasta ahora el debate permanecía abierto porque había solo evidencias parciales que conducían a pruebas contradictorias sobre la convergencia de precios. O'Rourke y Williamson (2002a; 2002b, 2004), Findlay y O'Rourke (2003) y Williamson (2013) no encuentran señales de erosión de los *gaps* de precios para los bienes importados (té, pimienta, índigo, seda, café y textiles). Flynn y Giráldez (2004) argumentan que la plata fue indudablemente el producto más relevante en el

comercio intercontinental en la época moderna, por lo que enfatizan en la plata como el artículo iniciador del proceso globalizador. Rönnbäck (2009) no encuentra reducción de los diferenciales de precios para los bienes de importación, como el té o los textiles, pero sí para las lanas inglesas de exportación. Las respuestas al debate sobre la globalización anglo-asiática están limitadas por la falta de datos. Mi investigación está resolviendo este debate ofreciendo nuevos datos obtenidos del archivo de la East India Company y una nueva interpretación sobre las razones de la desintegración del mercado. Para ello, el proyecto se organiza en tres artículos que cubren todos los ámbitos del comercio anglo-asiático. El primer artículo analiza la integración de mercado para los bienes importados desde Asia a Europa. El segundo artículo versa sobre la integración monetaria, al ser los metales preciosos, el oro y la plata, los principales bienes de exportación. El último artículo analiza la integración de los mercados anglo-asiáticos para los bienes exportados de Londres a Asia, contrastando los diferenciales de precios de los bienes exportados con los diferenciales de precios de los bienes importados.

La globalización genera crecimiento económico. Medir los diferenciales de precios y entender los mecanismos que producen la reducción de los costes de transacción (costes de transporte e información y barreras legales y organizacionales al comercio) nos puede enseñar qué políticas se deben adoptar para fomentar el comercio internacional y, por tanto, contribuir al crecimiento en el largo plazo.

Producción Científica

2

Artículos generados
en revistas

1

Comunicaciones
en congresos nacionales

5

Comunicaciones
en congresos internacionales

Producción Científica

2

Comunicaciones
en congresos nacionales

7

Comunicaciones
en congresos internacionales

De 16 de octubre de 2015 a 16 de octubre de 2017

1. ECONOMÍA INTERNACIONAL

Heterogeneidad, empresas multinacionales e innovación: estimulación de efectos *spillover* a través de la transferencia tecnológica

Investigador Principal: Ramón Núñez Sánchez

Centro de Investigación: Universidad de Cantabria. Santander



La crisis económica iniciada en 2008 ha demostrado que el patrón de crecimiento económico español previo a la crisis económica, basado en el uso intensivo de factores de producción y bajos niveles de productividad, ya no es viable. Otras políticas económicas alternativas basadas en el aumento de productividad y competitividad sitúan la innovación tecnológica en el centro del debate académico y político. De hecho, una de las propuestas hechas por parte de la comunidad académica ha sido la puesta en marcha de un plan de atracción de

empresas multinacionales de alta intensidad en I+D, dado que éstas pueden transferir conocimiento y tecnología a empresas a través de un efecto desbordamiento beneficioso para el entorno en el que se asientan.

El papel que tienen las empresas multinacionales en el funcionamiento del sistema económico mundial forma parte de unos de los debates más polémicos, y a la vez interesantes, en la actualidad, tanto en el ámbito académico como político. Desde el punto de vista académico, hasta hace poco tiempo el investigador solo disponía de datos agregados de inversión extranjera directa. Sin embargo, en los últimos años han aparecido fuentes desagregadas de datos, lo que ha permitido la aparición de nuevos enfoques en los que la unidad de análisis es la empresa. De esta forma, existe varias corrientes de la literatura que frecuentemente se solapan: nueva economía industrial empírica, nuevas teorías del comercio internacional y economía espacial o urbana. Los efectos de la inversión extranjera directa sobre los países de origen y destino se pueden transmitir a partir de diferentes canales que se pueden clasificar en tres grandes grupos: efectos sobre los mercados de productos, efectos sobre los mercados de factores productivos y, por último, efectos desbordamiento o *spillover*. A su vez, los efectos *spillover* se pueden clasificar en dos grupos: *spillovers* tecnológicos (aquellos que surgen a raíz de operaciones de inversión extranjera directa pero no se transmiten directamente a través de los mercados) y *spillovers* pecuniarios (efectos transmitidos a través de los mercados pero que generan externalidades positivas adicionales para alguna de las partes en la transacción).

