

MEMORIA CIENTÍFICA 2016

FUNDACIÓN
RAMÓN ARECES

**MEMORIA
CIENTÍFICA
2016**

FUNDACIÓN RAMÓN ARECES



Índice

INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA VIDA Y DE LA MATERIA / Pág. 6

XVII CONCURSO NACIONAL / Pág. 8

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

XVIII CONCURSO NACIONAL / Pág. 35

1. Enfermedades raras
2. Inmunoterapia y cáncer
3. Exosomas: la comunicación intercelular como arma terapéutica.
4. Interactoma: implicaciones patológicas.
5. Terapia celular en enfermedades neurodegenerativas
6. Reprogramación tisular y organoides
7. Seguridad alimentaria y biotecnología.
8. Energía renovable: materiales y procesos.
9. Grafeno, fundamentos y aplicaciones

INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS SOCIALES / Pág. 62

XIII CONCURSO NACIONAL / Pág. 64

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. 71

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

XV CONCURSO NACIONAL / Pág. 79

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

Investigación en Ciencias de la Vida y de la Materia

El principal objetivo de la Fundación Ramón Areces consiste en el fomento de la investigación científica, particularmente en aquellas áreas que presentan un especial interés por su inmediata repercusión en la salud y en el bienestar de nuestra sociedad. En este sentido, la Fundación Ramón Areces convoca cada dos años a la comunidad científica española a presentar proyectos de especial relevancia en determinadas áreas científicas que requieren una atención especial por su posible repercusión en el progreso de nuestro país y en la mejora de la salud.

Esta Memoria recoge los proyectos correspondientes a las dos últimas convocatorias (XVII y XVIII) 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 inte-

impacto en nuestra sociedad, tales como el **cáncer** y las **enfermedades neurodegenerativas**, han sido también objeto de estos concursos. En este sentido se han propuesto los temas de “Metabolismo y cáncer”

e “Inmunoterapia y cáncer”, dado que están desarrollándose nuevos métodos para vencer esta enfermedad a través de la intervención en las vías metabólicas vitales para el tumor o mediante inmunoterapia dirigida. Las enfermedades neu-



rés en el estudio de este tipo de enfermedades, dado el dolor humano que representa el padecimiento de cualquiera de estas dolencias.

Asimismo, las enfermedades frecuentes, sobre todo aquellas de alto

rodegenerativas se han abordado en los temas de “Terapia celular en enfermedades neurodegenerativas” y “Reprogramación celular y organoides”, como nuevas aproximaciones terapéuticas en las enfermedades de Parkinson y Alzheimer. 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.

En otras áreas de la **biomedicina**, la investigación básica de carácter translacional está representada en los mencionados concursos bajo los temas “Exosomas: la comunicación intercelular como arma terapéutica” e “Interactoma: implicaciones patológicas”.

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.

La **seguridad alimentaria** es uno de los principales problemas con los que se enfrenta nuestra sociedad actual, cada vez más obligada a consu-

mir alimentos preelaborados. Por esta razón, la Fundación Ramón Areces ha propuesto, en los últimos tres concursos de Ayudas, el tema “Seguridad alimentaria y biotecnología”. 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 aparecen brotes inesperados

esta materia al permitir la detección precoz de agentes contaminantes, incluso antes de que alcancen concentraciones tóxicas.

En los temas dedicados a las **ciencias de la materia** destacan aquéllos directamente relacionados con el desarrollo sostenible, tales como “Energía renovable: materiales y procesos”, “Materiales superconductores de alta temperatura”

y “Grafeno, fundamento y aplicaciones”.

Estas materias están relacionadas entre sí, pues la primera trata de buscar métodos para la obtención de energía no contaminante y las dos restantes la utilización eficiente de la misma. En este sentido destacan los proyectos relacionados con nuevos agentes catalíticos, nuevos sistemas de captación de CO₂,



de toxicidad alimentaria que alaman 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

fotosíntesis artificial, etc. Por otro lado, el grafeno constituye una de las áreas más importantes del desarrollo de la química actual. Los grupos seleccionados proponen investigar sobre la posible utilización del grafeno como material “biológico”, lo que resulta en una promesa de la utilización de este compuesto en la reparación de tejidos y en la administración de medicamentos.

XVII CONCURSO NACIONAL

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

Instituto de Investigación: Hospital 12 de Octubre. Madrid.



Habiendo transcurrido la primera mitad del proyecto se lleva ejecutada la cronología del plan de trabajo original mediante las siguientes actividades: (1) análisis experimentales en modelos de ratón de las alteraciones que sufre la respuesta inmune por la deposición de hierro en hemocromatosis (HH), (2) selección y análisis de muestras humanas de HH para determinar mediante proteómica redox el daño tisular a nivel molecular, (3) análisis y selección de biomarcadores potenciales, (4) puesta a punto de citometría y separación por "cell sorting" de células del sistema inmune en modelo de ratón con HH para estudios epigenéticos, (5) análisis comparativo de metodologías de secuenciación de metiloma y de accesibilidad de la cromatina. Esperamos que estos análisis contribuyan a identificar vías de intervención terapéutica específica. En este periodo de ejecución del proyecto, los resultados obtenidos se han presentado a un congreso y se ha redactado y enviado para su publicación un artículo científico.

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 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 que ATM si juega un papel fundamental en la reparación de roturas en el ADN, pero solo cuando éstas 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

Producción Científica

1

Artículos generados en Revistas

1

Comunicaciones en congresos nacionales

Producción Científica

4

Comunicaciones en congresos internacionales

en el proceso. Para ello estamos realizando escrutinios genéticos mediante la tecnología CRISPR/Cas9 para identificar funciones que sean específicamente necesarias en condiciones de inducción de roturas de ADN bloqueadas.

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 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. Actualmente disponemos de un total de cuatro casos no relacionados con el cambio p.R190W y uno con la variante p.S25L. Tras la publicación de nuestros hallazgos (Sevilla, Lupo *et al.* Brain 2016; 139: 62-72), se han descrito más casos, revelándose la mutación *MORC2* p.R190W como un cambio relativamente frecuente.

Hemos demostrado mediante PCR cuantitativa e inmunoblot de proteínas totales, que *MORC2* se expresa nervio ciático, médula espinal y cerebro, entre otros tejidos murinos. En concreto, en nervio ciático murino *Morc2* presenta una expresión diferencial en los primeros estadios de vida, 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 nervio ciático de ratón indican que *Morc2* se expresa en axoplasma, en citoplasma y núcleo de célula de Schwann, lo que nos permite concluir que *Morc2* mantiene relación con la patología axonal que muestran los pacientes con mutaciones en *MORC2*.

El análisis mediante microarrays de expresión con líneas celulares estables y transitorias de *Morc2 wild-type*, silenciado y mutado, ha mostrado que diferentes vías parecen estar alteradas; entre éstas, la apoptosis. Los ensayos de viabilidad mediante citometría de flujo realizados en condiciones basales y bajo condiciones de estrés, con fibroblastos de un enfermo portador de la mutación *MORC2* p.R190W, indican que los fibroblastos del paciente exhiben una tasa de mortalidad mayor y una menor viabilidad comparado con el control sano. Estas tendencias están aumentadas bajo condiciones de estrés.

Seguimos trabajando con el fin de establecer en qué rutas participa *MORC2* y en la generación de su interactoma. Descubrir nuevos interactores y rutas nos ayudará a comprender la fisiopatología asociada a p.R190W en particular, y a la forma CMT causada por mutaciones en *MORC2* en general.

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 década de la vida. La progeria se debe a la aparición de mutaciones en el gen de lámina A o en proteínas implicadas en su procesamiento que resultan en la acumulación en la célula de una forma anormal de esta proteína, la progerina. Existen además otras mutaciones en lámina A que dan lugar a hasta 12 desórdenes distintos conocidos con el nombre genérico de laminopatías y que incluyen la distrofia muscular, la neuropatía periférica y los síndromes lipodistróficos. 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 conocimiento de la fisiología celular. Nuestros estudios preliminares y los de otros autores apoyan que la Fosfatidil Inositol 3 Quinasa beta (PI3KCB) regula la lámina nuclear ya que se asocia a lámina A y además la

Producción Científica

1

Artículos generados en Revistas

4

Comunicaciones en congresos nacionales

2

Comunicaciones en congresos internacionales

Producción Científica

1

Comunicaciones en congresos internacionales

inhibición de la actividad enzimática de PI3KCB o su eliminación altera la lámina nuclear, la morfología del núcleo, la estructura de la cromatina y la diferenciación de las células madre. Tanto la lámina A como PI3KCB alteran la estructura de la cromatina, en el caso de lámina A por unión a complejos remodeladores de cromatina. Finalmente, el tratamiento de la progeria con inhibidores de la farnesilación mejora los defectos observados en el núcleo de estas células y aumenta la expresión de PI3KCB, sugiriendo que este gen regula la lámina nuclear. Estas evidencias nos llevan a postular la hipótesis de que lámina A y PI3KCB podrían cooperar en preservar la envoltura nuclear y su función en la protección del ADN, la expresión génica y mantenimiento de la estructura de la cromatina.

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) se caracteriza por un envejecimiento acelerado que provoca la muerte a una edad aproximada de 13 años sin que se conozca cura o tratamiento efectivo frente a sus devastadores síntomas. Esta enfermedad rara (código OMIM 176670) afecta a 1 de cada 4-8 millones de niños y está causada por la acumulación del mutante de lámina A/C, progerina, mutante que también se acumula de forma fisiológica en individuos sanos durante el envejecimiento. La comprensión del papel de lámina A/C y los cambios moleculares y celulares asociados a la acumulación de progerina no solo es esencial para establecer los orígenes de la enfermedad sino también para explicar algunas de las causas del envejecimiento natural. Anteriormente hemos publicado que la lámina A/C se sintetiza en linfocitos T tras el reconocimiento de un antígeno para modular la activación del linfocito, 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 el efecto de los tratamientos empleados o que se suponen como potencialmente interesantes para tratar los pacientes de HGPS en el sistema inmune de los pacientes. Nuestros resultados muestran que la lámina A/C tiene un efecto modulador del proceso de diferenciación del linfocito T, efecto modulador del que parece carecer la progerina. Con la consecución de los objetivos propuestos 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.



El síndrome de Walker-Warburg (WWS) es una distrofia muscular congénita heredada (CMD) que afecta el desarrollo de los músculos temprano durante la infancia relacionado con la disfunción de las O-mansiltransferasas 1 y 2 (POMT1 y POMT2). Para explorar los defectos de desarrollo asociados a este trastorno congénito, estamos empleando *Drosophila* como un sistema modelo. Los ortólogos de *Drosophila* de POMT1 y POMT2 son rotated abdomen (rt) y twisted (tw), respectivamente. Las mutaciones en estos genes dan como resultado un fenotipo característico de abdomen rotado. Nuestro primer objetivo ha sido caracterizar *in vivo* el desarrollo de los músculos y los nervios asociados durante la metamorfosis de *Drosophila* de animales silvestres y mutantes para caracterizar los defectos musculares y neurológicos. Este estudio, actualmente en progreso, será relevante para la caracterización precisa de los fenotipos mutantes. Hasta ahora, hemos explorado la coordinación de la expansión epitelial, que está muy bien caracterizada, con la eliminación de músculos

Producción Científica

2

Artículos generados en Revistas

4

Comunicaciones en congresos nacionales

5

Comunicaciones en congresos internacionales

Producción Científica

2

Comunicaciones en congresos internacionales

larvarios pre-existentes, el establecimiento de la musculatura adulta y la dinámica neural. En estos momentos estamos preparando un manuscrito a partir de estos análisis. Nuestro segundo objetivo ha sido explorar el papel de potenciales supresores fenotípicos de *rt* y *tw*. Hasta el momento, hemos analizado una selección preliminar de aproximadamente 200 genes diferentes en condiciones de falta (RNAi) o ganancia de función (sobreexpresión). Hasta ahora se han identificado 19 genes supresores que están en fase de caracterización. Entre ellos es tremadamente sugestivo que diversos componentes de la señalización por integrinas han sido identificados. En este sentido hemos iniciado una colaboración con el Dr. Kevin Campbell en la Universidad de Iowa, HHMI para que nos facilite células obtenidas de pacientes para el análisis de supresión de sus fenotipos en cultivo utilizando los genes identificados en nuestra búsqueda genética.

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. 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. 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. En esta segunda anualidad, hemos caracterizado el fenotipo de los ratones *Wt1KO* (*Nestin-Cre*). En dicho modelo, en el cual hemos eliminado el gen *Wt1* en las células del linaje neuronal, hemos observado una disminución en la expresión de marcadores de progenitores en el neuroepitelio del estriado en los diversos estadios embrionarios analizados. Estos resultados junto con el perfil de expresión sugieren un posible papel de *Wt1* en el proceso de diferenciación de los progenitores neuronales durante los estadios embrionarios y apuntan a una doble función de esta proteína durante el desarrollo del cerebro. A modo de resumen podríamos decir que *Wt1* podría estar implicado en la expansión y formación de los progenitores neuronales durante el desarrollo embrionario mientras que el patrón de expresión en el cerebro adulto sugiere una nueva función de este gen en el mantenimiento de un fenotipo neuronal diferenciado. Recientemente se ha identificado a *Wt1* como un gen “bivalente” en neuronas de estriado adulto. Los cambios en este estado bivalente podrían modificar las funciones previamente descritas y desencadenar la aparición de enfermedades como 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 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). Los aminoácidos esenciales no precursores de PCoA, los damos como preparados especiales añadiendo otros principios

nutricionales; suplementamos con carnitina, y disminuimos flora intestinal (productora de PCoA) con Flagyl.

Objetivos del estudio de investigación:

- 1) Conseguir una metodología adecuada para determinar aminograma, acilcarnitinas, OLC-FA y CoQ10 en sangre depositada en papel S&S y ácidos orgánicos en orina impregnada en papel S&S, habiendo sido tomadas las muestras de sangre/orina en domicilio del paciente y remitidas por correo, evitando desplazamientos del paciente para toma de muestras control.
 - a. Se ha conseguido la metodología para valorar aminograma y acilcarnitinas en sangre total depositada en papel, tanto en controles como en 10 pacientes PA. En aquel podemos identificar, además de propionilcarnitinas, acilcarnitinas de 15 y 17 carbonos, que exclusivamente se sintetizan como ácidos grasos de cadena impar procedentes del exceso de Propionil CoA y de ácido propiónico.
 - b. Se ha conseguido la metodología para valorar ácidos orgánicos en orina impregnada en papel S&S, identificando todos los ácidos orgánicos como en orina líquida, especialmente el Citrato y el Metilcitrato alterados en acidemia propiónica. Su relación puede estar relacionada con situaciones metabólicas diferentes.
 - c. No hemos podido valorar CoQ10 y OLCFA en sangre total depositada en S&S.
- 2) Hemos mejorado la alimentación de los pacientes con PA en base a los resultados obtenidos.

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.



Nuestra finalidad es estudiar el efecto de mutaciones causantes de ceguera que afectan al metabolismo de cGMP, en un contexto *in vivo*. Mutaciones en los genes GUCY2D y RD3 (proteínas retGC y RD3) causan ceguera congénita de Leber, la forma más severa de ceguera hereditaria. Mutaciones en los genes GUCA1A y GUCA1B (proteínas GCAP1 y GCAP2) causan distrofias de cono y bastón, causando la pérdida de agudeza visual y visión central. Estas proteínas forman o regulan el complejo responsable de la síntesis de cGMP en células fotorreceptor. Queremos avanzar en el estudio de la organización, tráfico y distintos aspectos de la regulación *in vivo* de este complejo, para guiar futuras terapias en el tratamiento de estos trastornos. En el último año hemos demostrado que la mutación G157R en el gen GUCA1B causa la retención de la proteína en el comportamiento metabólico de células fotorreceptor en modelos de ratón, indicando que la base de la patogenicidad en la retinosis RP48 reside en la acumulación de la proteína mutada en este compartimento. Por otro lado, hemos demostrado que esta misma proteína contribuye sustancialmente a la degeneración retinal en un modelo murino de ceguera congénita de Leber (LCA12, ratones rd3). Hemos demostrado genéticamente que al eliminar las proteínas GCAP1 y GCAP2 de ratones rd3, hay un rescate fenotípico sustancial en el número de fotorreceptores con la edad. Nuestros resultados sugieren que las proteínas GCAP1 y GCAP2, sensores de calcio en conos y bastones, de alguna manera median la inducción de la muerte celular de fotorreceptores en ciertos tipos de ceguera hereditaria. Se están llevando a cabo estudios bioquímicos, proteómicos, genéticos y funcionales para caracterizar esta nueva vía de patogenicidad y sus implicaciones.

Producción Científica

3

Comunicaciones
en congresos internacionales

Agenesia del cuerpo calloso. Mecanismos básicos y tratamiento

Investigadora Principal: Marta Nieto López

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

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



plasticidad y la excitabilidad intrínseca durante el establecimiento del CC. El factor de transcripción Cux1 aparece como un determinante temprano de este proceso, regulando la expresión de los canales de potasio Kv1 y la respuesta de disparo. La pérdida de Cux1 en las neuronas callosas resulta en la total eliminación de su axones contralaterales durante el desarrollo postnatal, pero la activación de mecanismos de plasticidad y de ciertos canales iónicos es suficiente

para restaurar estas conexiones. Esto proporciona un modelo excelente para diseccionar los mecanismos básicos de formación del CC ligados a la plasticidad y evaluar su potencial uso para el tratamiento de la ACC. Tras explorar y describir estos mecanismos *in vivo* en el ratón y analizar las ventanas temporales de plasticidad que permiten reparar el circuito (Rodríguez-Tornos *et al.*, Neuron (2016) 89, (3), 494-506) estamos trabajando en diseñar terapias farmacológicas que vengan las limitaciones a la capacidad de reconexión del CC en base a la modulación de la excitabilidad neuronal y a la mielinización. 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.