En este contexto, el presente proyecto de investigación se centra en los efectos derrame o *spillover* de conocimiento que generan las filiales de las empresas multinacionales en comparación con las empresas locales en España. En concreto, en este proyecto se plantean tres grandes objetivos. En primer lugar, analizar la evolución en el tiempo del comportamiento de las empresas multinacionales en cuanto a las diferentes formas de transferencia tecnológica. Para ello se plantea la utilización de diferentes fuentes de datos longitudinales que permiten observar si tal comportamiento se ve modificado a medida que la empresa multinacional se asienta y acumula experiencia en su entorno, así como la existencia de particularidades en relación con su respuesta a la crisis económica. El segundo objetivo es evaluar el impacto de las estrategias de multinacionales sobre resultados económicos mediante la utilización modelos estructurales. Por último, el tercer objetivo es plantear recomendaciones de políticas de innovación que

traten de fomentar las conexiones entre los agentes locales del sistema de innovación con las empresas multinacionales, de forma que las primeras puedan aprovechar las posibles ventajas competitivas de estas últimas. Adicionalmente, se plantea estudiar la existencia de distintas percepciones de los posibles obstáculos a la innovación entre empresas multinacionales y empresas locales.

Sobre-endeudamiento: interacción entre la deuda pública y privada

Investigador Principal: Hernán Daniel Seoane Bernadaz

Centro de Investigación: Universidad Carlos III de Madrid.



El objetivo de este proyecto es contribuir, desde una aproximación tanto empírica como teórica, al estudio de la relación entre las decisiones de endeudamiento del sector público y del sector privado. Si bien estamos interesados en entender el comportamiento de estas variables en general, uno de los objetivos de este proyecto es especialmente aplicar nuestro análisis a las economías europeas que han estado expuestas a la reciente crisis de deuda. Nos enfocaremos en documentar y entender su correlación y las razones detrás de la interacción entre estas variables así como también sus dinámicas a lo largo del ciclo económico.

La literatura existente sugiere que los niveles de deuda de distintos agentes económicos pueden contribuir a la inestabilidad financiera y a la exposición de las economías a riesgos sistémicos, financieros y macroeconómicos. En particular, un concepto acuñado recientemente es el de “Síndrome de Sobre-endeudamiento” que ocurre cuando los agentes económicos acumulan niveles de deuda ineficientemente altos. Una situación de sobre-endeudamiento puede terminar con mayor o menor probabilidad en una crisis de Deuda y salida de capitales.

La importancia de este proyecto no es solo teórica sino también para la toma de decisiones de política económica. Para el diseño apropiado de las políticas preventivas o de rescate (macro-prudenciales y políticas de estabilización *ex post*, respectivamente) es necesario identificar al agente que ha acumulado niveles de sobre-endeudamiento y las razones detrás de este fenómeno.

2. ECONOMÍA PÚBLICA

Asignación de recursos y toma de decisiones dentro del hogar: implicaciones sobre el bienestar individual medido en niveles autopercebidos de salud

Investigadora Principal: María Teresa Blázquez Cuesta

Centro de Investigación: Universidad Autónoma de Madrid.



El proyecto tiene como principal objetivo analizar el papel que juega el contexto familiar en la relación entre el estatus socioeconómico del individuo y su nivel de salud. Para la consecución de dicho objetivo se hará uso de los microdatos del módulo especial sobre asignación de recursos y toma de decisiones dentro del hogar de la Encuesta Europea de Ingresos y Condiciones de Vida.

El interés de esta investigación es múltiple. En primer lugar, la comprensión de las diferentes vías que relacionan el nivel socioeconómico de un individuo y su

salud resulta de especial relevancia para el diseño de las políticas públicas más apropiadas destinadas a mejorar el bienestar de una sociedad.