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. Como resultado de una colaboración sobre los mecanismos de plasticidad que permiten la correcta respuesta sensorial, hemos contribuido a comprender la función del factor de transcripción Lhx2 en la formación de mapas corticales. También, hemos descrito los protocolos diseñados por nuestro equipo y que permiten un análisis detallado de la conectividad contribuyendo así al avance científico.

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 compresión 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

Producción Científica

1

Artículos generados
en Revistas

4

Comunicaciones
en congresos nacionales

6

Comunicaciones
en congresos internacionales

Producción Científica

5

Artículos generados
en Revistas

1

Comunicaciones
en congresos nacionales

3

Comunicaciones
en congresos internacionales

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. Además hemos encontrado una mutación ya descrita en el gen PIK3R1 en una paciente con una deficiencia de anticuerpos que ha sido recientemente publicada.

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 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.

El análisis de los niveles de láminas en el modelo R6/1 de la enfermedad de Huntington nos indicó que los cambios más significativos se producían en los niveles de proteína de la lámina B1 por lo que nos centramos en analizar el papel de esta proteína en la fisiopatología de esta enfermedad. La caracterización morfológica nos indicó que los cambios se producen en neuronas y no en células gliales. Concretamente, en el hipocampo se producen mayoritariamente en neuronas de la capa CA1 y del giro dentado mientras que en el núcleo estriado detectamos los cambios en las neuronas de proyección. En muestras *postmortem* de cerebros de pacientes de la EH hemos observado un aumento de los niveles de lámina B1 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 poder analizar de forma más fina los cambios de la morfología nuclear y asociarlos a poblaciones neuronales específicas hemos puesto a punto una técnica que nos permite seleccionar los núcleos de poblaciones neuronales concretas y analizar de forma masiva su morfología mediante el uso de microscopía de células, o en este caso de núcleos, en suspensión (ImageStream). Actualmente estamos realizando esta misma técnica con muestras *postmortem* para determinar si en los núcleos de neuronas hipocampales humanas de EH también detectamos los cambios en la morfología nuclear. 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 previene la aparición del déficit en la memoria espacial, en la memoria de reconocimiento y del aprendizaje motor en los ratones R6/1. Estos efectos se correlacionan con una normalización de los niveles de lámina B1 en el hipocampo y en la corteza cerebral mientras que en el núcleo estriado no detectamos cambios después del tratamiento con ácido betulínico. Se han empezado también a analizar muestras de sangre de controles y pacientes de EH con el fin de determinar si se producen cambios en los niveles de lámina B1 y de la morfología de los leucocitos. Hemos observado una pérdida de circularidad de los núcleos que correlaciona con el número de tripletes CAG. Actualmente estamos poniendo a punto el marcaje de los núcleos por inmunofluorescencia con el fin de poder separarlos por tipo de leucocito y determinar en qué tipos se están produciendo los cambios en la morfología nuclear.

Producción Científica

1

Comunicaciones
en congresos nacionales

1

Comunicaciones
en congresos internacionales

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 han aplicado 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 que incluye la secuencia completa del gen PAH, entre otros.

Tras el análisis de 6 pacientes con fenilcetonuria se seleccionaron 5 variantes intrónicas nuevas que, tras analizarlas mediante un sistema de minigenes, se descartó su efecto sobre *splicing* por activación de potenciales pseudoexones.

Por otra parte, el estudio funcional en minigenes de mutaciones intrónicas previamente reportadas en los genes PAH y HEXB, responsables de fenilcetonuria y gangliosidosis GM2 tipo II, respectivamente, ha permitido confirmar y caracterizar el defecto de *splicing* resultante de cada una de ellas. Para las mutaciones PAH c.1199+17g>a y c.1199+20g>c que generan *exon skipping* se ha realizado un análisis exhaustivo mediante técnicas *in silico* (predicción de potenciadores y silenciadores de *splicing*), mutagénesis seriada en la región, estudios de afinidad a oligonucleótidos RNA para determinar qué factores auxiliares de *splicing* se unen y sobreexpresión de factores de *splicing* y de U1snRNA adaptados. Se concluye que las mutaciones interfieren con la unión de U1 snRNP a esta región que actuaría favoreciendo la unión de esta misma ribonucleoproteína al sitio natural donador de *splicing*, todo ello modulado posiblemente por la acción de silenciadores. Como aproximaciones terapéuticas para *splicing* se están utilizando oligonucleótidos antisentido y el uso de U1 adaptados.

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 debutá 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. En las primeras fases del proyecto se pusieron a punto métodos de manipulación de un gen que es extremadamente inestable, y se desarrollaron herramientas específicas para la del canal tanto en sus formas nativa como en mutantes asociados al DS. Más recientemente, nuestros estudios bioquímicos y electrofisiológicos han permitido identificar una serie de kininas reguladoras que parecen alterar tanto el tráfico de la proteína a y desde la superficie celular como las propiedades eléctricas del canal. Esperamos que esta combinación de técnicas bioquímicas, de biología molecular y celular y electrofisiológicas permitan establecer una mejor relación genotipo-fenotipo mejorar el conocimiento de los mecanismos moleculares del estado epiléptico que pueda servir de base para la farmacogenética y medicina personalizada del DS y de las epilepsias en general.

Producción Científica

2

Artículos generados en Revistas

4

Comunicaciones en congresos internacionales

Producción Científica

1

Artículos generados en Revistas

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

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



Este proyecto pretende abordar la problemática de la gran demanda energética junto con la gran dependencia del petróleo y sus derivados. Para ello, se propone el desarrollo de nuevos fotocatalizadores basados en perovskitas híbridas capaces de aprovechar la radiación solar para la obtención de combustibles como puede ser el hidrógeno o la reducción del CO₂ atmosférico mediante su transformación en compuestos químicos de valor añadido.

Durante el primer año del proyecto se demostró la actividad de estos materiales para producir hidrógeno a partir del agua, siendo uno de los más activos los que presentan cobre como metal en su estructura. En la segunda anualidad se ha abordado la transformación del CO₂ en derivados tales como metano o metanol. Inicialmente, uno de los problemas encontrados ha sido la necesidad de elevar la temperatura de la reacción hasta los 150°C, lo que ha requerido un rediseño del reactor fotocatalítico que permitiera el control de la temperatura del fotocatalizador y la de los gases.

Siguiendo con el plan de trabajo, se están desarrollando nuevos fotocatalizadores mesoporosos (tipo MCM-41) con titanio en la red combinados con perovskitas híbridas y obteniendo como principal producto de reacción metano.

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

Instituto de Investigación: IMDEA Energía.



El objetivo general del presente proyecto es el desarrollo de sistemas redox multifuncionales basados en perovskitas de metales de transición y lantánidos que permitan el almacenamiento eficiente de energía solar en ciclos termoquímicos para la producción de hidrógeno y/o gas de síntesis. Siguiendo este planteamiento, durante el año 2016 hemos preparado y ensayado las perovskitas de composición La_{1-x}Sr_xMnO_{3-δ}. La caracterización de la muestras se realizó principalmente mediante análisis elemental (ICP-OES), difracción de rayos X (DRX), microscopía electrónica (SEM y TEM) e isotermas de absorción para determinar su superficie específica (S_{BET}). La capacidad de reducción-oxidación se evaluó mediante termogravimetría (TGA) y los ensayos de disociación de CO₂ a alta temperatura se llevaron a cabo en una instalación a escala laboratorio específicamente diseñado para esta tarea, y que consta de un reactor cerámico tubular, conectado con un espectrómetro de masas (MS) para la monitorización continua de los gases de salida. La evaluación de la capacidad redox de estas perovskitas de Mn, junto a los resultados de caracterización obtenidos, ha permitido establecer que la composición que mejores resultados en términos de actividad y estabilidad es la de x = 0.4 (La/Sr=1.5). Posteriormente se incorporó Al³⁺ a la posición B con el fin de obtener perovskitas con composición, La_{0.6}Sr_{0.4}Mn_{1-y}Al_yO_{3-δ}, y mejores propiedades redox. Los tests realizados con estos materiales han permitido comprobar que la composición con y=0.5 ofrece mejores resultados para la descomposición del CO₂ a CO. Por otra parte, la estabilidad térmica de estas perovskitas ha quedado demostrada a través del análisis estructural tras los procesos redox. Estos resultados confirman el extraordinario potencial de las perovskitas para su uso en ciclos termoquímicos de producción de combustibles solares.

Producción Científica

1

Artículos generados en Revistas

1

Comunicaciones en congresos internacionales

Producción Científica

1

Artículos generados en Revistas

2

Comunicaciones en congresos nacionales

1

Comunicaciones en congresos internacionales

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

Investigadora Principal: Cristina Flox Donoso

Instituto de Investigación: Fundació Institut de Recerca de Energia de Catalunya (IREC). Barcelona.



Hoy en día, existe un gran interés científico en busca de sistemas de almacenamiento de energía. En este marco, las baterías de flujo se consideran muy prometedoras debido a sus sobresalientes ventajas como diseño independiente de la energía y potencia, alta ciclabilidad (>10.000 ciclos), bajo tiempo de respuesta, baja autodescarga, etc. Dentro de la gran variedad de electrolitos que aporta el estado del arte actual de baterías de flujo, las baterías basadas en moléculas orgánicas como especie electroactiva están cobrando gran importancia debido a que ofrecen diversas ventajas añadidas como bajo coste por su procedencia de fuentes naturales, compatibles con el medio ambiente y no están sometidos a especulaciones de materias primas como sucede con diversos metales (como por ejemplo litio, vanadio).

BATLIMET se ha centrado en el estudio de baterías basadas en derivados de quinonas como molécula activa buscando su optimización en términos de ventana de potencial, estabilidad, densidad de corriente aplicada, capacidad y eficiencias. En este periodo de tiempo nos hemos centrado en la mejora de las propiedades electro-catalíticas de los electrodos con la finalidad de mejorar la interfase electrodo/electrolito formada.

Por un lado, utilizando en el compartimento anódico la sal del ácido antraquino-2,7-disulfónico en condiciones ácidas como electrolito, se ha conseguido mejorar el electrodo llegando a alcanzar considerablemente altas densidades de corriente (300 mA/cm^2), además es altamente estable durante al menos 1.000 ciclos sin muestra de degradación. El sistema es capaz de suministrar una eficiencia energética del 79%.

Por otro lado, en el compartimento catódico, la quinona "Tiron" (3,5-disulfonato-1,2-dihidroxibenzeno) se seleccionó como molécula electroactiva por su alta solubilidad y estabilidad. Al igual que en el caso anterior se encuentra en condiciones ácidas, obteniendo un electrodo activado capaz de alcanzar densidades de corriente y ciclabilidad comparables con el material usado en el ánodo.

Por todo ello, se ha conseguido obtener una batería de flujo libre de metales estable durante varios ciclos de carga y descarga, llegando a la conclusión que el compartimento catódico actúa como factor limitante para el ciclado de larga estabilidad (> 100 ciclos). Por esta razón, hemos conseguido implementar un electrodo de referencia en la celda de flujo basado en $\text{Ag}/\text{Ag}_2\text{SO}_4$. De esta manera somos capaces de realizar un estudio *in situ* e *in operando* de ambos compartimentos de forma individual durante los procesos de carga y descarga.

Finalmente, estamos en el proceso de desarrollo de nuevos métodos de diagnosis y prognosis para estimar el estado de salud de la batería así como el diseño de un nuevo concepto de *stack* para poder estimar la viabilidad tecnológica de la formulación estudiada.

Producción Científica

1

Comunicaciones
en congresos nacionales

3

Comunicaciones
en congresos internacionales

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

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



Uno de los grandes desafíos que afronta la sociedad es la transición de una economía basada en combustibles fósiles como fuente de energía a otra más fundamentada en energías renovables. Entre estas últimas destaca la biomasa que, además de energía, puede dar lugar a productos químicos de interés.

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 hidró-

geno. Por otro lado, la producción selectiva de alcohol furfurílico (el cual tiene importantes aplicaciones en la producción de fibras, resinas o como disolvente) vía hidrogenación del furfural. En ambos casos se plantea como reto el llevar a cabo las reacciones sin separación intermedia, mediante procesos “one-pot”.

En lo que se refiere a la obtención de energía, se ha estudiado la producción photocatalizada de hidrógeno a partir de alcoholes derivados de la biomasa, empleando sistemas metálicos soportados M/TiO_2 ($M=Pt, Pd, Au$). Se ha abordado la influencia en el proceso de factores como el metal (naturaleza, carga o dispersión) o el tipo de sustrato empleado. En este sentido, la producción de hidrógeno a partir de compuestos con grupos hidroxilo aislados es significativamente mayor que cuando existen grupos hidroxilo sobre carbonos contiguos. Los mejores resultados corresponden al empleo de propan-2-ol como agente de sacrificio que, en nuestras condiciones experimentales, se deshidrogena a acetona, generando hidrógeno.

En cuanto a la obtención de productos de valor añadido, se ha estudiado la reducción químoselectiva de furfural a alcohol furfurílico sobre sistemas basados en ZrO_2 . Se ha conseguido una elevada selectividad al producto deseado con catalizadores obtenidos por el método de microemulsión. Este hecho podría ser debido a la presencia residual de surfactante, que favorecería la adsorción selectiva del furfural a través del grupo carbonilo.

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

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



Las células del organismo secretan distintos tipos de vesículas al medio extracelular que en su conjunto se han denominado vesículas extracelulares. Un número creciente de publicaciones muestran el potencial terapéutico que estas vesículas puede llegar a tener como vehículos para liberar de manera controlada material genético y fármacos. Nuestro proyecto tiene como objetivo identificar el impacto de los Exosomas en el medio extracelular, la biodistribución de exosomas dentro de un organismo e identificar los mecanismos que determinan la especificidad de los Exosomas por las células diana. Durante 2016 hemos comparado diferentes métodos para aislar y caracterizar exosomas con objeto de disponer de mejores herramientas para los estudios posteriores. Hemos obtenido exosomas de origen hepático y analizado mediante metabolómica la influencia de estos exosomas sobre la composición de fluidos biológicos como la sangre. Los resultados de estos experimentos han mostrado que los exosomas alteran el metabolismo de la arginina e influencian la función endotelial. Además, mediante enzimas glicosilasas hemos alterado el patrón de glicosilación de la superficie de estos exosomas, y caracterizado como esta alteración de la glicosilación de superficie influye en la internalización de los mismos por parte de un panel de distintos tipos celulares. Los resultados muestran que los cambios generados en la glicosilación de superficie modifican el tropismo de los exosomas. Por otro lado, mediante el uso de *Drosophila* en este proyecto se ha demostrado que los citonemas que emanan de las células receptoras también tienen un papel clave durante la formación del gradiente morfogenético de Hedgehog. Además, se ha observado que todos los componentes del complejo receptor de Hedgehog se encuentran también localizados en estos citonemas. Estos resultados indican que estas estructuras celulares pueden jugar un papel importante en la recepción celular de los exosomas, y en el mecanismo que define el tropismo de estas vesículas. Por último, en 2016 hemos comenzado el estudio de la biodistribución de exosomas de origen hepático mediante su inyección en ratones. Los resultados preliminares indican que el principal órgano receptor de estos exosomas es el hígado.

Producción Científica

1
Artículos generados en Revistas

2
Comunicaciones en congresos nacionales

2
Comunicaciones en congresos internacionales

Producción Científica

5
Artículos generados en Revistas

1
Comunicaciones en congresos nacionales

3
Comunicaciones en congresos internacionales

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

Investigador Principal: Hernando A. del Portillo Obando

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



La malaria causada por *Plasmodium vivax*, la enfermedad de Chagas y la fasciolasis son tres enfermedades parasitarias desatendidas, responsables de millones de infecciones en todo el mundo, estando parte de ellas asociadas a enfermedad severa y muerte. Nuestro proyecto se centra en la caracterización proteómica de exosomas, vesículas extracelulares de origen endocítico, que circulan en sangre periférica. El problema de identificar proteínas de parásitos asociadas a exosomas en el plasma es la poca abundancia de las mismas, ya que las proteínas séricas representan el 99% de la masa proteica en circulación. Para solucionar este problema hemos utilizado la cromatografía de exclusión de tamaño, el aparato más reciente y más sensible disponible hoy en espectrometría de masas y colaboraciones con los Drs. Eduardo Sabido (CRG, Barcelona) e Igor Almeida (UTEP, USA), expertos en proteómica. Entre cerca de dos millones de espectros obtenidos hasta ahora, hemos identificado 21 proteínas de *P. vivax*, 10 de *T. cruzi* y 25 de *F. hepática* que cumplen los criterios para ser considerados verdaderos-positivos. Actualmente estamos validando la presencia de algunas de ellas mediante otras técnicas y se ha iniciado la producción de proteínas utilizando el sistema de expresión libre de células en trigo para ensayos de inmunización. Cabe resaltar que los resultados de este trabajo merecieron el premio "Young Travel Award" de la Sociedad Americana de Medicina Tropical e Higiene. Además, durante este segundo año, también se terminó la caracterización proteómica de exosomas obtenidas de cultivo *in vitro* en malaria (Martin-Jaulard *et al.*, 2017 *Front Cell Dev Biol*) y de vesículas extracelulares en la enfermedad de Chagas (Díaz-Lozano *et al.*, 2017 *Sci Rep*), así como una revisión de la importancia de miRNAs asociados a vesículas extracelulares en helmintos (Fromm *et al.*, 2017 *Parasite Immunol*). Por último, de acuerdo con nuestros objetivos, hemos iniciado también estudios sobre la distribución *in vivo* de estas nanovesículas. Para ello, hemos establecido colaboraciones con el Dr. Héctor Peinado Selgas (CNIO, Madrid) y la Dra. Isabel Guerrero (CBM Severo Ochoa, Madrid), expertos en imagen de exosomas, y, contamos ahora, con un nuevo equipo de imagen para estos análisis en el grupo del Dr. Osuna.

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

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



Los exosomas tienen gran potencial terapéutico y diagnóstico debido a su capacidad de mediar la transferencia horizontal y sistémica de material genético y proteico y como biomarcadores no invasivos de enfermedad. Sin embargo, 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 nuestra gran batería de herramientas frente a las tetraspaninas para estudiar su papel funcional en la biogénesis y función de los exosomas. Esta información es crucial para la optimización de las terapias basadas en estas vesículas exocíticas.