En segundo lugar, es importante señalar que la prevalencia y duración de los problemas de salud representan una carga considerable sobre los sistemas sanitarios de los países. Por lo tanto, es necesario un mejor conocimiento de los factores que causan mayor daño a la salud de las personas, con objeto de reducir sus costes no solo para los ciudadanos sino también para la economía en su conjunto.

En tercer lugar, la naturaleza de los acuerdos dentro del hogar resulta clave para el diseño de programas sociales dirigidos a mejorar el bienestar de sus miembros. Por ejemplo, bajo los supuestos de puesta en común y reparto equitativo de los ingresos, no es necesario que las políticas vayan dirigidas a uno u otro miembro del hogar. No obstante, si los recursos del hogar no se distribuyen por igual entre sus

miembros y hay heterogeneidad en la gestión de los recursos y en el control en la toma de decisiones, el impacto de una determinada subvención puede diferir dependiendo de la persona de la unidad familiar que la recibe.

Por último, es importante analizar las diferencias de género ya que, por un lado, las mujeres suelen correr un mayor riesgo de presión financiera, y por otro lado presentan una mayor prevalencia de problemas de salud mental. Esto sugiere la necesidad de prestar especial atención a las diferencias de género a la hora de evaluar en qué medida los diferentes sistemas de asignación de recursos y toma de decisiones en el hogar pueden afectar el estado de salud de las mujeres de diferente manera que a los hombres.

La dependencia de ancianos en Europa: consecuencias de reformas sobre el cuidado familiar

Investigador Principal: Matthias Kredler

Centro de Investigación: Universidad Carlos III de Madrid.



La situación de dependencia de los ancianos con discapacidad es un problema económico cada vez más grave. En los países industrializados, los ancianos reciben los cuidados que precisan de diversas formas y en diferentes entornos. Sigue siendo común el cuidado familiar en casa; pero otras opciones, como el cuidado profesional en casa, las residencias, y formas mixtas, acaparan cada vez más importancia. Este proyecto estudia las razones económicas por las cuales las familias se decantan por distintas formas de cuidado y cómo reaccionarían a reformas económicas. Se propone un modelo económico que consiste en un juego dinámico entre los ancianos y sus hijos.

Las preguntas que se pretenden contestar son las siguientes. ¿Ahorraría dinero el Estado al pagar un subsidio a los familiares que cuidan a los ancianos? ¿Cuán caros son subsidios al cuidado formal en residencias si se tiene en cuenta que éstos harán menos atractivo el cuidado familiar y por tanto menos familias elegirían esa opción? ¿Quién se beneficiaría más de distintos tipos de subsidios: familias ricas o pobres? Es un hecho que en los países del sur de Europa hay más cuidado familiar que en los países nortños, ¿se debe eso a las distintas condiciones económicas, como subsidios a residencias y la menor integración de la mujer en el mercado del trabajo en el sur, o a diferencias en las preferencias (la cultura)? El proyecto está dividido en tres etapas. Primero, se documentarán las diferencias en las formas de atención a los ancianos entre países y a su vez cómo éstas varían en función de las características económicas de las familias. Esta tarea se llevará a cabo usando datos de dos extensos estudios longitudinales, uno europeo (SHARE) y otro estadounidense (HRS). Segundo, se construirá y se estimará un modelo para explicar las variaciones en el comportamiento que se encuentren. Por último, con este modelo se realizarán simulaciones para entender los efectos de las distintas reformas que actualmente se están discutiendo.

Estudio de los determinantes de la calidad institucional en países en vías de desarrollo

Investigadora Principal: Mónica Martínez Bravo

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



Desde finales del siglo XX la mayor parte de los países del mundo tienen sistemas políticos que se consideran democráticos. Sin embargo, la calidad de sus instituciones políticas es muy heterogénea. Este proyecto de investigación analizará si las características de las transiciones democráticas pueden afectar la calidad institucional de los regímenes democráticos. Para ello, utilizará un experimento natural que tuvo lugar en la transición democrática indonesia. Tras la caída del general Suharto, los alcaldes designados por Suharto fueron reemplazados por alcaldes elegidos democráticamente. Sin embargo, este reemplazo no fue inmediato, sino que tuvo lugar en diferentes momentos del tiempo para diferentes distritos. Estos sucesos generaron

variación exógena en la cantidad de tiempo que los alcaldes de Suharto permanecieron en el poder en los diferentes distritos durante las fases iniciales de la transición democrática.