Durante este último años hemos ensayado tanto *in vitro* en cultivos celulares, como en modelos de tumores *in vivo*, los péptidos bloqueantes de la función de las tetraspaninas. Por otra parte, estamos terminando de poner a punto un sistema cuantitativo de análisis de la captación de exosomas por parte de la célula diana, que será la base de un cribado funcional la búsqueda de receptores relevantes en la funcionalidad de las vesículas exocíticas.

Producción Científica

3

Artículos generados en Revistas

3

Comunicaciones en congresos nacionales

6

Comunicaciones en congresos internacionales

Producción Científica

1

Artículos generados en Revistas

8

Comunicaciones en congresos internacionales

4. interactoma: implicaciones patológicas

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

Investigador Principal: Carlos Fernández Tornero

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



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

El objetivo del presente proyecto es la caracterización estructural y funcional de una serie de proteínas y complejos macromoleculares implicados en la síntesis del ARN. El proyecto que proponemos pretende superar este desafío a través de un enfoque estructural innovador que combina varias técnicas experimentales para proporcionar una visión integradora del proceso. Nuestro enfoque combina potentes métodos estructurales como la cristalografía de rayos X y la microscopía electrónica, estudios genéticos y bioquímicos clásicos, y técnicas emergentes como la espectrometría de masas nativa. Nuestros estudios contribuirán a una mejor comprensión de cómo se regula la síntesis del ARN, así como al desarrollo de estrategias para estudiar complejos proteicos y sus interacciones con otras macromoléculas. En el ecuador del proyecto, hemos profundizado en el mecanismo empleado por la proteína Sub1 para regular la actividad de la ARN polimerasa II, enzima encargada de sintetizar los ARN mensajeros (Garaví et al., NAR 2016). Por otro lado, hemos obtenido estructuras de criomicroscopía electrónica de la ARN polimerasa I, tanto en su estado monomérico como en complejo con la proteína activadora Rrn3 (Torreira et al., en revisión). Estos resultados apuntan a un mecanismo único que permite apagar y encender la producción de ARN ribosomal 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

Instituto 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

Producción Científica

2

Artículos generados en Revistas

3

Comunicaciones en congresos nacionales

3

Comunicaciones en congresos internacionales

Producción Científica

3

Artículos generados en Revistas

5

Comunicaciones en congresos nacionales

9

Comunicaciones en congresos internacionales

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 2016.

Basándonos en la metodología para diseñar péptidos inhibidores fotocontrolados de las interacciones proteína-proteína puesta a punto durante el año anterior, hemos desarrollado una arquitectura modular para dotar a estos péptidos de permeabilidad celular y la hemos aplicado a dos dianas terapéuticas contra el cáncer: las interacciones proteína-proteína (IPPs) entre Bcl-xL/Bak y MDM2/p53.

Las IPPs son cruciales en la fisiología y la patología celular, y la capacidad de manipularlas con especificidad molecular y precisión espaciotemporal daría lugar a nuevas estrategias terapéuticas. Los péptidos que permiten modular las IPPs son objeto de intensa investigación, aunque su uso terapéutico está limitado por su estabilidad *in vivo* y una baja internalización celular. Hemos desarrollado una “plantilla generalizada” para el diseño de secuencias de péptidos fotocontrolados contra una determinada IPP. Estos péptidos son compatibles con tres requisitos clave: penetración celular, inhibición fotocontrolada y resistencia a la degradación. Además, la arquitectura modular de estos péptidos permite la selección personalizada de los componentes (interactor, fotoconmutador, estabilizador) y su sustitución ortogonal para afinar una característica específica. Por lo tanto, el concepto de plantilla generalizada proporciona un andamio molecular multifuncional accionado remotamente, que ofrece potencialmente amplias aplicaciones en biología química, bioquímica, biotecnología y farmacología.

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

Investigadora Principal: Cristina Murga Montesinos

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



Un nodo estratégico en las redes de señalización celular que regulan el equilibrio metabólico entre diferentes tejidos es la proteína GRK2 (del inglés "G protein-coupled receptor kinase 2") quinasa en la que se centra nuestro proyecto. Durante el año 2016 nuestro equipo de investigación ha conseguido completar y publicar varios estudios que establecen que GRK2 puede constituir una nueva diana terapéutica en la lucha contra la resistencia a insulina y la obesidad. Estos resultados se pueden resumir como sigue:

- Hemos determinado que la inhibición de la quinasa GRK2 puede no solo prevenir sino también revertir la obesidad y la resistencia a insulina, incluso cuando estas patologías están ya establecidas en modelos animales de estas condiciones.
- Hemos podido comprobar que la eliminación genética de GRK2 es capaz de establecer la homeostasis de la glucosa en ratones modelo de obesidad inducida por dieta y, además, que esta intervención puede impedir la ganancia de peso observada en animales control y reducir el tamaño de las células y depósitos de tejido adiposo incluso cuando se produce en mitad del tratamiento con dietas obesogénicas.
- Por otro lado, hemos conseguido comprobar que la inhibición genética de esta quinasa puede reducir la esteatosis hepática inducida por dieta alta en grasa, y modular el patrón inflamatorio que se observa en tejidos periféricos de individuos obesos.
- Por otro lado, hemos caracterizado el papel de GRK2 en el desarrollo de hipertrofia y esteatosis cardíacas inducidas por una dieta de larga duración en modelos de animales adultos de cardiopatía diabética en los que la acumulación de lípidos en el tejido cardíaco se ve limitada tras al reducir la dosis génica de GRK2.

Estos resultados confirman a GRK2 como una proteína clave en la homeostasis metabólica tanto de manera sistémica como, en particular, en tejido cardíaco, así como una potencial diana terapéutica para la obesidad y la resistencia a insulina en humanos

Producción Científica

4

Artículos generados
en Revistas

2

Comunicaciones
en congresos nacionales

3

Comunicaciones
en congresos internacionales

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

Investigadora Principal: Catalina Ribas Núñez

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



La autofagia juega un papel clave en el mantenimiento de la homeostasis celular. Estudios recientes han demostrado que los receptores acoplados a proteínas G (GPCR) regulan la autofagia en respuesta a diferentes estímulos, entre los que se encuentran nutrientes extracelulares. Los GPCRs capaces de detectar estos nutrientes están unidos a diferentes proteínas G que juegan un papel esencial en el inicio de la señalización de GPCR. Durante el desarrollo de este proyecto hemos descrito la modulación autofágica ejercida por Galfaq/11 bajo diferentes condiciones de nutrientes.

Nuestros resultados muestran que Galfaq controla el proceso de autofagia por un mecanismo que correlaciona con la modulación de la vía de mTORC1. Así, las células que carecen de la proteína Galfaq/11 muestran niveles más altos tanto de autofagia basal, como de autofagia inducida por privación de nutrientes y, además, muestran una respuesta autofágica mucho más temprana en estas condiciones de estrés (suero bajo, ausencia de aminoácidos o glucosa), mientras que las *wild-type* presentan una inducción del proceso más controlada. La modulación de la autofagia por Galfaq/11 correlaciona con la activación de la vía mTORC1, de forma que las células que carecen de Galfaq/11 son incapaces de activar esta vía y por tanto de inactivar la autofagia en respuesta a dosis crecientes de suero, glucosa o aminoácidos. De forma interesante, utilizando el sistema DREADD/RASSL-GPCR donde tiene lugar la activación específica de un GPCR acoplado a Galfaq, el fenotipo autofágico que se observa en condiciones bajas de suero puede revertirse mediante un mecanismo dependiente de la activación de mTORC1.

En general, nuestros estudios proporcionan evidencias concluyentes que muestran a Galfaq/11 como un sensor de la disponibilidad celular de nutrientes, que favorecería la activación de la vía de mTORC1, postulando un importante papel de esta familia de proteínas G como nexo de unión entre los GPCR de nutrientes y procesos de autofagia. Estos resultados podrían ayudar a identificar nuevas dianas farmacológicas para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares mediante la regulación de los procesos de autofagia.

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

Investigador Principal: Miguel Ángel De la Rosa Acosta

Instituto de Investigación: cicCartuja, Instituto de Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis. Universidad de Sevilla-CSIC.



El control de la supervivencia y muerte celular es esencial para la homeostasis celular, siendo su disfunción causa de numerosas enfermedades. Concretamente, la muerte celular inducida por agentes genotóxicos implica la activación de la maquinaria celular en respuesta al daño en el ADN, que es fundamental para evitar mutaciones letales o inestabilidad genómica. En este proyecto se pretende caracterizar la red de interacciones entre proteínas, centrada en el citocromo c, que regula la muerte celular programada.

Dado que el citocromo c sufre modificaciones post-traduccionales que alteran su estructura y función, en este segundo año del proyecto se ha analizado cómo la fosforilación de ciertos residuos modifica la afinidad del citocromo c por sus dianas. De hecho, la fosforilación de las tirosinas 48 y 97 del citocromo c están presentes en diversas patologías humanas, como son el cáncer, la isquemia o la sepsis. De este modo se ha diseñado y producido un nuevo fosfomimético del citocromo c, en el que la tirosina en posición 48 se ha sustituido por el aminoácido no canónico *p*-carboximetil-L-fenilalanina (*p*CMF). Tras la caracterización biofísica del nuevo mutante, se ha realizado un análisis estructural y funcional de la modulación post-traduccional por fosforilación del citocromo c.

Producción Científica

2

Artículos generados en Revistas

2

Comunicaciones en congresos nacionales

3

Comunicaciones en congresos internacionales

Producción Científica

2

Artículos generados en Revistas

2

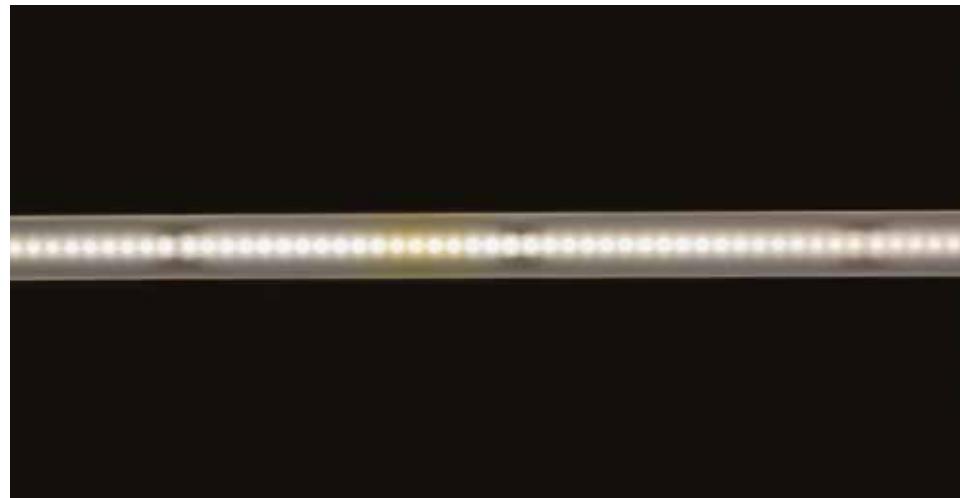
Comunicaciones en congresos nacionales

3

Comunicaciones en congresos internacionales

En interesante, asimismo, señalar que se ha caracterizado la interacción del citocromo c con la histona NRP1 de *Arabidopsis thaliana*, análogo funcional de la histona humana SET/TAF-I β . En este trabajo se demuestra que los mecanismos de regulación de la reparación de los daños al ADN están muy conservados a lo largo de la evolución en humanos y plantas. Por otro lado, se ha 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).

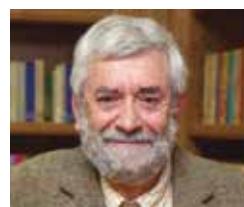
5. Materiales superconductores de alta temperatura



Materiales Superconductores de (Muy) Alta Temperatura Crítica

Investigador Principal: Miguel Ángel Alario y Franco

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



El objetivo de este proyecto es la obtención de Materiales con propiedades Superconductoras a (muy) Alta Temperatura Crítica. Nos centramos para ello en la preparación y el estudio de óxidos múltiples del tipo $TM_xCu_{1-x}Sr_2TxCu_2O_{8-d}$ (TM: metal de transición; RE: Tierra rara), modificando sus propiedades eléctricas y magnéticas mediante la implementación de vías de oxidación poco convencionales: la ozonización a temperaturas moderadas y oxidación electroquímica, así como la oxidación a muy alta presión de oxígeno. Ello da lugar a interesantes variaciones estructurales que están íntimamente relacionadas con el proceso de transferencia de carga (y la consiguiente introducción de huecos para la conducción) y deberían ir acompañadas de un equilibrio de óxido-reducción entre el cobre y el metal de transición introducido, de acuerdo a lo observado en el sistema Mo-1212 ($Mo_{0.3}Cu_{0.7}Sr_2TmCu_2O_y$) estudiado previamente en nuestro grupo.

En este sentido, hemos puesto de manifiesto la efectividad de la ozonización en la inducción de superconductividad en las fases de composición $Fe_{0.5}Cu_{0.5}YSr_2Cu_2O_y$, aumentándose tanto la temperatura crítica como la fracción superconductora respecto a la oxidación convencional en corriente de oxígeno.

La caracterización estructural de los materiales resultantes por difracción de neutrones no es concluyente, pues refleja desorden en la región de la reserva de carga. Hemos recurrido, en consecuencia, al empleo de técnicas espectroscópicas para obtener información del entorno local de los metales de transición en la estructura. Así, por medio de la espectroscopía Mossbauer hemos corroborado la presencia de dos configuraciones diferentes para los iones del hierro en dicha zona de la estructura.

Producción Científica

1

Artículos generados en Revistas

1

Comunicaciones en congresos nacionales

5

Comunicaciones en congresos internacionales

Superconductividad de alta temperatura en materiales de hierro

Investigadora Principal: Elena Bascones Fernández de Velasco

Instituto 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. 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 centramos en comprender la relación que hay entre la repulsión electrónica, las propiedades magnéticas, superconductivas y orbitales de los superconductores de hierro. En el periodo que ha transcurrido desde el inicio del proyecto nos hemos centrado fundamentalmente en el origen y las propiedades de la misteriosa fase nemática, una fase anisótropa que en la mayoría de los sistemas precede al magnetismo. La ausencia de magnetismo en el compuesto FeSe, cuyas propiedades son no-convencionales, ha puesto en duda las teorías que se utilizaban para explicarlo. Además, hemos analizado el efecto de las correlaciones en estos sistemas y propuesto la búsqueda de superconductividad de alta temperatura en compuestos basados en cromo.

6. Metabolismo y cáncer

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

Investigador Principal: José Manuel Cuezva Marcos

Instituto 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. Hemos descrito que el Factor Inhibidor 1 de la ATPasa (IF1) está sobreexpresado en carcinomas humanos cáncer. Hemos demostrado que la sobre-expresión de 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 glucolisis activa así como genera una señal de especies reactivas de oxígeno que activa programas de proliferación, invasión y de resistencia a muerte en algunos tipos celulares. Por tanto, IF1 se configura como una proteína mitocondrial muy importante para definir el metabolismo energético, la homeostasis tisular y la progresión del cáncer. El objetivo global del proyecto es profundizar en el conocimiento de la biología celular de IF1 y de su implicación en cáncer. 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 mediada por la actividad de una proteína quinasa mitocondrial dependiente de cAMP. La fosforilación de IF1 lo inactiva como inhibidor de la sintasa y promueve un aumento de la producción mitocondrial de ATP. En los carcinomas más prevalentes IF1 se encuentra defosforilado (1,2,3). Además, hemos demostrado que la sobre-expresión de IF1 en hígado de ratones transgénicos induce un fenotipo metabólico de inhibición de la fosforilación oxidativa que

Producción Científica

4

Artículos generados
en Revistas

5

Comunicaciones
en congresos nacionales

10

Comunicaciones
en congresos internacionales

Producción Científica

5

Artículos generados
en Revistas

5

Comunicaciones
en congresos nacionales

4

Comunicaciones
en congresos internacionales

propicia la carcinogénesis, aunque también genera un fenotipo de supervivencia frente al estrés oxidativo de tipo mitohormético (4,5). Se han identificado moléculas que potencialmente pueden regular la actividad de IF1 que pueden tener mucha importancia en la regulación de la actividad mitocondrial en patología.

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

Investigador Principal: Xosé Ramón García Bustelo

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



La alteración de procesos anabólicos y catabólicos básicos es un proceso clave en el proceso de transformación y progresión onco-génica de un alto número de tipos celulares. Estas alteraciones les permiten generar a las células tumorales energía y elementos estructurales necesarios para mantener sus altas tasas de proliferación y propiedades malignas. Sin embargo, ahora también sabemos que algunas de estas alteraciones tienen también por objeto la generación de segundos mensajeros que, a su vez, promueven la estimulación aguas abajo de vías de señalización y programas biológicos que favorecen de manera activa el proceso de transformación onco-génica.

En nuestro laboratorio estamos estudiando, gracias al proyecto financiado por la Fundación Ramón Areces, los cambios metabólicos globales que son activados por los oncogenes de la familia Vav, un grupo de enzimas implicado en la estimulación de las GTPasas Rho. A través del uso de técnicas globales de expresión génica y de rastreos funcionales con shRNA con alta capacidad de procesamiento, hemos podido identificar los programas metabólicos que son alterados por estos oncogenes y, al mismo tiempo, establecer que algunos de los enzimas que participan en dichas rutas son auténticos talones de Aquiles para las propias células tumorales. Esto nos ha permitido descubrir procesos biológicos Vav-dependientes que median tanto la tumorigénesis primaria como la metástasis de células de cáncer de mama y, al mismo tiempo, identificar nuevas dianas terapéuticas que bloquean los procesos malignos antedichos. Nuestro trabajo seguirá avanzando a lo largo de los años próximos en la disección molecular de estas rutas Vav-dependientes con el fin de desentrañar procesos implicados en el desarrollo, progresión y malignidad del cáncer de mama y, al mismo tiempo, ampliar el espectro de nuevas avenidas terapéuticas Vav-dependientes basadas en la interferencia de enzimas implicadas en dichos procesos metabólicos.

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

Investigador Principal: César Jesús de Haro Castella

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



La respuesta al estrés en mamíferos no solo regula la capacidad de adaptación al medio, sino que de alguna manera determina el ritmo con el que los organismos envejecen y desarrollan patologías asociadas a la edad. En este proyecto estamos explorando 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. Así, como parte de este proyecto, estamos evaluando 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 estudiamos el papel de esta quinasa en la supervivencia celular frente al estrés nutricional y la radiación UV. Resultados preli-

Producción Científica

4

Artículos generados en Revistas

1

Comunicaciones en congresos nacionales

2

Comunicaciones en congresos internacionales

Producción Científica

4

Artículos generados en Revistas

2

Comunicaciones en congresos nacionales

minares con células en cultivo sugieren que el crecimiento de las mismas en condiciones de restricción nutricional del aminoácido metionina las hace más resistentes a la muerte provocada por el tratamiento agudo con luz ultravioleta. Además, esa resistencia parece ser dependiente de la presencia en las células de la quinasa GCN2 y de la fosforilación de su sustrato eIF2.

NADPH oxidinas y regulación del metabolismo intermedio de células leucémicas: búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas

Investigador Principal: Ángel Hernández Hernández

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



La dependencia de la glucolisis para obtener energía ("efecto Warburg") y una excesiva producción de especies reactivas del oxígeno o ROS son algunas de las características del metabolismo de las células tumorales. Algunas quinasas oncoquínicas como BCR-ABL o FLT3-ITD contribuyen a esta particular adaptación metabólica en células leucémicas, y provocan la producción de ROS a través de NADPH oxidinas o Nox. Nuestros resultados muestran que las Nox son una interesante diana terapéutica frente a la leucemia mieloide crónica (LMC) o aguda (LMA) producidas por las oncoquininas BCR-ABL o FLT3-ITD respectivamente.

A la vista de estos antecedentes en este proyecto estamos estudiando si las NADPH oxidinas regulan de alguna forma el metabolismo de la célula leucémica, con el objetivo de idear nuevas estrategias terapéuticas basadas en este conocimiento.

Nuestros resultados indican que la inhibición de la actividad NADPH oxidásica mediante el uso de agentes químicos como el DPI, disminuye la captación de glucosa y la actividad lactato deshidrogena (LDH) en las células leucémicas, lo que conduce a un menor nivel energético celular como indica el incremento en el ratio ADP/ATP. Además, en estos experimentos observamos una bajada en los ratios NAD⁺/NADH y NADPH/NADP⁺. Tanto la inhibición química de las NADPH oxidinas, como la reducción de su expresión por RNAi reduce la proliferación de la línea celular de LMC K562. Este efecto en parte podría ser debido a una ralentización del metabolismo celular al inhibir o silenciar las NADPH oxidinas, como sugieren los resultados que hemos señalado más arriba.

Dada la dependencia de las células leucémicas de la ruta glucolítica para obtener energía, hemos comenzado a estudiar el perfil metabólico de la línea celular de LMC K562 donde silenciamos establemente Nox 2 o la subunidad p22^{phox} (subunidad común a los miembros Nox1-4 de la familia NADPH oxidasa). En ambos casos el análisis de los espectros ha revelado que, tras el marcaje durante 2 horas con ¹³C-glucosa, se reduce la formación de fructosa-1,6-bisfosfato en más de un 50%, lo que indicaría una inhibición de la ruta glucolítica, y a su vez estaría de acuerdo con el incremento del ratio ADP/ATP y la bajada del ratio NAD⁺/NADH que señalábamos antes.

Nuestros resultados en su conjunto, son consistentes con la idea de que la inhibición o el silenciamiento de las NADPH oxidinas están ralentizando el metabolismo de las células leucémicas, siendo la ruta glucolítica/LDH una de las vías metabólicas afectadas. Por tanto, hemos comenzado a buscar nuevas estrategias terapéuticas frente a la LMC y a la LMA empleando inhibidores de NADPH oxidinas (DPI), e inhibidores de enzimas implicadas en la glucolisis/fermentación láctica: floretina (inhibidor del transportador de glucosa); 2-DG o 2-desoxiglucosa (inhibidor de la hexoquinasa); dicloroacetato o DCA (inhibidor del complejo piruvato deshidrogenasa); oxamato (inhibidor de LDH).

Inicialmente hemos probado estos tratamientos en líneas celulares modelo de LMC (K562) y de LMA (MOLM13). En las células K562 todas las combinaciones inhibieron la proliferación celular y la capacidad clonogénica de manera sinérgica, si bien la combinación más efectiva fue la de DPI + 2-DG, seguida de la de DPI + oxamato. En células MOLM13 observamos sinergias cuando combinamos DPI con 2-DG y oxamato, siendo la combinación más efectiva DPI + oxamato. En su conjunto estos resultados sugieren que la combinación de inhibidores de NADPH oxidinas con inhibidores de la ruta glucolítica puede ser una interesante estrategia frente a estos tipos de leucemia.

Como una primera aproximación de traslación a la clínica hemos probado la efectividad de estos tratamientos en células mononucleadas de médula ósea de pacientes. Al igual que en

Producción Científica

1

Artículos generados en Revistas

2

Comunicaciones en congresos nacionales

2

Comunicaciones en congresos internacionales

células K562, la combinación DPI + 2-DG redujo de manera sinérgica la proliferación de las células procedentes de pacientes de LMC. En cuanto a las células procedentes de pacientes de LMA, los resultados indican que las combinaciones probadas inducen la apoptosis e inhiben la clonogenicidad de los blastos tumorales de forma más eficaz que los tratamientos individuales. Los ensayos en controles sanos y la afectación a otras poblaciones de la médula ósea nos sugiere que la combinación de DPI y oxamato es la alternativa más interesante por su relación efectividad/toxicidad en los ensayos de estas células *ex vivo*.

Durante el próximo año profundizaremos en los mecanismos moleculares que determinan este efecto sinérgico. Analizaremos si encontramos el mismo efecto sinérgico empleando herramientas moleculares en lugar de inhibidores químicos. Y por último, comenzaremos a estudiar el efecto de estas combinaciones *in vivo* en modelos animales.

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

Investigador Principal: José Ángel Martínez-Climent

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



El proyecto de investigación en marcha ha generado datos a través del uso de péptidos lineales que interaccionan con el tercer bucle extracelular de la proteína intercambiadora de aniones SLC4A2 (AE2), indicando un posible efecto pro-apoptótico sobre linfocitos T reguladores (Tregs) mientras que a su vez aumentan la proliferación de los linfocitos CD4+ T efectores. Asimismo, los péptidos lineales inducen apoptosis en tumores linfoides B, sin apenas mostrar efecto sobre linfocitos B no tumorales. Nuestro objetivo actual pretende demostrar que los péptidos que interaccionan con AE2 presentan un doble efecto terapéutico antitumoral en neoplasias linfoides mediante el bloqueo selectivo de la función intercambiadora de aniones de AE2 no solo *in vitro* sino *in vivo*. Los resultados obtenidos durante esta segunda anualidad se resumen a continuación, y se basan en la reciente generación de nuevos péptidos macrocíclicos de AE2 con una actividad biológica similar a los péptidos lineales, pero a su vez con una mayor vida media y estabilidad, lo que ha permitido su uso terapéutico en modelos experimentales *in vivo*.

Estudios de tumorogénesis en *Drosophila*: posibles implicaciones clínicas

Investigador Principal: Ginés Morata Pérez

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



El proyecto se está desarrollando de forma satisfactoria. Buena parte del esfuerzo se ha centrado en el papel oncogénico de la vía JNK, hemos demostrado que si se impide la actividad apoptótica en la células epiteliales de *Drosophila*, un simple tratamiento de estrés (Rayos X a dosis no letal) conduce a la actividad persistente de JNK que da lugar a crecimientos tumorales originados por la células afectadas. Estos resultados (en avanzado estado para su publicación) demuestran el importante papel antitumoral de la competición celular/apoptosis. El análisis molecular de este fenómeno es uno de los objetivos primordiales del proyecto.

Además, se ha iniciado el estudio del comportamiento de clones de células que contienen mutaciones oncogénicas de *Drosophila*, en particular *avalanche*, *polyhomeotics* y *erupted*. Para estos estudios estamos utilizando tanto mutaciones convencionales como construcciones de RNA interferente que suprinen o disminuyen la actividad normal de estos genes. Los primeros resultados demuestran la capacidad oncogénica de estas células y estamos investigando los mecanismos por los que son capaces de evadir el papel antitumoral de la competición celular.

Producción Científica

3

Artículos generados en Revistas

3

Comunicaciones en congresos nacionales

5

Comunicaciones en congresos internacionales

Diagnóstico del cáncer mediante una plataforma de nanosensores metabólicos

Investigador Principal: Ángel Orte Gutiérrez

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



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 ciertos metabolitos, tanto a nivel citosólico, como a nivel mitocondrial. En los últimos años se está evidenciando la importancia capital del metabolismo celular a la hora de comprender el comportamiento de las células tumorales.

Así, mediante el presente proyecto de investigación se ha conseguido establecer la diferencia de “metabofenotipos” en diferentes líneas de cáncer de mama, en función de su comportamiento metabólico frente a inhibidores de las aspartato-transmánnasas. Para ello, se ha establecido una plataforma nanotecnológica de detección de diferentes estatus celulares metabólicos, a través de nanosensores fluorescentes y técnicas avanzadas de microscopía de fluorescencia multidimensional, en concreto microscopía de tiempos de vida de fluorescencia (FLIM), que soluciona en gran medida muchas de las desventajas y errores sistemáticos de métodos convencionales. Como ejemplo, nuestros nanosensores específicos de Zn (II) permitieron seguir la regulación celular de estos iones, implicados en problemas de inmunodeficiencia, dando 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*.

Producción Científica

1

Artículos generados en Revistas

5

Comunicaciones en congresos nacionales

4

Comunicaciones en congresos internacionales

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

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



El cáncer de mama triple negativo (TNBC) representa un 20% de los cánceres de mama diagnosticados y se caracteriza por no expresar receptores hormonales ni HER2. Las pacientes con TNBC presentan un mal pronóstico, ya que actualmente no existe terapia dirigida para su tratamiento y la reaparición del tumor y progresión de la enfermedad se produce en un alto porcentaje de los casos (45% de los casos). 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.

Por todo, nuestro objetivo se focaliza en la caracterización de la expresión y activación de la sintasa de ácidos grasos (FASN) en distintos subgrupos celulares de cáncer de mama triple negativo (TNBC) y en muestras de pacientes de TNBC, para analizar el papel de la inhibición de la actividad de FASN (mediante compuestos polifenólicos de nueva síntesis relacionados estructuralmente con el EGCG) como posible diana o codiana terapéutica en TNBC. Los resultados hasta el momento demuestran que los nuevos inhibidores sintéticos de FASN son citotóxicos en los modelos de TN sensibles y quimioresistentes (desarrollados por nuestro grupo) y que existe sinergismo farmacológico cuando se combinan los inhibidores de FASN con quimioterapia (doxorubicina y paclitaxel). Además, hemos demostrado que la combinación también es sinérgica en modelos animales de TNBC, sin datos de toxicidad. En base a los resultados preliminares observados de expresión de FASN y EGFR en una población de 29 pacientes con cáncer de mama TN y para corroborar los estudios preclínicos *in vitro*, actualmente se está desarrollando el estudio clínico y molecular a un número de 100 pacientes con TNBC diagnosticadas en el Instituto Catalán de Oncología de Girona entre 1990 y 2012. Por otro lado se ha puesto a punto el diseño

Producción Científica

4

Artículos generados en Revistas

2

Comunicaciones en congresos internacionales

y fabricación de *scaffolds* (matrices 3D) para el cultivo y enriquecimiento de la población *cancer stem cell* de modelos de cáncer de mama TN para su posterior caracterización molecular y génica y tratamiento.

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

Investigadora Principal: Rosa M^a Señarís Rodríguez

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



El objetivo del proyecto es estudiar el papel de la enzima AMPK como molécula maestra que interrelaciona metabolismo y proliferación/supervivencia en las células cancerosas. Para ello, estamos utilizando como modelo tumoral el glioblastoma multiforme, tumor primario del sistema nervioso, con un pronóstico muy malo y con una calidad de vida del paciente muy pobre.

Este tipo de tumores presenta unos niveles elevados de AMPK que regulan la proliferación del tumor. En este proyecto hemos estado profundizando en el papel que tiene esta enzima en el metabolismo de las células tumorales, considerando estos cambios adaptativos como posibles piedras angulares en el desarrollo canceroso, así como la eficacia de los inhibidores de AMPK como una nueva estrategia terapéutica en el tratamiento de los glioblastomas.

Hemos demostrado que AMPK no solo es necesaria para la proliferación de los glioblastomas sino que regula el metabolismo lipídico del tumor, incrementando la expresión de receptores de lipoproteínas y captación de lípidos e inhibiendo la lipogénesis “de novo” a partir de glucosa. Esto indica la importancia de los lípidos extracelulares para el crecimiento y supervivencia de las células del glioblastoma y que la activación de AMPK en este contexto canceroso podría conferir a la célula tumoral la posibilidad de la utilización de otros sustratos energéticos, además de la glucosa. Pero AMPK no solo regula la proliferación y el metabolismo celular sino que hemos encontrado que también es esencial en la capacidad de migración del tumor. La inhibición de la enzima con compuesto C reduce la migración de estas células tumorales y regula su citoesqueleto de actina y su morfología celular. Esto es especialmente relevante en un tumor tan invasivo como el glioblastoma.

El tratamiento con inhibidores de AMPK reduce significativamente el crecimiento celular en los glioblastomas tanto murinos como humanos, disminuyendo su proliferación, pero sin un aumento observable de la muerte celular. Con el fin de conseguir un efecto proapoptótico, además del antiproliferativo, hemos combinado diferentes fármacos con la hipótesis de que la inhibición de AMPK en un contexto de estrés metabólico podría incrementar la muerte y disminuir la proliferación celular. Hemos encontrado que la combinación de temozolamida junto a compuesto C reduce el crecimiento tumoral incrementando la apoptosis.

Finalmente, y con el objetivo de poder evaluar si este papel de AMPK y las adaptaciones observadas en el metabolismo de estas células tumorales es característico de los glioblastomas o podría ser de aplicación general en otros tipos de cáncer, hemos comenzado a estudiar los cambios metabólicos y los efectos de AMPK en células de tumores de mama humanos.

En conclusión, la enzima AMPK juega un papel central y regulador en el metabolismo, proliferación, y migración de los glioblastomas cerebrales.

Producción Científica

2

Comunicaciones
en congresos internacionales

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

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

Los gliomas son los tumores cerebrales primarios más frecuentes. A pesar de los avances en los últimos años, la esperanza de vida media de los pacientes diagnosticados con un glioma maligno no ha logrado superar los 18 meses. Estos tumores son heterogéneos y contienen una subpoblación de células, denominadas células madre o iniciadoras de glioma, conside-



radas responsables de la recurrencia de los gliomas. 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 tumorigenidad 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 revierten la reprogramación metabólica de las células madre de glioma sin afectar al metabolismo de las células sanas del cerebro. Durante la primera anualidad de este proyecto, mostramos que una pequeña región de la conexina-43 recluta a c-Src junto a sus inhibidores endógenos CSK y PTEN. Esto favorece la inhibición de la actividad oncogénica de c-Src en las células madre de glioma. Además, hemos puesto a punto una técnica que nos permite determinar la captación de glucosa en diferentes tipos celulares, empleando 2-NBDG, un análogo de glucosa fluorescente no metabolizable. Nuestros resultados muestran que los péptidos basados en la conexina-43 reducen la velocidad de captación de glucosa en las células madre de glioma pero no en neuronas o astrocitos. De hecho, en la actualidad estamos confirmando estos resultados empleando modelos más próximos a la enfermedad. Para ello, estamos inyectando células madre de glioma humano marcadas con fluorescencia en rodajas de cerebro de ratón en cultivo organotípico. Los resultados, aunque preliminares, sugieren que la glucosa fluorescente se emplea mayoritariamente por las células tumorales. Sin embargo, la presencia del péptido revierte esta situación, lo que sugiere un interesante efecto diferencial de este agente.

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

Investigador Principal: Ignacio Alejandro Varela Egocheaga

Instituto 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 ADN. 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 ADN mitocondrial (ADNmt) 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. Durante estos primeros 20 meses de proyecto, hemos generado datos de secuenciación de alta cobertura del ADN mitocondrial y de los genes implicados en el metabolismo de la mitocondria en cerca de 600 muestras tumorales y disponemos de más de 300 muestras adicionales que se están secuenciando en este momento. Los datos de mutaciones generados muestran evidencia de que existe una ventaja selectiva en las células tumorales que presentan alteraciones en el ADN mitocondrial. También evidencian un perfil mutacional que no encaja con las causas de acumulación de mutaciones en el ADNmt descritas hasta la fecha así como un sesgo muy importante en la acumulación de mutaciones entre las dos hebras del ADN mitocondrial. Estos datos nos hacen postular la presencia de nuevos mecanismos moleculares no descritos tanto en la acumulación como en la reparación de las mutaciones en el ADN mitocondrial y un posible papel de éstos en el desarrollo tumoral. De acuerdo a estos datos, hemos iniciado los primeros estudios transcriptómicos en muestras con alteraciones en el ADN mitocondrial así como los primeros estudios funcionales encaminados a demostrar la presencia de estos mecanismos moleculares en la acumulación y reparación de los daños en el ADN mitocondrial. Los resultados que se

Producción Científica

2

Artículos generados
en Revistas

3

Comunicaciones
en congresos nacionales

4

Comunicaciones
en congresos internacionales

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.

7. Seguridad alimentaria y biotecnología



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

Investigadora Principal: Mónica Carrera Mouríño

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



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 son aplicadas con la finalidad de desarrollar nuevas técnicas de control e inmunoterapia para el control y tratamiento de la alergia al pescado.