La principal hipótesis de este estudio es la siguiente: los alcaldes de Suharto que gobernaron durante más años en las fases iniciales de la democracia, tuvieron más tiempo para manipular las instituciones incipientes y para introducir estrategias que limitaban la competencia política. En consecuencia, estos distritos desarrollaron una peor calidad institucional y unas peores políticas públicas. Este proyecto de investigación utilizará numerosas bases de datos y técnicas econométricas rigurosas para evaluar la validez empírica de esta hipótesis.

En una segunda línea de investigación, este proyecto analizará los legados culturales de los periodos no democráticos. En concreto, estudiará si los ciudadanos que experimentan periodos no-democráticos durante su juventud muestran una mayor adhesión a los valores democráticos. Para ello utilizará una muestra de varios países latinoamericanos que en las décadas de los 70 y 80 experimentaron episodios no democráticos.

3. ECONOMÍA INDUSTRIAL Y REGULACIÓN

¿Qué impulsa la innovación? El papel de la regulación de los mercados de capitales, bancario y de bienes

Investigadora Principal: Anna Toldrà Simats

Centro de Investigación: Universidad Carlos III de Madrid.



La innovación es un elemento determinante de la ventaja competitiva de las empresas, así como un ingrediente esencial del crecimiento económico. La reciente crisis financiera y el estancamiento de la producción y la creación de empleo en los países desarrollados han dado lugar a un intenso debate que ha puesto de manifiesto la necesidad de potenciar modelos de crecimiento basados en un incremento de la innovación. Las autoridades de la Unión Europea, Estados Unidos y China, entre otros grupos de estados, han redoblado sus es-

fuerzos financieros en la implementación de medidas de fomento de la I+D+i. En paralelo, el aumento de los recursos destinados a la financiación de la innovación ha reabierto la cuestión sobre los determinantes de la innovación, así como debates sobre las fórmulas para canalizar los recursos hacia actividades innovadoras de manera eficiente.

La investigación sobre los factores y los efectos de la innovación en las empresas ha ocupado un papel central en los campos de la organización de empresas, de la economía industrial y del crecimiento económico en las últimas dos décadas. Una buena parte de la investigación en este campo ha mostrado la importancia del desarrollo del sistema financiero en la inversión en innovación. Sin embargo, existen muy pocos trabajos que estudien el impacto de la regulación de los mercados de capitales y del sistema bancario en los incentivos de las empresas a implementar proyectos innovadores. Asimismo, la literatura dedicada a analizar el impacto de la competencia en el mercado de bienes en la innovación empresarial es todavía muy incipiente.

El objetivo de este proyecto es estudiar el impacto de determinadas medidas regulatorias de los mercados de capitales, bancario y de bienes en las decisiones de inversión en innovación de las empresas. Con este objetivo, estructuramos el proyecto entorno a tres grandes bloques de investigación: 1) **Mercado de valores e innovación empresarial.** En esta parte analizaremos el rol de los analistas financieros en las decisiones de innovación en grandes empresas. En particular, nos serviremos de un cambio regulatorio ocurrido en Estados Unidos en 2000 (*Regulation Fair Disclosure*), así como de cambios en las propias compañías de analistas financieros, para establecer el efecto de la actividad de supervisión de los analistas sobre los directivos de las empresas en la adopción de diferentes políticas de innovación, motivada por el impacto diferencial de distintas alternativas sobre el valor de las acciones de las empresas a corto plazo. 2) **Evaluación de riesgo crediticio y financiación de la innovación.** En este apartado analizaremos el impacto de la proliferación de sistemas automatizados de evaluación del riesgo crediticio sobre las oportunidades de financiación de la innovación. En particular, analizaremos los posibles efectos de la sustitución de sistemas de evaluación basados en información intangible (*soft*) por modelos algorítmi-

cos basados en información cuantificable (*hard*) sobre la financiación de proyectos innovadores que, por su propia naturaleza, son poco susceptibles de ser estandarizados. 3) **Proteccionismo e incentivos a la innovación.** En este apartado analizaremos el impacto del proteccionismo en la innovación. En particular, nos serviremos de cambios significativos en la estructura arancelaria para establecer el impacto del grado de protección de los sectores frente a la competencia internacional en la adopción de políticas innovadoras en las empresas.