Durante el año 2016 se ha realizado un estudio pormenorizado del mapeo de epítopos lineales para los alérgenos de pescado (Parvalbúminas, PRVBs) y de los *Anisakis* de forma *In-silico* utilizando nuevos programas bioinformáticos y mediante estrategias de secuenciación de *novo* por espectrometría de masas, lo que ha permitido la preparación de un nuevo artículo científico que está en fase de finalización y envío para la revista.

Asimismo, aprovechando además los resultados del mapeo y la caracterización de la proteína Ani s 9 como uno de los principales alérgenos de los *Anisákitos*, se desarrolló una aplicación en paralelo para la rápida detección de *Anisákitos* en productos pesqueros mediante una novedosa estrategia de Targeted-Proteomics. Mediante esta tecnología se logra la detección de *Anisákitos* en menos de 2 horas. Esta es la tecnología más rápida descrita hasta el momento. Este artículo ya ha sido publicado en la revista (Carrera *et al*, 2016. Journal of Proteomics 142: 130-137) y ha sido galardonado con el Primer Premio de Investigación 2016 “Premio Ernesto Vieitez 2016” de la Real Academia Gallega de Ciencias (RAGC).

Detección y eliminación de aminas biogénas en alimentos: diseño de nuevos biosensores y nuevos catalizadores de amino oxidadas

Investigadora Principal: Gloria Fernández Lorente

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



En este primer año de ejecución del proyecto, el alcance al que hemos llegado nos ha permitido alcanzar el primer objetivo principal que se planteó: **Diseño de biocatalizadores enzimáticos para la eliminación de aminas biogénas en vinos**. La eliminación enzimática de aminas puede ser una manera segura y económica para eliminar estos compuestos problemáticos del vino y otros alimentos fermentados. Para el desarrollo de dicho objetivo hemos abordado las siguientes actividades relevantes. La preparación de derivados enzimáticos

Producción Científica

1

Artículos generados en Revistas

1

Comunicaciones en congresos nacionales

4

Comunicaciones en congresos internacionales

Producción Científica

2

Artículos generados en Revistas

2

Comunicaciones en congresos nacionales

inmovilizados y estabilizados que nos permita optimizar una ruta multienzimática para la eliminación de aminas biógenas en vino, mediante la co-inmovilización sobre soportes sólidos porosos de la Amino oxidasa comercial DIAMAZE de la casa Bioreserch Products y la Catalasa de *bovine liver* comercializada por la Sigma-Aldrich S.A. utilizando como estrategia de inmovilización la unión covalente multipuntual, de las dos enzimas involucradas en dicho proceso: a) Amino oxidasa, enzimas encargadas de catalizar la desaminación de la amina biogénica a aldehído, peróxido de hidrógeno y amoniaco. b) Catalasas, cuya actividad enzimática es la responsable de convertir el peróxido de hidrógeno en agua. Se han caracterizado los biocatalizadores y aplicados a la degradación de aminas biógenas en vino con muy buenos resultados que ha dado lugar a la preparación de dos artículos científicos. En este punto de consecución del proyecto, hemos comenzado abordar el segundo objetivo principal que se planteó en la memoria científica: **Diseño de biosensores enzimáticos de transferencia electrónica para la detección de aminas biógenas en alimentos.**

Eliminación de disruptores endocrinos para mejorar la seguridad alimentaria

Investigador Principal: José Luis García López

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



Degradación de disruptores endocrinos esteroídicos (estradiol):

Durante este segundo periodo se han identificado mediante herramientas bioinformáticas nuevos genes en el genoma de la bacteria *Novosphingobium tardaugens* ARI-1 implicados en la degradación de esteroides que se localizan en otras regiones del genoma alejadas del cluster principal de degradación de esteroides. Se trata de genes necesarios para completar las rutas de degradación (*tesH/kstD, kshA, hsd*). También, se han identificado algunos genes que codifican enzimas como la 3 α -Hsd y el CYP125 que podrían estar involucradas en la degradación de la cadena lateral del esterolos. Durante el crecimiento en estradiol se ha observado acumulación de estrona (paso limitante en la ruta de degradación). Un resultado completamente inesperado y de gran trascendencia, es que se ha observado crecimiento de esta bacteria en colesterol y colestenona con una degradación total de ambos compuestos. Esta es la primera bacteria Gram-negativa capaz de degradar colesterol en aerobiosis. Hemos observado que la mayoría de los genes del cluster no presentan expresión diferencial cuando la bacteria crece en estradiol respecto al control en piruvato sugiriendo que la ruta se expresa de manera constitutiva. Por el contrario los genes NT2_02_05370 y NT2_02_05360 que son homólogos al gen de la 3,17 β -Hsd de *Comamonas Testosteroni* presentan expresión diferencial. Hemos logrado por primera vez la transformación de esta cepa mediante electroporación con el plásmido pSEVA 637 (ori pBBR1 y Gmr). Actualmente se están llevando a cabo experimentos de mutagénesis de los genes NT2_02_05370 y NT2_02_05360 y el clonaje de los mismos en actinobacterias (*Mycobacterium smegmatis* y *Corynebacterium glutamicum*) para confirmar su funcionalidad.

Degradación de disruptores endocrinos aromáticos (ésteres del ftalato):

Durante este segundo año se ha optimizado la casete sintética que contiene los genes catabólicos para la degradación de o-ftalato con la incorporación de un sistema de transporte específico (transportador tipo TRAP) para la captación del compuesto aromático al interior celular. En comparación con la casete inicial, la nueva casete confiere un mayor y más rápido crecimiento en o-ftalato a *Azoarcus* sp. CIB tanto en condiciones aeróbicas como anaeróbicas. Se está caracterizando bioquímicamente el transportador TRAP ya que constituye el primero que se describe hasta la fecha capaz de reconocer y transportar ftalatos. La nueva casete se ha utilizado con éxito como herramienta biotecnológica para expandir el potencial degradador de organismos bien caracterizados e incapaces de degradar o-ftalato tales como *Ralstonia eutropha* H16. Por otro lado, se ha desarrollado una nueva casete sintética que combina los genes catabólicos y de transporte de o-ftalato con genes que codifican mono- y di-esterasas capaces de hidrolizar los mono- y di-ésteres de ftalatos, los cuales se han descrito como importantes disruptores endocrinos contaminantes en aguas. La casete con las esterasas permite el crecimiento de *Azoarcus* sp. CIB, y de otras bacterias tales como *Azoarcus evansii*, en ésteres de o-ftalato, e.g., mono- y di-butil-ftalato, lo que constituye un importante y novedoso resultado ya que supone la primera vez que se desa-

Producción Científica

3

Artículos generados en Revistas

1

Comunicaciones en congresos nacionales

2

Comunicaciones en congresos internacionales

rrollan cepas recombinantes capaces de degradar ésteres de ftalatos a través de una ruta que es funcional tanto en condiciones aeróbicas como anaeróbicas.

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

Instituto 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 hemos centrado 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 han aplicado diferentes herramientas como técnicas de biología molecular, modificación química e inmovilización a soportes sólidos para obtener catalizadores con alta estabilidad, actividad y regioselectividad. Estos nuevos biocatalizadores optimizados han sido empleado con éxito 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 realizó mediante un método biocatalítico combinando dos enzimas con actividades distintas (lipasa y glucosidasa). II) *Glicoderivados*, de gran interés como *building blocks* en la preparación de fármacos y vacunas. Para ello, se han aplicado estrategias quimioenzimáticas combiniando un primer paso biocatalítico utilizando los diferentes biocatalizadores immobilizados de lipasas en la monodesprotección regioselectiva y posterior funcionalización por vía química. III) *Glicopolímeros*, compuestos ampliamente utilizados en cosmética y biomedicina. Estos se han preparado mediante la derivatización de polisacáridos naturales o proteínas (diferente tamaño, naturaleza) incorporando las nuevas moléculas glicosiladas preparadas previamente. Estos han sido evaluados en los primeros estudios preliminares de citotoxicidad y actividad antiviral con resultados interesantes.

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

Investigador Principal: Juan Manuel Russo Beiras

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



La nanomedicina ya demanda una fuerte investigación dentro del sector de la salud en Europa. Influenciados por ello, continuamos nuestra búsqueda de materiales y rutas óptimas con el fin de avanzar en nuestro objetivo general: obtener rutas de síntesis de materiales económico mente viables que mimeticen la estructura y composición de la matriz extracelular haciéndolos aptos e idóneos para su aplicación a la regeneración de tejidos. Hemos buscado modelos más importantes para la síntesis, caracterización y aplicación de estos sistemas, sobre todo a nanos escala (*Current Pharmaceutical Design*, 2016, 22, 5211-5220). Una vez construidas las bases de datos, pasamos a la implementación práctica, desarrollando una combinación de técnicas experimentales y computacionales. El modelo obtenido nos permite predecir resultados de nuestro sistema en diferentes condiciones que no fueron estudiados experimentalmente, demostrando que nuestro enfoque representa una ruta prometedora para el diseño de nuevas nanoestructuras biocompatibles de forma rápida y económica. (*Current Pharmaceutical Design*, 2016, 22, 5249-5256). Una vez determinada la ruta óptima nos centramos en la caracterización del comportamiento de nuestras nanopartículas en entornos similares al biológico. El primer paso es su interacción con proteínas del suero sanguíneo,

Producción Científica

7

Artículos generados en Revistas

5

Comunicaciones en congresos internacionales

determinando adsorciones, reversibilidades y grado de cobertura (*Soft Matter*, 2016,12, 8639). Para la determinación de la cinética de adsorción de las nanoparticulas sobre grandes superficies también recurrimos a sistemas modelo, demostrando que presentan una agregación 2D de manera análoga al crecimiento bacteriano y con patrones de dimensión fractal similares (*J Polym Res* (2016) 23: 195). El esqueleto humano tiene unas funciones mecánicas obvias: soporte y protección del cuerpo humano. Por lo tanto, es necesario diseñar materiales que mantengan su integridad física durante esfuerzos mecánicos. Para tal fin, hemos desarrollado plataformas compuestas de colágeno e hidroxiapatita (HA) a las cuales hemos añadido un compuesto fenólico natural, ácido tánico (TA), como agente reticulante para reducir la solubilidad de la gelatina en entornos acuosos a la temperatura del cuerpo humano. La presencia de nanopartículas de HA preincrustadas en las estructuras de colágeno tienen un efecto positivo sobre el crecimiento epitaxial de la deposición de fase mineralizada, demostrando una vez más su papel determinante en el proceso de biominerización. Mientras que el ácido tánico reafirma la matriz de colágeno a través de interacciones moleculares de naturaleza física mejorando en el comportamiento mecánico de los nuevos sistemas diseñados (*Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 145 (2016) 382-391).

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

Investigadora Principal: Ana Cristina Soria Monzón

Instituto 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, antioxidante, etc.), 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; y (ii) el desarrollo y validación de diversas metodologías (enfoque convencional y enfoque metabolómico) para el estudio de quimiotipos en esta muestra, aspecto éste de gran relevancia para la estandarización y control de extractos obtenidos a escala industrial. (iii) Por último, se pretende establecer 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 posible explotación industrial.

El progreso dentro de este proyecto a lo largo de 2016, incluye la profundización en el desarrollo de métodos de extracción asistida por microondas (MAE), prestando especial atención a los basados en el empleo de agua como disolvente, por ser éste el que proporcionó mejores resultados en cuanto a bioactividad de los extractos de menta. Asimismo, se ha iniciado la optimización de las condiciones experimentales (cantidad de muestra, temperatura y tiempo de extracción) para el desarrollo de metodologías basadas en la extracción con líquidos (agua) presurizados (PLE) de compuestos bioactivos de menta, cuyos resultados se compararán con los previamente obtenidos por MAE.

Se ha avanzado también en el desarrollo de metodologías analíticas basadas en LC-qMS y LC-qTOF MS para la caracterización, tanto cualitativa como cuantitativa, de los extractos acuosos obtenidos tanto por MAE como por PLE, y se ha tratado de relacionar la composición de los extractos de diversas especies de menta (*M. rotundifolia*, *M. spicata*, *M. longifolia*, *M. suaveolens*, *M. pulegium* y *M. cervina*), obtenidos en las condiciones experimentales previamente optimizadas, con su distinta bioactividad.

En cuanto a la bioactividad de los extractos, y fruto de la colaboración establecida con investigadores de la Universidad del Cauca (Colombia), se ha ampliado durante esta anualidad el número de ensayos considerados, incluyéndose la comparación de la actividad plaguicida frente a *Tecia solanivora*, Povolny (una de las principales plagas del cultivo de patata) de aceites esenciales y extractos obtenidos por MAE a partir de diversas especies de menta españolas y colombianas.

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 multifuncionales de menta de aplicación en la industria agroalimentaria.

Producción Científica

3

Artículos generados en Revistas

2

Comunicaciones en congresos internacionales

XVIII CONCURSO NACIONAL

Adjudicado en diciembre de 2016

1. Enfermedades raras

Función de la E3 ubiquitina ligasa APC/C-Cdh1 en la fisiopatología del síndrome del cromosoma X frágil. Posible aplicación terapéutica

Investigadora Principal: Ángeles Almeida Parra

Instituto de Investigación: Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL).



El síndrome del cromosoma X frágil (FXS) es la causa genética más frecuente de discapacidad intelectual hereditaria y trastornos del espectro autista, con una prevalencia de 1 de cada 5.000 personas. Su nombre se debe a un estrechamiento del extremo distal del cromosoma X (Xq27.3) que aparecía en el cariotipo de los individuos afectados y que se denominó "sitio frágil". El FXS afecta principalmente a varones, que presentan un fenotipo más severo que las mujeres debido a su naturaleza ligada al cromosoma X. El FXS está causado por la mutación en un único gen, *FMR1* (*Fragile Mental Retardation 1*), que consiste en la mayor o menor expansión en la repetición de un triplete inestable CGG en la región 5'UTR del gen, provocando la inactivación o disfunción del mismo y, en consecuencia, la ausencia (casos más graves) o disminución de la expresión de la proteína FMRP. Esta proteína es especialmente abundante en las neuronas, en las que desempeña una función esencial en la sinaptogénesis y mantenimiento de los circuitos neuronales. Sin embargo, se desconocen los mecanismos que regulan los niveles neuronales de FMRP. Recientemente, nuestro grupo ha demostrado que la E3 ubiquitina ligasa APC/C-Cdh1 (Anaphase promoting complex/cyclosome-Cdh1) desempeña una función clave en la neurogénesis y desarrollo de la corteza cerebral, de manera que la deficiencia de Cdh1 *in vivo* altera la formación de neuritas y provoca pérdida de sinapsis y deterioro cognitivo. FMRP contiene secuencias consenso de degradación (D-box y KEN-box) reconocidas por Cdh1, lo que le convierten en un potencial candidato para ser regulado por APC/C-Cdh1 durante el desarrollo del sistema nervioso. El objetivo principal del presente proyecto está centrado en el estudio de la función de APC/C-Cdh1 en la regulación de los niveles de FMRP en el cerebro en desarrollo y su implicación en las alteraciones dendríticas y sinápticas asociadas al FXS. En los próximos años pretendemos establecer la relevancia de Cdh1 en el FXS, lo que podría ser potencialmente útil para la identificación de nuevas vías de actuación terapéutica..

Un sistema de análisis integrado para aumentar la tasa de diagnóstico de enfermedades raras usando secuenciación masiva

Investigadora Principal: Carmen Ayuso García

Centro de Investigación: Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD, UAM). CIBERER. Madrid.

Las enfermedades raras son, según la Unión Europea aquellas que tienen una prevalencia menor de 5 en 10.000 personas y que son crónicas, discapacitantes y que suponen una amenaza para la vida. Se supone que existe unas 7.000 enfermedades raras (ER) distintas el 80% de las cuales son de causa genética. Pese a su baja prevalencia individual, todas ellas en conjunto afectan a más del 5% de la población.

Los retos actuales de la investigación en ER son disponer de tratamientos eficaces y se-



guros y pruebas diagnósticas fiables para la mayoría de ellas. Ello facilitaría el manejo clínico individual, así como la prevención en otros familiares y los futuros abordajes terapéuticos. Sin embargo, estos objetivos se ven obstaculizados por su gran heterogeneidad genética que obligan generalmente a analizar muchos genes.

En los últimos años, las técnicas de secuenciación masiva (NGS) han facilitado que estos diagnósticos sean más rápidos y fiables, ya que analizan en un solo experimento un gran número de genes, incluso todos los genes de un paciente.

Sin embargo, estas técnicas proporcionan un elevado número de cambios genéticos, algunos de los cuales podrían ser causantes del trastorno, mientras que la mayoría serán inocuos. La Biología Computacional mediante la creación de algoritmos bioinformáticos puede ayudar a seleccionar solo aquellas que son patológicas, descubrir nuevas alteraciones, y por último proponer nuevos genes candidatos implicados en las ER por su actividad en el interactoma humano.

El proyecto presentado propone integrar las aproximaciones metodológicas de la bioinformática a la práctica e investigación clínicas para, a partir del desarrollo de un sistema informático flexible, personalizable y orientado al ámbito clínico, mejorar el diagnóstico de ER tales como distrofias de retina, malformaciones oculares congénitas, cardiopatías congénitas y cáncer hereditario.

Análisis sistemático de la red de regulación genética implicada en la especificación y mantenimiento del epitelio pigmentado de la retina: hacia nuevas terapias para las enfermedades neurodegenerativas de la retina

Investigadora Principal: Paola Bovolenta Nicolao

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



La vista, quizás el más sofisticado de los cinco sentidos, depende de la íntima relación fisiológica entre dos tipos celulares que aparecen asociados en los ojos de todo el reino animal. Las primeras son los fotorreceptores, neuronas capaces de transformar la luz en una señal nerviosa interpretable por el cerebro. Este proceso de foto-transducción es energéticamente muy costoso y requiere de la regeneración constante de las células. No es por tanto sorprendente que los conos y bastones de la retina sean particularmente susceptibles al envejecimiento y la degeneración, un fenómeno común a muchas retinopatías progresivas y la causa más común de ceguera en adultos.

El presente proyecto se centra en el segundo de los tipos celulares: las células del epitelio pigmentario, las cuales juegan un papel esencial en el reciclaje de los pigmentos visuales, y la diferenciación, detoxificación y mantenimiento de los fotorreceptores. El hecho de que muchas de las mutaciones causativas de retinosis pigmentaria ocurran en genes específicos de estas células pigmentadas ilustra su importancia en la función visual.

El proyecto se enfoca en entender los programas genéticos que dirigen la diferenciación de estas células, tanto durante el desarrollo embrionario, como en respuesta a la degeneración de los fotorreceptores. Para ello combinamos tecnologías de secuenciación masiva con las ventajas experimentales del pez cebra como organismo modelo. El objetivo final es obtener información relevante para refinar los protocolos de generación de células pigmentadas a partir de células madre. Este es un paso esencial en la obtención de poblaciones puras que puedan emplearse en terapia celular en el futuro. Por otro lado, emplearemos técnicas avanzadas de microscopía para visualizar en el pez cebra la íntima relación fisiológica y estructural existente entre ambos tipos celulares *in vivo*. Esperamos que todas estas aproximaciones contribuyan a entender, desde la perspectiva del epitelio pigmentado, las bases celulares de la degeneración retiniana, abriendo nuevas oportunidades terapéuticas en medicina regenerativa.

Disqueratosis congénita. Nuevos modelos, nuevas claves moleculares y nuevos tratamientos

Investigadora Principal: María Luisa Cayuela Fuentes

Instituto de Investigación: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca. El Palmar, Murcia.



La Disqueratosis congénita (DC) es una enfermedad rara causada por mutaciones en el complejo Telomerasa o en el complejo Shelterin, como consecuencia los pacientes sufren acortamiento telomérico. La causa principal de muerte prematura es debida al fallo en la hematopoyesis en el 85% de los casos o al cáncer en el 10%. La variabilidad y severidad de los síntomas de las diferentes mutaciones causantes de la enfermedad no se explica solo por el acortamiento telomérico, por lo que sospechamos que estos componentes podrían estar implicados en otros procesos. El presente proyecto pretende identificar las funciones no canónicas de TR en hematopoyesis y cáncer y establecer estrategias terapéuticas. Actualmente no hay un tratamiento curativo para la DC.

Bases moleculares de la deficiencia inmune en el Síndrome de Wolf-Hirschhorn (4p-)

Investigador Principal: César Cobaleda Hernández

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



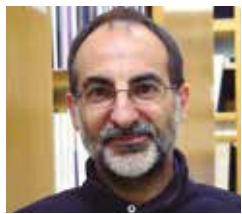
El Síndrome de Wolf-Hirschhorn (WHS) es una patología que se encuadra dentro del grupo de las Enfermedades Raras, pues presenta una incidencia de 1 entre cada 20.000-50.000 nacimientos. Está causado por la pérdida de material genético en el brazo corto (p) del cromosoma 4, por lo que es conocido también como síndrome 4p- y es, por tanto, un síndrome originado por la delección de numerosos genes contiguos. Los pacientes afectados presentan numerosas alteraciones del desarrollo y la fisiología que incluyen, entre otras, una mayor susceptibilidad frente a infecciones, malformaciones craneofaciales, retraso del crecimiento, discapacidad intelectual grave y convulsiones. De todos los genes localizados en 4p, quizás el más relevante desde el punto de vista etiopatogénico sea el denominado precisamente *Wolf-Hirschhorn Syndrome Candidate-1 (WHSC1)*. Se ha demostrado que WHSC1 está implicado en la respuesta celular al daño genómico y que regula la capacidad de la reparación de errores en el ADN. Esta función de WHSC1 parece sugerir que un fallo en la reparación correcta del ADN podría contribuir a las características patológicas del WHS, y podría implicar que los pacientes con WHS tuviesen una mayor susceptibilidad a la acumulación de alteraciones genéticas, con el consiguiente mayor riesgo de patologías tumorales al llegar a la edad adulta. En este proyecto estudiaremos muestras de pacientes humanos y de modelos animales avanzados de control de la expresión de *Whsc1*, con el objetivo de profundizar en los mecanismos moleculares de las alteraciones inmunes y de otros tipos descritas en los pacientes. Realizaremos, por tanto, un abordaje multidisciplinar que gira alrededor de la caracterización de los modelos animales y del estudio de la estabilidad y la replicación del genoma. La consecución de los objetivos propuestos podría permitir, entre otras cosas, conocer la susceptibilidad de los pacientes al daño genético y predecir así con más precisión la evolución de la enfermedad con la edad.

Visualización de la arquitectura polisomal neuronal y sus alteraciones en la enfermedad de Huntington

Investigador Principal: José Jesús Fernández Rodríguez

Instituto de Investigación: Centro Nacional de Biotecnología. CSIC. Madrid.

La enfermedad de Huntington (EH) es una patología hereditaria y neurodegenerativa causada por la mutación del gen que codifica para la proteína denominada huntingtina. La enfermedad se manifiesta a una edad media de 35 años y es fatal tras 15-20 años



de progresivo empeoramiento de las habilidades motoras, alteraciones psiquiátricas y declive cognitivo. La EH implica una neurodegeneración selectiva de las neuronas espinosas de tamaño medio del estriado y, en estadios posteriores, también de las neuronas de la corteza cerebral. En la actualidad no existe un tratamiento efectivo para la enfermedad, lo que hace que la búsqueda de dianas terapéuticas sea objetivo prioritario. Nuestra hipótesis general es que el mantenimiento de la arquitectura subcelular (entendiendo como tal, la morfología, distribución espacial e interacción entre los distintos módulos funcionales locales que conforman las células) es esencial para la homeostasis neuronal y que el estudio de las alteraciones en dicha arquitectura puede proporcionar conocimiento sobre las bases patogénicas y posibilitar la identificación de dianas terapéuticas.

En este proyecto vamos a estudiar la arquitectura de la maquinaria de síntesis de proteínas, que tan importante es para las neuronas, con el objetivo de identificar y caracterizar las alteraciones que presenta en la EH y explorar el potencial terapéutico de moléculas que puedan revertir estas alteraciones. Como herramientas clave en este proyecto emplearemos la Tomografía Electrónica, cuyos principios son similares a los de la Tomografía Axial Computerizada (TAC) comúnmente empleada en Medicina, junto con métodos avanzados de procesamiento de imagen. En combinación con protocolos que hemos desarrollado para la óptima preservación estructural de tejido cerebral, esta estrategia nos permite la visualización tridimensional (3D) de la arquitectura subcelular neuronal *in situ* a un nivel de resolución cercano al molecular y, así, el análisis de la organización ribosomal neuronal.

Modelización de la cavernomatosis múltiple familiar a través de reprogramación celular

Investigador Principal: Miguel Ángel Fidalgo Pérez

Instituto de Investigación: Centro de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas (CiMUS). Universidad de Santiago de Compostela.



En el proyecto de investigación estudiaremos una enfermedad hereditaria, la cavernomatosis múltiple familiar, que se caracteriza por lesiones vasculares localizadas sobre todo en el cerebro, que muchas veces permanecen asintomáticas pero que pueden desencadenar desde dolor de cabeza intenso hasta episodios epilépticos o incluso hemorragias. Estas malformaciones se pueden extirpar con cirugía, pero cuando la localización es adversa o hay muchas lesiones esto no es posible. Por eso estamos buscando activamente un remedio no quirúrgico, y para ello necesitamos conocer lo mejor posible la biología de la enfermedad. A pesar de los numerosos estudios realizados hasta la fecha por la comunidad científica, los mecanismos moleculares de esta enfermedad todavía no están claros, lo que no ha permitido el desarrollo de un tratamiento eficaz de tipo farmacológico. En nuestro grupo de investigación creemos que la cavernomatosis familiar tiene que ver con defectos en la diferenciación de las células de los vasos sanguíneos, y queremos desenmascarar estos defectos mediante la utilización de una nueva tecnología conocida como reprogramación celular inducida, para elaborar por primera vez un modelo apropiado para la disección de la patogenia molecular de esta enfermedad que nos permitirá encontrar nuevas dianas que ofrezcan nuevas estrategias terapéuticas.

Inhibidores de fosfodiesterasas como tratamiento para la ataxia de Friedreich

Investigadora Principal: Pilar González Cabo

Instituto de Investigación: Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER de Enfermedades Raras). Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia.

La ataxia de Friedreich (FRDA) es una enfermedad neurodegenerativa y **rara** con una prevalencia de 1/20.000 a 1/50.000 en la población de origen europeo. Se clasifica como una neuropatía periférica hereditaria (NPH) de tipo sensitivo, con herencia autosómica recesiva causada por un déficit en los niveles de una proteína mitocondrial denominada



frataxina (FXN). Los primeros cambios patológicos aparecen en las neuronas sensitivas encargadas de la propriocepción (capacidad de conocer la posición del cuerpo respecto al espacio), que condiciona la ataxia en la marcha, y de una degeneración de la médula espinal que provocan debilidad muscular en las extremidades inferiores y se acompaña de pérdida de reflejos. Además, muchos pacientes desarrollan una cardiopatía hipertrófica, que es la principal causa de muerte, y diabetes por lo que se califica a la FRDA como una enfermedad multisistémica. Este proceso degenerativo evoluciona hacia una invalidez sin remisión que confina al paciente a una silla de ruedas unos 15 años después del inicio de la sintomatología, que suele ser en la niñez o adolescencia. La FRDA no tiene todavía un tratamiento que altere la historia natural de la enfermedad neurológica.

Ensayos previos realizados en nuestro laboratorio confirmaron que el tratamiento con inhibidores de fosfodiesterasas en un cultivo primario de neuronas sensitivas de un modelo de FRDA en ratón, mejora la morfología de la red mitocondrial y revierte el daño axonal de las neuronas que están sufriendo un proceso de degeneración. Además, en el modelo de FRDA en *Drosophila* (mosca de la fruta), este tratamiento rescata la capacidad motora que está disminuida, hasta alcanzar niveles normales. Por lo tanto, nuestra **propuesta** es llevar a cabo un ensayo pre-clínico con inhibidores de fosfodiesterasas en un ratón modelo de la enfermedad. El proyecto contempla, además, identificar el mecanismo bioquímico y molecular de actuación de los compuestos. Para ello se llevará a cabo un rastreo de genes candidatos en el modelo de *Drosophila*. La utilización de dos modelos animales de FRDA de diferente complejidad nos permitirá obtener un mayor número de resultados extrapolables a los humanos.

Los resultados de este proyecto tendrán un claro beneficio clínico: la posibilidad de proponer los inhibidores de fosfodiesterasas como compuestos candidatos en ensayos clínicos en FRDA. Además, alguno de estos compuestos tendrá la ventaja de que su estudio implicará el reposicionamiento de un fármaco ya utilizado en otras patologías. Esto acelerará los tiempos de desarrollo, reducirá los costes y el riesgo para la industria farmacéutica, dado que el reposicionamiento comienza con compuestos que ya han sido ensayados en humanos y en muchos casos han demostrado un aceptable nivel de seguridad y tolerabilidad.

Activación de la inmunidad innata en células deficientes en disferlina: nuevas dianas terapéuticas

Investigadora Principal: Noemí de Luna Salvà

Instituto de Investigación: Laboratorio de Enfermedades Neuromusculares. Hospital de la Santa Creu y Sant Pau. Barcelona. CIBER (Centro de Investigación Biomédica en Red).



La disferlina es una proteína transmembrana implicada en la reparación de la membrana de las fibras musculares. Las disferlinopatías están causadas por mutaciones en el gen *DYSF* y pueden causar un grupo heterogéneo de enfermedades autosómicas recesivas como la distrofia muscular de cinturas 2B (es la segunda distrofia de cinturas más frecuente en España), la miopatía de Miyoshi y la miopatía distal del compartimento anterior. Todavía no se ha encontrado

un tratamiento efectivo para esta enfermedad. En las biopsias musculares de éstos pacientes se ha descrito la presencia de inflamación.

La ausencia de disferlina produce una reparación de membrana deficiente que puede resultar en la liberación de alarminas endógenas produciéndose un aumento de la señalización vía TLR4, receptor cuya expresión puede estar incrementada en el músculo esquelético de estos pacientes. El objetivo principal de este proyecto está destinado a mejorar la reparación de membrana muscular y a disminuir la señalización del inflamasoma en pacientes con dysferlinopatías. Para ello se estudiarán potenciales ligandos de TLR4, así como la expresión de mensajeros secundarios en células deficientes en disferlina que activarían la inmunidad innata. El estudio e identificación de los componentes de la vía de señalización implicada en la respuesta inflamatoria observada en las disferlinopatías, nos permitirá evaluar la eficacia de diferentes tratamientos farmacológicos, destinados a disminuir la inflamación. También evaluaremos otros fármacos destinados a incrementar la expresión de disferlina.

La conexión entre enfermedades raras y enfermedades comunes: la disfunción de la homeostasis del cobre y la mitocondria como modelo

Investigador Principal: Francesc Palau Martínez

Instituto de Investigación: Instituto de Investigación Sanitaria Sant Joan de Déu y Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.



Bajo el término *enfermedades raras* se incluyen muchos trastornos diferentes, si bien cada una de ellas afecta a un número reducido de personas. Por el contrario, el conjunto de enfermedades comunes, que afectan a una parte importante de la población, está constituido por un menor número de trastornos. La investigación en enfermedades raras está ayudando a comprender mejor las enfermedades comunes que comparten un fenotipo similar. Podemos

hablar de un espectro continuo entre la enfermedad rara o poco frecuente, en la que el gen mutante determina por sí solo la aparición de la patología, y la enfermedad común de mayor frecuencia, que depende de múltiples factores.

En el proyecto NeuroCobre se pretende estudiar esta conexión entre enfermedades raras y frecuentes en tres trastornos genéticos de interés que afectan el metabolismo del cobre y su relación con la mitocondria que son los orgánulos celulares que producen la energía en las células. Estos trastornos son dos enfermedades raras, Menkes y Wilson, causadas por mutaciones en los genes *ATP7A* y *ATP7B*, respectivamente, y la enfermedad de Parkinson genética PARK1 debida a mutaciones en el gen *SCNA* que codifica la alfa-sinucleína. El objetivo es explorar procesos celulares y moleculares relacionados con el metabolismo del cobre y la mitocondria, y conocer cuáles son los mecanismos patogénicos que comparten entre sí estas enfermedades mediante el análisis de modelos celulares generados para cada una de ellas. Además, y como objetivo de carácter clínico traslacional, pretendemos desarrollar una Comunidad de Pacientes de la enfermedad de Menkes en la plataforma de investigación RareCommons del Hospital Sant Joan de Déu, con el objetivo de estudiar la historia natural de esta enfermedad y fomentar la investigación clínica.

Hacia la mejora del diagnóstico y tratamiento en anemias diseritropoyéticas congénitas (Proyecto CoDysAn)

Investigadora Principal: María del Carmen Sánchez Fernández

Instituto de Investigación: Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras (IJC). Barcelona.



La anemia diseritropoyética congénita (CDA) es un grupo heterogéneo de trastornos hematológicos caracterizados por anemia y distintas anomalías morfológicas de los precursores eritroides en la médula ósea. Los pacientes con CDA presentan anemia congénita y crónica de grado variable con una reticulocitosis que no corresponde al grado de anemia (eritropoyesis ineficaz), ictericia y con frecuencia esplenomegalia y/o hepatomegalia. La morbilidad en estos pacientes con CDA que requieren transfusiones continuas de sangre puede ser importante debido a las complicaciones de sobrecarga de hierro que pueden ser fatales si no se tratan.

Se han definido cinco tipos clásicos de CDA (I-II-III-IV y XLTDA) sobre la base de la morfología de la médula ósea. CDA tipo II es la forma más común y bien definida entre las CDA. Esta clasificación de trabajo se utiliza actualmente en la práctica clínica. La identificación de los genes mutados involucrados en la mayoría de los subgrupos CDA mejorará las posibilidades diagnósticas y permitirá una mejor clasificación de los pacientes con CDA, ya que en la actualidad, en muchos casos no se logra un diagnóstico final. Por otro lado, hay varias familias que cumplen con la definición general de CDA, pero no se ajustan a ninguna de las variantes clásicas de CDA. Aunque se han realizado varios estudios sobre genética molecular y correlación genotipo-fenotipo en este campo, la fisiopatología de los CDA sigue siendo un problema sin resolver. Más allá de lograr un diagnóstico definitivo, conocer la base genética de los pacientes con CDA es valioso también para desentrañar la fisiopatología de estos trastornos, así como para guiar el tratamiento (dependiendo del tipo de CDA, se han establecido diferentes tratamientos).

Los principales objetivos de esta propuesta son:

(i) Mejorar el diagnóstico clínico del CDA, mediante el uso de un panel de secuenciación masiva específico para estas enfermedades; (ii) Crear nuevas herramientas de telemedicina para aumentar el conocimiento de estas enfermedades en médicos, pacientes y población en general; (iii) utilizar un método innovador de secuenciación masiva (NGS) (secuenciación de Exomas), para identificar nuevos genes causales en los casos de CDA no resueltos; (iv) caracterizar los mecanismos patogénicos subyacentes en la CDA, mediante el establecimiento de modelos celulares de ingeniería mediante el sistema CRISPR / CAS9.

Resultados previstos: dramático drástico

Esperamos que este proyecto mejore y facilite el diagnóstico oportuno en las CDA, lo que resulta en la implementación temprana de un tratamiento adecuado y una mejora significativa en la calidad de vida de los pacientes. Además, contribuirá al descubrimiento de nuevas entidades CDA y a un mejor conocimiento de la fisiopatología de estas enfermedades. Todos estos logros contribuirán a establecer mejores terapias para estos pacientes. El proyecto será realizado por 2 equipos internacionales reconocidos mundialmente como expertos en Anemia Díseroprotéica Congénita (CDA) y cuenta con el apoyo directo de 2 asociaciones de pacientes (ADISCON y APU).