4. DISTRIBUCIÓN COMERCIAL

Estrategia de comercialización e internacionalización: estandarización vs adaptación

Investigadora Principal: Alicia Barroso Ludeña

Centro de Investigación: Universidad Carlos III de Madrid.



Durante las últimas décadas, se ha producido un proceso de integración global de los mercados con una progresiva tendencia de las empresas a la internacionalización. En este contexto las empresas deciden extender su actividad más allá de sus mercados de origen no solo por las expectativas de crecimiento y expansión, también por una necesidad de sobrevivir.

El correcto diseño de estrategias de comercialización en la internacionalización de la empresa resulta fundamental para competir de forma eficiente en los nuevos mercados.

En este contexto una de las decisiones más relevantes que debe tomar la empresa es la de si adaptar o no sus estrategias de comercialización en los nuevos mercados.

El objetivo de este proyecto de investigación es analizar los diferentes factores que afectan al nivel óptimo de adaptación de la estrategia comercial en la entrada de nuevos mercados geográficos. Este proyecto pone especial atención en el papel de la cartera de productos y, en particular su nivel de diversificación (número de segmentos en los que la empresa ofrece una oferta adaptada de su producto) en la determinación de la estrategia óptima de la empresa.

La colaboración abierta en la estrategia de innovación e internacionalización en el sector de la distribución de moda y complementos

Investigadora Principal: Carlota M^a Lorenzo Romero

Centro de Investigación: Universidad de Castilla-La Mancha. Albacete.



Este proyecto analiza la necesidad de una apuesta por la innovación e internacionalización del sector de la distribución de moda y complementos mediante el uso de estrategias de colaboración abierta en Internet con el cliente. El entorno digital permite que hoy, más que nunca, la voz del consumidor sea tenida en cuenta de una manera participativa, de colaboración activa en la Red, constituyendo este hecho para la distribución de la moda un motor muy atractivo de generación de valor orientado al cliente, así como una vía de expansión

internacional a golpe de clic para el sector.

A partir de este contexto, el proyecto plantea dos objetivos generales de investigación:

1. Desde una perspectiva de oferta, analizar la utilidad percibida y la medida operativa de realización de esta perspectiva de colaboración abierta en Internet desde las propias empresas y su estimación de utilidad en un contexto de expansión internacional.
2. Desde una perspectiva de demanda, estudiar las motivaciones y comportamientos del consumidor en relación a la utilización de herramientas y tecnologías interactivas y aplicaciones móviles, para la colaboración abierta *online* en un contexto internacional.

Como resultados se pretende aportar, tanto a académicos como profesionales del sector, mayor conocimiento sobre esta nueva forma de interacción con el consumidor, así como posibles líneas estratégicas de actuación que permitan alcanzar dichos objetivos.

5. ECONOMÍA DE LA EDUCACIÓN

Hacia una comprensión de las expectativas parentales de los retornos de la educación en países en desarrollo

Investigador Principal: Alex Armand

Centro de Investigación: Universidad de Navarra.Pamplona.



A la hora de tomar decisiones sobre inversión en capital humano, es razonable creer que los hijos y/o sus padres se enfrentan a situaciones en las que tienen información limitada o no perfecta sobre las posibilidades de sus ingresos futuros. Por esta razón, es fundamental entender cómo las expectativas previas afectan a las decisiones de escolarización y cómo estas expectativas evolucionan con el tiempo, ya que muchas políticas sociales en el mundo ignoran el componente informativo cuando se dirigen a hogares con ingresos bajos. La

comprensión de este mecanismo es especialmente importante en los países, tanto desarrollados como en desarrollo, donde los resultados en el mercado de trabajo es muy incierto, por ejemplo, debido a las altas tasas de desempleo. De hecho, las condiciones del mercado de trabajo que afectan a los adultos pueden tener efectos directos, en plazo de la reducción de los ingresos, y efectos indirectos, si las expectativas se ven afectadas y estas influyen en las decisiones de escolaridad para los niños. Aunque, evidencia de estos efectos indirectos es actualmente ausente en la Economía de la educación. Esta propuesta tiene como objetivo estudiar estos mecanismos para entender el vínculo teórico y empírico entre las expectativas y las decisiones de escolaridad. Para este propósito, esta propuesta de investigación plantea hacer uso de una base de datos única en su especie sobre las expectativas subjetivas sobre los rendimientos en la educación secundaria. Dichos datos fueron recogidos en Macedonia como parte de un programa evaluativo de transferencias monetarias condicionales (Conditional Cash Transfer) en diferentes momentos de tiempo entre 2010 y 2013. El proyecto de investigación contribuye a la creciente literatura que relaciona las decisiones sobre educación con la información sobre la percepción que los agentes tienen sobre los rendimientos a la educación en países en desarrollo. Esto es particularmente importante en estos países ya que los rendimientos escolares medidos son altos (aumentos de los ingresos cuanto mayor nivel de educación se ha alcanzado) y, sin embargo, la escolarización se mantiene baja (Jensen 2010, Attanasio and Kaufmann 2009). El objetivo de este proyecto de investigación es entender cómo se forman las expectativas subjetivas de los padres, cómo evolucionan con el tiempo y si estas expectativas explican las decisiones futuras sobre la educación de los hijos usando la dimensión longitudinal de los datos recogidos. Esto nos permite resolver algunos de los grandes retos econométricos que en la literatura sobre este tema se han asociado con el uso de expectativas subjetivas en modelos económicos de decisión. La dimensión longitudinal nos permite además contrastar la presencia de sesgos de disonancia cognitiva al declarar las expectativas subjetivas, lo que no se ha podido hacer hasta ahora en la literatura actual sobre las expectativas de los padres.

Características del profesorado y prácticas docentes en las aulas: una evaluación del impacto sobre el rendimiento académico de los alumnos de educación secundaria

Investigador Principal: José Manuel Cordero Ferrera

Centro de Investigación: Universidad de Extremadura.



Este proyecto pretende analizar el impacto que tienen diferentes aspectos relativos al profesorado sobre el rendimiento académico de los alumnos españoles, haciendo especial énfasis en las actividades específicas que se realizan en las aulas para fomentar el aprendizaje de los estudiantes. Para lograr este propósito se utiliza la información proporcionada por dos bases de datos internacionales elaboradas por la OCDE, TALIS 2013 y PISA 2012, que se pueden conectar entre sí mediante el conocido como TALIS-PISA link.

La primera fase del estudio se centrará en evaluar e implementar los procedimientos estadísticos más adecuados para poder realizar con solvencia la fusión de ambas fuentes de información. Una vez fusionadas, el siguiente paso consistirá en la aplicación de técnicas econométricas de inferencia causal, con las que resulta posible aislar el verdadero efecto de estas variables respecto a otros factores contextuales.

La identificación de prácticas docentes y/o características del profesorado que tienen un mayor impacto sobre la mejora del rendimiento escolar representaría un salto cualitativo en el ámbito de la investigación educativa aplicada en España. En concreto, se espera que, a través de este proyecto, se pueda contribuir a la apertura de un debate basado en evidencia empírica sólida sobre el papel desempeñado por los profesores en el sistema educativo español. Asimismo, pretendemos que los resultados superen el ámbito académico y sean puestos al alcance de otros agentes educativos relevantes con el fin de que puedan resultar útiles de cara al diseño y la aplicación de políticas educativas.

6. HISTORIA ECONÓMICA

Gasto social, inversión en capital humano y democracia en América Latina, 1913-2005

Investigador Principal: Sergio Espuelas Barroso

Centro de Investigación: Universidad de Barcelona.