Astrocitos: nuevas dianas antiepilepticas en la enfermedad de Lafora

Investigador Principal: Pascual Felipe Sanz Bigorra

Centro de Investigación: Instituto de Biomedicina de Valencia. CSIC.



La epilepsia mioclónica progresiva de tipo Lafora es una enfermedad rara con una prevalencia de menos de 1<1.000.000 de habitantes, caracterizada por neurodegeneración, epilepsia y acumulo de depósitos de glucógeno en el cerebro y otros tejidos periféricos (cuerpos de Lafora, LBs). La enfermedad aparece en la primera década de la vida del paciente y tras un periodo de unos 10 años causa la muerte del mismo. Hasta el momento, los pacientes se tratan con fármacos anti-epilépticos comunes, que si bien resultan efectivos en las primeras etapas de la enfermedad, resultan inoperantes en fases más avanzadas.

Las bases moleculares de la epilepsia que caracteriza la enfermedad de Lafora se desconocen por el momento. La enfermedad cursa con una disfunción energética general (acumulación de LBs, presencia de estrés de retículo endoplásmico, presencia de estrés oxidativo, alteraciones en sistema de degradación de proteínas, reactividad astrocitaria, liberación de modulares pro-inflamatorios, etc.). En nuestra opinión, esta disfunción energética afecta severamente la funcionalidad de los astrocitos y, como consecuencia, la funcionalidad de las neuronas con las que interactúan. Pensamos que la mejora de la funcionalidad de los astrocitos redundará en una mejora de la funcionalidad de las neuronas y por tanto en un alivio de los síntomas neurológicos asociados a la enfermedad.

Por ello, en el presente proyecto se apuesta por conocer las disfunciones que existen en los astrocitos de ratones modelo de enfermedad de Lafora, con la finalidad de poder proponer nuevos tratamientos que alivien la enfermedad.

Deficiencia en AGC1 y señalización por calcio a la mitocondria: un nuevo modelo de la enfermedad para el estudio de mecanismos patogénicos y desarrollo de estrategias terapéuticas

Investigadora Principal: Jorgina Satrústegui Gil-Delgado

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

La enfermedad rara deficiencia en AGC1 (también llamada hipomielinización global cerebral) se debe a una ausencia casi total de la actividad del transportador mitocondrial de aspartato-glutamato que conduce a una disminución de los niveles de aspartato y N-acetil aspartato (NAA) cerebrales. Genera una patología muy severa que cursa con epilepsia para la cual no existe ningún tratamiento. Para elaborar tratamientos se requiere conocer mejor las funciones que desempeñan los dos dominios principales de la proteína AGC1/Aralar (el

dominio transportador y el dominio de regulación por calcio) y descifrar cómo sus alteraciones conducen a defectos patológicos.

El proyecto explorará los mecanismos patogénicos de la enfermedad mediante dos modelos animales, el ratón carente de AGC1 (*AGC1-Knock Out*), y el ratón con mutaciones en el dominio de regulación por calcio de AGC1 (*AGC1-Knock In*). Los ratones AGC1-KO son un buen modelo de la enfermedad humana, aunque su escasa supervivencia ha dificultado su uso para la elaboración de terapias. Los ratones AGC1-KI se utilizarán para determinar el papel de la regulación por calcio del transportador *in vivo* (estudios de comportamiento, metabolismo cerebral, etc.) e *in vitro* (control de la actividad respiratoria y del metabolismo neuronales), tanto en estado basal como en activación. Estos estudios deberían proporcionar un conocimiento más completo de la función de la regulación por calcio de este transportador en cerebro y de las consecuencias de su falta de función. Además, en combinación con los ratones AGC1-KO, servirán de sistemas modelo para el ensayo de terapias (dieta cetónica y otras).

2. Inmunoterapia y cáncer

Estudio genómico y transcriptómico de linfocitos tumorales circulantes para el desarrollo de biomarcadores asociados con la respuesta al tratamiento con inhibidores de la vía PD-L1/PD1 en pacientes con CPNM

Investigador Principal: Ángel Carracedo Álvarez

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



El cáncer de pulmón es el primero en mortalidad en los países desarrollados. La incorporación en el 2015 de fármacos inmunoterápicos (nivolumab y pembrolizumab) para su tratamiento, ha supuesto un avance increíble permitiendo aumentar la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, un alto porcentaje de los pacientes no responde a estos tratamientos, lo cual representa un problema de fallo terapéutico y gasto sanitario. Por ello, se hace preciso encontrar y trasladar a la práctica clínica biomarcadores que ayuden a identificar a los pacientes que se pueden beneficiar de estos tratamientos, así como biomarcadores que permitan monitorizar respuesta y resistencia durante la duración del mismo.

Con este objetivo, y desde un punto de vista traslacional (con la colaboración conjunta del Grupo de Medicina Xenómica-Fundación de Medicina Xenómica-SERGAS (Santiago de Compostela) y del servicio de oncología del Hospital Universitario de Ourense), nos proponemos identificar, validar y establecer protocolos para lograr el reto de una medicina personalizada en el tratamiento inmunoterápico en el cáncer de pulmón. Para ello vamos a buscar biomarcadores de respuesta mediante análisis genómicos de células tumorales puras y monitorear las respuesta mediante la caraterización genómica de linfocitos tumorales circulantes.

Desarrollo de nuevas dianas para inmunoterapia en la metástasis tumoral

Investigador Principal: José Ignacio Casal Álvarez

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



El uso de anticuerpos monoclonales para la terapia del cáncer ha tenido un considerable éxito en los últimos años. Hasta la fecha, más de 12 anticuerpos monoclonales terapéuticos han sido aprobados por la FDA para el tratamiento del cáncer. Varios de los anticuerpos terapéuticos que generan mayores ingresos a nivel global van dirigidos contra cáncer colorrectal metastático a pesar de que su impacto en la supervivencia global de los pacientes es aún mejorable.

En este proyecto se propone el desarrollo de anticuerpos monoclonales frente a tres nuevas dianas en cáncer colorrectal metastático, validadas a nivel molecular. El proyecto tiene como objetivos evaluar su actividad protectora y terapéutica, realizar una caracterización preliminar de su mecanismo de acción y acercarlo a una fase pre-clínica dado su alto potencial de transferencia al sistema nacional de salud. Las nuevas dianas se basan, por un lado, en el bloqueo del motivo RGD presente en algunas cadherinas (p.e. LI-cadherina o VE-cadherina) para evitar la diseminación y la metástasis en diferentes tipos de cáncer mediante el bloqueo de la vía de las integrinas. Por otro lado, en el uso de un péptido del receptor IL13R α 2 capaz de bloquear su unión a IL-13, evitando el avance de la metástasis en los tumores que sobreexpresan dicho receptor. Finalmente, utilizar la capacidad de la proteína extracelular PAUF, también conocida como ZG16B, para regular el huso mitótico celular y provocar una mayor sensibilización de las células de cáncer colorrectal a la acción de drogas antimitóticas.

En resumen, el proyecto aporta tres nuevas estrategias para la inmunoterapia del cáncer, que abren nuevas perspectivas en la lucha contra la metástasis y ofrecen nuevas esperanzas a los pacientes con diferentes tipos de cáncer metastático avanzado.

Edición genética de los principales factores de transcripción para mejorar la eficacia antitumoral de la terapia con linfocitos T

Investigador Principal: Juan José Lasarte Sagastibelza

Instituto de Investigación: Centro de Investigación Médica Aplicada, CIMA. Fundación para la Investigación Médica Aplicada. Pamplona.



El sistema inmune es capaz de protegernos frente al ataque de agentes infecciosos pero también juega un papel clave en la defensa contra el cáncer. Los linfocitos T son capaces de reconocer a las células tumorales y eliminarlas. Basados en esta capacidad, se han desarrollado estrategias de terapia antitumoral que consisten en el aislamiento de estos linfocitos a partir de los pacientes, su expansión y estimulación *in vitro* y su posterior reinfusión a los pacientes.

Esta técnica de transferencia de linfocitos T previamente aislados de los tumores (TIL) ha demostrado ser prometedora en la erradicación de tumores metastásicos, pero varios mecanismos reguladores limitan su eficacia.

En este proyecto pretendemos modificar genéticamente estos linfocitos para dotarles de una mayor capacidad proliferativa y antitumoral que permita su actividad incluso en un ambiente hostil como el que se encuentra en los tumores. El reprogramado de estos linfocitos, modulando la expresión de diferentes factores de transcripción que regulan el estado y actividad de los linfocitos, puede permitir mejorar su eficacia antitumoral. Los resultados de este proyecto pueden sentar las bases de nuevas estrategias para mejorar la efectividad de la terapia celular adoptiva basada en linfocitos T y ofrecer una alternativa a los pacientes para los cuales no existe una terapia eficaz alternativa.

Desarrollo y validación de un aerosol contenido nanopartículas vectorizadas, para tratamiento de carcinoma humano de pulmón

Investigadora Principal: Eva Martín del Valle

Instituto de Investigación: Universidad de Salamanca.



El proyecto busca desarrollar un aerosol que contenga nanopartículas inteligentes para el tratamiento de cáncer de pulmón. Las nanopartículas van a estar constituidas por dos polímeros biocompatibles, y serán modificadas para que ataquen de forma selectiva a las células tumorales, sin causar efectos adversos en las células sanas. Dichas nanopartículas contendrán las sustancias quimioterápicas necesarias para poder detener el crecimiento tumoral.

Posteriormente se diseñará el inhalador teniendo en cuenta simulaciones computacionales de las nanopartículas en fluidos sobre las vías respiratorias, y será finalmente, validado *in vivo*, en animales de experimentación. Los resultados obtenidos podrían constituir una

alternativa eficaz y selectiva para los carcinomas pulmonares y en todo caso, proporcionarán valiosa información, raramente disponible, sobre rutas de vehiculización de un mismo fármaco hasta un tumor en crecimiento.

Papel de Dido en el desarrollo linfoide y mieloide y sus implicaciones en tumores

Investigador Principal: Carlos Martínez Alonso

Instituto de Investigación: Centro Nacional de Biotecnología. CSIC. Madrid.



El síndrome mielodisplásico (SMD) comprende un amplio grupo de trastornos hematológicos caracterizados por inestabilidad genómica, hematopoyesis ineficaz, citopenia y, en muchos casos, progresión a la leucemia mieloide aguda (LMA).

La desregulación del gen Dido está relacionada con una mayor incidencia de inestabilidad genómica, mielodisplasia y mieloproliferación, melanoma e infertilidad. La eliminación del dominio amino-terminal de la proteína Dido en modelos animales murinos, genera una enfermedad trasplantable, que cursa con el aumento del número de células mieloídes en la médula ósea y el bazo, un mayor número de células mieloídes circulantes y esplenomegalia. Esta alteración provoca divisiones celulares anómalas, con uniones merotélicas en los cromosomas, distorsiones centroméricas y segregación de cromosomas anafásicos retardados. Estos síntomas muestran las características de SMD y desórdenes mieloproliferativos (DMP), y son similares a los SMD / DMP presente en humanos.

Los pacientes SMD / DMP humanos presentan bajos niveles de transcripción de Dido y frecuentes alteraciones cariotípicas, incluyendo microdelecciones que afectan a la banda cromosómica 20q13.33, que incluye el locus Dido. Asimismo, mutaciones puntuales de Dido se correlaciona con SMD / LMA familiar y en nuestro grupo hemos demostrado la expresión diferencial de Dido en DMP y en la leucemia mielocítica (LMC).

El proyecto tiene como objetivo estudiar y entender la función Dido en células madre hematopoyéticas, su relevancia en la generación del sistema linfoide y mieloide y su implicación en los procesos neoplásicos asociados. Se identificarán los mecanismos moleculares involucrados en la diferenciación de células progenitoras de la médula ósea hacia los linajes linfoide y mieloide. Dada la inestabilidad genómica, la división celular anormal, la amplificación centrosómica y el SMD observado en ratones con mutaciones en Dido y en células de pacientes con SMD, también estudiaremos el papel de Dido en el control del ciclo celular. Para ello, desarrollaremos nuevos modelos animales mediante técnicas de vanguardia incluyendo la generación de ratones mutantes con exones flanqueados con sitios P, edición genómica de CRISPR, epigenómica, transcriptómica, ChIP-Seq, RNA-seq, caracterización de espliceosoma y técnicas de iCLIP.

Estos estudios ayudarán a comprender mejor la biología de las células madre y la progresión del cáncer en las células hematopoyéticas y a mejorar los sistemas de identificación de estrategias diagnósticas y terapéuticas para MDS / MPD.

De los modelos preclínicos a los pacientes: una investigación global de la inmunoterapia en MM

Investigador Principal: Enrique María Ocio San Miguel

Instituto de Investigación: Hospital Universitario de Salamanca. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL).



La aparición de la inmunoterapia ha supuesto una revolución en oncología. Estas estrategias encaminadas a reactivar el sistema inmunológico frente a los tumores se están incorporando también progresivamente al tratamiento del MM con buenos resultados iniciales. Sin embargo, la profundización en el conocimiento de los mecanismos de actuación de estos fármacos en diferentes compartimentos del sistema inmunitario permitiría mejorar su utilización.

Así, el presente proyecto pretende evaluar el estado inmunológico basal de pacientes con MM en diferentes situaciones clínicas (diagnóstico vs recaída, sintomático vs asintomático,

jóvenes vs mayores) y los cambios inducidos por el tratamiento en dicho estado inmuno-lógico. Además, desarrollará modelos preclínicos para poder estudiar estos fármacos en el laboratorio. El objetivo final será diseñar nuevas estrategias terapéuticas optimizadas mediante diferentes combinaciones que podrían ser llevadas a la clínica mediante ensayos clínicos e identificar biomarcadores para mejorar la eficacia de estos agentes a través de la selección de aquellos pacientes más propensos a responder a los mismos.

Conversión de tumores con expresión EGFR en tejidos inmuno rechazables

Investigador Principal: Fernando Pastor Rodríguez

Instituto de Investigación: Centro de Investigación Médica Aplicada, CIMA. Fundación para la Investigación Médica Aplicada. Pamplona.



La inmunoterapia del cáncer se ha convertido en una realidad tras el éxito de varios ensayos clínicos con agentes biológicos (anticuerpos monoclonales) que bloquean mecanismos de inmunosupresión inducidos por el tumor. El bloqueo de estos receptores permite despertar una respuesta inmune latente frente al tumor. Sin embargo, estos tratamientos parecen funcionar solo en un porcentaje de los pacientes oncológicos. Aunque todavía se desconocen todos los motivos por los que estos tratamientos son selectivos en algunos pacientes, se cree que un factor esencial es la base de neoantígenos que subyace en cada tipo de tumor; es decir, cuán diferente es el tumor de un tejido propio sano para que el sistema inmune lo reconozca como una amenaza.

En este proyecto proponemos una estrategia terapéutica novedosa que nos permitiría desenmascarar una cantidad importante de neoantígenos tumorales facilitando la inducción de una respuesta inmune antitumoral y la acción de agentes bloqueantes de receptores inmunosupresión. Esto lo conseguiremos empleando la tecnología de aptámeros, conocidos también como “anticuerpos químicos”.

Desarrollo y comprobación preclínica de Receptores para Antígenos Quiméricos (CARs) bi-específicos contra la Leucemia Mieloide Aguda

Investigador Principal: Hisse Martien van Santen

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



En los últimos años se ha mostrado en ensayos clínicos que el sistema inmune, que nos protege contra los patógenos, puede eliminar tumores que no responden a quimio- y radioterapia. Sin embargo, las manipulaciones necesarias para fortalecer esa respuesta antitumoral del sistema inmune pueden dar lugar a efectos secundarios severos contra el tejido sano del paciente. La reducción o eliminación de estos efectos secundarios es necesario para poder aprovechar todo el potencial de esta nueva terapia.

En una de las aproximaciones las células inmunitarias del paciente son manipuladas para expresar un receptor que reconoce una proteína expresada por el tumor. No hay muchas proteínas que son expresadas exclusivamente por el tumor, dando lugar a reconocimiento e eliminación de tejidos sanos. En el caso de la Leucemia Mieloide Aguda, un tumor que sigue con mala pronóstico en muchos pacientes, esta aproximación ha dado lugar a efectos secundarios inaceptables en la médula ósea. Una solución sería generar receptores que necesitan reconocer dos proteínas distintas del tumor para poder eliminarlo. Es más probable encontrar una combinación de dos proteínas expresadas exclusivamente por un tumor, así evitando la respuesta contra tejidos sanos. El proyecto tiene como objetivo desarrollar estos receptores de doble reconocimiento y comprobar su eficacia contra leucemias agudas mieloideas y su capacidad de evitar respuestas contra los tejidos sanos.

3. Exosomas: la comunicación intercelular como arma terapéutica

Estudio de los micro RNAs de EBV, HHV-6A y HHV-6B presentes en exosomas aislados de plasma de pacientes con esclerosis múltiple: correlación con la actividad y progresión de la enfermedad

Investigador Principal: Roberto Álvarez Lafuente

Instituto de Investigación: Hospital Universitario Clínico San Carlos. Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC). Madrid.



El objetivo primario del estudio es la realización de un estudio longitudinal, con dos años de seguimiento, en una población española compuesta por pacientes diagnosticados de esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR), para analizar los niveles de expresión de los micro RNAs (miRNAs) virales de dos de los virus que han sido relacionados de una forma más importante con la etiología de la enfermedad en los últimos años: el virus del Epstein Barr (EBV)

y el herpesvirus humano 6 (HHV-6A y HHV-6B). La presencia de estos miRNAs en los exosomas aislados de plasma de dichos pacientes se tratará de relacionar con: 1) La progresión de la enfermedad, que se medirá clínicamente mediante el incremento en la escala EDSS (Expanded Disability Status Scale), y radiológicamente a través de la variación en el número de lesiones en T2, a lo largo de los dos años de seguimiento. 2) La actividad de la enfermedad, que se medirá clínicamente mediante la tasa anualizada de brotes, y radiológicamente a través de la presencia de lesiones que realzan gadolinio, medidas a lo largo de los dos años de seguimiento.