Muchos dirigentes políticos en el siglo XIX limitaron el derecho a voto solo a los hombres con propiedades, convencidos de que si los pobres pudiesen votar no tardarían en expropiar a los ricos (Roemer 1998). La llegada del sufragio universal no tuvo exactamente los efectos que habían anticipado. Sin embargo, los niveles de redistribución son hoy claramente más altos que hace cien años, y la relación entre democracia y política social continúa siendo fuente de debate. Mientras que algunos autores sostienen que la democracia favoreció

el crecimiento del gasto social (Lindert 2004), otros consideran que las variables político-institucionales no jugaron ningún papel relevante en ese sentido (Mulligan *et al.* 2010). La falta de democracia sigue siendo una realidad en muchos países, y ha condicionado la historia y el presente de la política social en muchos otros. Sin embargo, los estudios comparativos sobre el Estado del Bienestar se han centrado básicamente en países democráticos. El objetivo aquí es ampliar el análisis más allá de los países desarrollados, analizando el impacto de los gobiernos no democráticos sobre el gasto social en América Latina entre 1913 y 2005, a partir de un grupo de indicadores sobre el grado de libertad política más detallado que las habituales variables *dummy*. El segundo objetivo es analizar si los gobiernos no democráticos frenaron el crecimiento económico disminuyendo la inversión en capital humano, como sugieren Tavares y Wacziarg (2001). Muchos gobiernos en el siglo XIX renunciaron a aumentar el gasto en educación incluso cuando los *retornos fiscales* de la educación habrían compensado el coste inicial de dicha inversión; dejando escapar así una oportunidad para salir del subdesarrollo (Lindert 2009). El objetivo es contrastar si efectivamente hubo *subinversión* en educación en América latina entre 1913 y 2005 y si ésta se explica por el impacto de los gobiernos no democráticos.

Los orígenes de la desigualdad regional en España, 1840-2015

Investigador Principal: Carlos Santiago Caballero

Centro de Investigación: Universidad Carlos III de Madrid.

El estudio de la desigualdad económica en el largo plazo es un área que ha ganado una enorme popularidad en los últimos años. Sin embargo, la oferta en la literatura para hacer frente a dicho interés es particularmente escasa. Este proyecto trata de rellenar parte de este vacío mediante la estimación de los niveles de desigualdad en varias regiones de España entre las décadas de 1840 y 1870. A pesar de estar enmarcado dentro del campo de la Historia económica, el proyecto posee un marcado carácter multidis-



ciplinar, combinando elementos de historia, economía, sociología y demografía. Las estimaciones de desigualdad se verán complementadas por otra importante contribución, la estimación de los niveles de movilidad socio-económica en las mismas regiones, que será posible gracias al análisis de los registros civiles municipales existentes para la época.

La dimensión regional comparativa del proyecto añade riqueza al mismo, en primer lugar por la escasez de estudios comparativos sobre desigualdad histórica en distintas regiones, y también porque nos permitirá identificar con más certeza las fuerzas responsables de los distintos niveles de desigualdad. La naturaleza de la fuente también nos permitirá analizar los flujos internos de migración en España, una importante contribución de gran relevancia al carecer de estudios similares en una época tan temprana.

Durante el periodo bajo análisis España vivió enormes transformaciones sociales y económicas, comenzando la industrialización del país que se benefició de la creación de importantes infraestructuras como el telégrafo y el ferrocarril. El efecto vertebrador de estas infraestructuras será evaluado en este proyecto en términos de cambios en la desigualdad económica y de movimientos de factores de producción como el trabajo. La base de datos que se creará en el proyecto constituirá uno de los mayores bancos de datos a nivel microeconómico para el siglo XIX, que permitirá a investigadores de un amplio abanico de campos acceder a información fundamental para el desarrollo de sus estudios.

Finalmente, se llevará a cabo una comparación de los niveles de desigualdad y de movilidad socioeconómica del siglo XIX con los observables en la actualidad. De esa manera podremos observar si el proceso de crecimiento vivido por España en los últimos 150 años permitió una reducción de las diferencias regionales en estas dos variables, o si por el contrario siguen existiendo diferencias significativas que pueden hundir sus raíces en los mismos inicios de la industrialización española.



Depósito legal

M-18500-2016

Diseño y maquetación

Omnívoros. Brand Design
& Business Communication

Fotógrafos

Alejandro Amador
Antonio Marcos

Fotomecánica

Espacio y Punto

Imprime

Impresos Izquierdo S.A.

Calle Vitruvio, 5
28006 Madrid
España

www.fundacionareces.es
www.fundacionareces.tv