De esta forma, en este proyecto trataríamos de establecer, por primera vez, una correlación entre la presencia y los niveles de dichos miRNAs virales con la progresión y la actividad de la EM. Esto nos permitiría no sólo profundizar en los posibles mecanismos de acción a través de los cuales estos virus podrían estar contribuyendo a la etiopatogenia de la EM, sino también disponer de nuevas dianas terapéuticas, basadas en la comunicación intercelular que establecen los virus de las células infectadas con las células de su entorno.

Modulación de exosomas transportadores de miRNAs y lncRNAs para la comunicación intercelular como herramienta terapéutica frente a la dislipidemia

Investigador Principal: Alberto Dávalos Herrera

Instituto de Investigación: Instituto Madrileño de Estudios Avanzados (IMDEA) en Alimentación. Madrid.



Los desbalances de nuestra dieta moderna son la principal causa de la dislipidemia y la enfermedad cardiovascular (ECV). El papel de los exosomas, nanovesículas secretados por las células para la comunicación intercelular, en la dislipidemia y su modulación por nuestra dieta o sus componentes minoritarios está muy poco estudiado. Este proyecto pretende caracterizar la secreción de exosomas y modular su carga con fines terapéuticos. Conocer estos procesos biológicos tiene un potencial terapéutico, así como de diagnóstico.

Los objetivos de este proyecto son estudiar los exosomas en la dislipidemia (el principal factor de riesgo cardiovascular) y su capacidad de transportar moléculas de ARNs reguladores no codificantes de proteínas. Así también, se evaluará la influencia de algunos componentes de la dieta en la secreción de exosomas. Finalmente, estudiaremos la posible modulación terapéutica de los exosomas a través de una intervención nutricional. Nuestros resultados podrían abrir nuevas posibilidades terapéuticas y nutricionales a fin de modificar la secreción de exosomas para regular el metabolismo lipídico sistémico, y así combatir la dislipidemia y la ECV.

Caracterización de biomarcadores de infección y posibles dianas terapéuticas presentes en exosomas generados durante la infección *in vitro* e *in vivo* por *Leishmania infantum*

Investigador Principal: Vicente Emilio Larraga Rodríguez de Vera

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



La leishmaniasis, según la OMS, afecta a quince millones de personas, con dos millones de nuevos casos cada año siendo considerada una enfermedad emergente. Es endémica en el sur de Europa. En España, la especie *Leishmania infantum* es la responsable de la enfermedad visceral, mortal sin tratamiento. El huésped principal es el perro, con otros huéspedes menos conocidos como las liebres y los cánidos salvajes, pero que han causado recientemente brotes importantes de la misma, comparables a los africanos y asiáticos. Hasta el momento no existen vacunas eficaces, las existentes en el mercado son para la enfermedad canina e inducen porcentajes bajos de protección y efectos secundarios serios. En la enfermedad humana, el tratamiento es de quimioterapia, basada en fármacos en uso desde hace más de sesenta años que actualmente se combinan con nuevas moléculas muy caras. El principal problema existente en las zonas endémicas es la aparición de resistencias al tratamiento, con la aparición de recidivas en unos porcentajes alarmantes.

Este parásito se ha adaptado a vivir a la sombra del Sistema Inmune de defensa frente a la infección de los mamíferos, sobreviviendo dentro de los macrófagos del mismo, mediante mecanismos de bloqueo, utilizando como vehículos de transporte, unas vesículas llamadas exosomas que contienen las moléculas que neutralizan el sistema inmune. El presente proyecto plantea el estudio de estas señales de bloqueo que envía el parásito a las células encargadas del reconocimiento y defensa, para, una vez conocidas, intentar bloquearlas a su vez, con el fin de conseguir tratamientos efectivos frente a esta parasitosis. Para ello se utilizarán técnicas de genómica y proteómica en la identificación de dichas señales. La utilidad de las mismas será posteriormente ensayada en experimentos de infección tanto *in vitro* como *in vivo*.

Aplicabilidad de los exosomas como agentes predictores de respuesta al tratamiento y pronóstico en cáncer de mama: modificaciones celulares inducidas por la interacción de las exovesículas

Investigador Principal: Fernando Rodríguez Serrano

Instituto de Investigación: Instituto de Biopatología y Medicina Regenerativa. Centro de Investigación Biomédica. Universidad de Granada.



Los exosomas son nanovesículas liberadas por las células que juegan un importante papel en la transmisión de componentes biológicos en el contexto fisiológico y patológico. En el ámbito del cáncer, los exosomas se han relacionado con transformación celular, progresión de la enfermedad y resistencia a fármacos, entre otros aspectos. Sin embargo, en la actualidad contamos con poca información sobre los mecanismos y las características de las exovesículas que justifican dichos efectos.

El proyecto se vertebrará a través de tres líneas de actuación interrelacionadas. Llevaremos a cabo un estudio de caracterización fenotípica y molecular de exosomas de células tumorales de mama, con la finalidad de identificar marcadores y biomoléculas relevantes durante el proceso oncogénico, y analizar las modificaciones celulares que inducen. Seguidamente, evaluaremos la utilidad clínica de dichos elementos para la predicción del pronóstico y la respuesta al tratamiento de pacientes de cáncer de mama. Finalmente, desarrollaremos sistemas específicos de identificación de los marcadores de exosomas seleccionados en los estudios anteriores mediante phage display. Por todo ello, los resultados del presente proyecto contribuirán a esclarecer el papel los exosomas en el cáncer de mama, a identificar marcadores que permitan predecir la respuesta clínica de los pacientes, y a desarrollar sistemas específicos para detectarlos.

Mecanismos moleculares implicados en la producción de exosomas en el estrés celular

Investigador Principal: Antonio Zorzano Olarte

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



Este proyecto tiene como objetivo la comprensión de los mecanismos moleculares involucrados en la producción y liberación de exosomas durante el estrés celular, y de manera más específica durante las condiciones de estrés metabólico y la hipoxia de los adipocitos. En este sentido, un aspecto relevante que se pretende analizar es la contribución de algunas proteínas clave de la autofagia en ese proceso.

Esperamos generar nueva información relevante en la comprensión de cómo los exosomas se producen en estados patológicos como es el caso de la obesidad lo que puede permitir la identificación de biomarcadores derivados de exosomas así como la identificación de nuevos enfoques terapéuticos para reducir las patologías asociadas con la obesidad.

4. Interactoma: implicaciones patológicas

Interactoma diferencial de WIP durante su actividad oncogénica o supresora de tumores

Investigadora Principal: Inés María Antón Gutiérrez

Instituto de Investigación: CIBERNED/CNB-CSIC. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas-Centro Nacional de Biotecnología. Madrid.



Los tumores se componen de células cancerosas transformadas y de células iniciadoras de tumores (*tumor initiating cells*, TIC). Aunque estas últimas son menos abundantes, su presencia es muy relevante porque su resistencia a los tratamientos favorece la reaparición del tumor. Por tanto, para conseguir terapias antitumorales efectivas es prioritario encontrar compuestos que eliminan las TIC o impidan su proliferación.

La proteína WIP (WASP Interacting Protein) regula el esqueleto celular que controla la generación y el mantenimiento de las TIC, así como su capacidad de migrar e invadir otros tejidos. Nuestra investigación, en colaboración con la Universidad de Harvard, ha demostrado que WIP puede actuar como promotor (*oncogén*) o como supresor de tumor, dependiendo del tipo celular donde se exprese. Para comprender el mecanismo que regula estas actividades opuestas, analizaremos la composición diferencial de los complejos de proteínas (*interactoma*) que forma WIP en las TIC de distintos tumores y buscaremos compuestos que controlen de forma específica su función en cada caso. Confiamos en que los resultados derivados de este proyecto contribuirán a seleccionar dianas terapéuticas específicas de cada sistema para mejorar la calidad de vida de los pacientes oncológicos y reducir las muertes asociadas a tumores sólidos o hematopoyéticos.

Papel de la proteína lisosomal LAMP2 en la neurodegeneración de tipo Alzheimer inducida por el virus HSV-1: estudio del interactoma de LAMP2 en neuronas infectadas

Investigadora Principal: María Jesús Bullido Gómez-Heras

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



La comprensión de los mecanismos patogénicos de la enfermedad de Alzheimer (EA) sigue siendo un desafío formidable para la comunidad científica, y es necesaria para desarrollar estrategias terapéuticas para esta devastadora enfermedad.

Las evidencias de un posible papel de agentes infecciosos en la EA continúan creciendo y el virus herpes simplex de tipo 1 (HSV-1) se ha consolidado como un potencial candidato. Nuestro grupo

ha demostrado que, en presencia de estrés oxidativo, HSV-1 desencadena procesos neurodegenerativos característicos de la EA, así como una profunda alteración de la función lisosomal.

Entre los genes alterados destaca el de la proteína de membrana lisosomal LAMP2 como un candidato idóneo a mediar las alteraciones inducidas por HSV 1. Nuestra hipótesis es que las interacciones entre LAMP2 y HSV-1 afectan a la correcta función lisosomal y de esta forma inducen el “fenotipo EA” que acompaña a la infección. Por ello, proponemos investigar estas interacciones utilizando modelos celulares y grupos de pacientes y controles, con el fin de afianzar a LAMP2 o a las proteínas virales que interactúen con ella como posibles dianas terapéuticas, sobre las que se podría actuar para frenar dichos procesos neurodegenerativos.

Interacciones entre la proteína N-acetilglucosamina kinasa y diferentes circuitos de regulación génica en *Yarrowia lipolytica*

Investigador Principal: Carlos Gancedo Rodríguez

Instituto de Investigación: Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols. CSIC-UAM. Madrid.



Un grupo de proteínas que está emergiendo como de gran importancia es el de las *proteínas pluriempleadas* (en inglés *moonlighting proteins*, en lo sucesivo MLPs), un subconjunto de las proteínas multifuncionales caracterizadas por llevar a cabo procesos que no tienen relación entre sí. En humanos se calcula que las MLPs conforman aproximadamente el 3% del interactoma proteico conocido. Resultados recientes señalan a la N-acetil glucosamina kinasa (NAGA kinasa) como una posible MLP. En particular, en la levadura *Yarrowia lipolytica* hemos encontrado que la NAGA kinasa parece comportarse como una MLP controlando la expresión de los genes que codifican las enzimas necesarias para su metabolismo. Dado el renovado interés hacia el metabolismo de hexosaminas en organismos superiores, debido a su implicación en muy diversas patologías, resulta interesante determinar si la NAGA kinasa es realmente una MLP y estudiar sus interacciones con diferentes elementos implicados en la regulación génica.

Para evaluar el modo de acción de potenciales MLPs y establecer cómo interactúan con otras proteínas resulta ventajosa la utilización de sistemas modelo que permiten realizar manipulaciones genéticas de forma sencilla. Por ello profundizaremos en el estudio de la NAGA kinasa de *Y. lipolytica*, investigando si su actividad catalítica es necesaria para su función reguladora y procurando definir las regiones de la proteína responsables de cada actividad. Asimismo, exploraremos las interacciones de esta NAGA kinasa, con otras proteínas y con posibles elementos reguladores que podrían afectar a la vía de utilización de NAGA o a otros procesos como la morfología de la levadura. En paralelo nos proponemos utilizar la levadura *Saccharomyces cerevisiae* como banco de pruebas para examinar las interacciones de la NAGA kinasa humana con otras proteínas también humanas.

La importancia del estudio radica en que el conocimiento profundo de la NAGA kinasa y de sus interacciones proporcionaría una mejor comprensión del fenómeno del pluriempleo de proteínas y, dada la posición metabólica de dicha proteína, podría proporcionar nuevas visiones sobre algunas patologías relacionadas con la glicosilación.

Desarrollo de compuestos terapéuticos basados en los sitios moleculares de interacción entre la proteína viral A238L y los complejos transcripcionales que regulan la síntesis de mediadores pro-inflamatorios y tumorales

Investigadora Principal: Yolanda Revilla Novella

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

En el pasado, la mayoría de los fármacos se encontraban identificando el principio activo de remedios tradicionales o por descubrimiento al azar. Un nuevo enfoque es conocer la base molecular de la enfermedad, descubriendo un gen, un mecanismo molecular o un



"interactoma", relacionados con el origen de la patología. Ello permite identificar dianas específicas, a partir de las que, utilizando el cribado virtual de quimiotecas, seleccionar un hit que constituye el punto de partida hasta la obtención de una serie de candidatos sobre los que trabajar en las fases preclínicas.

Esta es la base que nos proponemos y en consecuencia, el objetivo principal de este proyecto es evaluar el papel como diana terapéutica en inflamación y cáncer, del sitio de interacción p300 - PKCθ - A238L para mimetizar así el mecanismo molecular de la proteína viral A238L. Nuestro grupo demostró hace años que esta proteína viral se comporta como un inhibidor general de la transactivación inducible, inhibiendo la expresión de mediadores pro-inflamatorios, tales como el TNF-alfa o COX-2.

Por lo tanto, el interés del presente proyecto reside en sintetizar nuevos compuestos antiinflamatorios y antitumorales que mimeticen la acción de éste mecanismo viral. Para ello realizaremos una serie de mutaciones en la proteína A238L, utilizando luego dichos mutantes para analizar cómo afectan a su función, identificando los residuos claves para la misma. Con esta información, posteriormente identificaremos, mediante cribado virtual, compuestos que se comporten de modo similar en cuanto a la inhibición de los distintos interactomas que producen las patologías.

Finalmente, validaremos estos compuestos *in vitro* y en modelos inflamatorios/tumorales de ratón, (psoriasis y carcinoma de colon). Esta estrategia nos permitiría el descubrimiento de drogas antiinflamatorias y antitumorales completamente novedosas, ya que explotan el comportamiento de un virus que es capaz de evadir, a través de esta y otras estrategias, la respuesta inmune e inflamatoria del huésped.

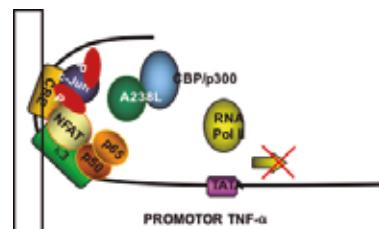


Figura 1. pA238L interacciona directamente con p300 y no permite su reclutamiento a los complejos activadores de transcripción. La figura representa el enhanceosoma sobre el promotor de TNF- α , y el bloqueo en el reclutamiento de p300 ejercido por A238L, que tiene como consecuencia la potente inhibición de TNF- α .

5. Terapia celular en enfermedades neurodegenerativas

Efecto de las mutaciones del gen glucocerebrosidasa-1 en neuronas derivadas de células iPS de enfermos de Parkinson. Rescate del fenotipo y trasplante celular

Investigador Principal: Carlos Vicario Abejón

Instituto de Investigación: Instituto Cajal. CSIC. Madrid.



El Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa de origen complejo y desconocido. Entre los factores de riesgo genético, destacan las mutaciones en el gen *GBA1* que aumentan el riesgo de padecer Parkinson con deterioro cognitivo y demencia. Aunque dichas mutaciones disminuyen la viabilidad de las neuronas dopaminérgicas (que mueren en la enfermedad de Parkinson), no se conoce su efecto sobre otras neuronas como las de la corteza cerebral. También se desconoce si las mutaciones alteran la maduración neuronal así como la capacidad de establecer y mantener sinapsis.

Por ello, en este proyecto se procederá a obtener neuronas dopaminérgicas y corticales a partir de células madre pluripotentes inducidas (células iPS); neuronas en las que estudiaremos el impacto de las mutaciones en *GBA1* sobre la supervivencia y la maduración y función sináptica. Exploraremos, asimismo, los mecanismos de acción y llevaremos a cabo estrategias de rescate del fenotipo sano mediante experimentos de corrección genética con la tecnología CRISPR/Cas9 y la adición de pequeñas moléculas. Finalmente, trasplantaremos neuronas dopaminérgicas, una vez corregida la mutación genética, en un modelo de ratón Parkinsoniano con el objetivo de revertir los déficits motores y cognitivos en el animal.

6. Reprogramación tisular y organoides

Regeneración como modelo para estudiar mecanismos moleculares de la reprogramación celular

Investigador Principal: Antonio Baonza Cuenca

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



Uno de los problemas más intrigantes en biología es entender cómo un organismo puede reemplazar órganos o porciones de estos cuando son dañados. Esta capacidad, conocida como regeneración, difiere mucho entre diferentes órganos y organismos, e incluso varía a lo largo del desarrollo. Mientras que la mayoría de organismos son capaces de regenerar, al menos parcialmente, parte de sus estructuras, esta capacidad se pierde según avanza el desarrollo. La utilización de diferentes organismos modelo ha permitido la identificación de múltiples procesos celulares que acontecen durante la regeneración, sin embargo aún quedan muchas preguntas sin responder. ¿Por qué unos organismos regeneran y otros no, o por qué la capacidad regenerativa disminuye a medida que los organismos se desarrollan o envejecen? Por otro lado, otro de los eventos fundamentales asociados a esta capacidad es la reprogramación celular. Gracias a este proceso, que durante la regeneración ocurre de forma natural, células con un destino celular ya fijado, se reprograman transformarse en otro tipo celular diferente. La posibilidad de reprogramar células tiene un alto potencial terapéutico en medicina regenerativa, ya que permite re-emplazar tejidos dañados que no pueden regenerar con tejidos generados a partir de células del mismo individuo. En la actualidad existen distintas técnicas para inducir reprogramación celular mediante la expresión de diferentes genes. Estos métodos no son siempre efectivos, y en muchos casos la transformación no siempre es completa. De manera, que para desarrollar sistemas más eficientes y fiables para reprogramar células es necesario definir los mecanismos genéticos y moleculares que controlan este proceso de forma natural, como ocurre durante el proceso regenerativo. A pesar de que la regeneración se ha estudiado en diferentes organismos modelos, desconocemos la mayoría de los mecanismos genéticos y moleculares que controlan este proceso y más específicamente como se regula la reprogramación celular en respuesta a un daño. Parte de la razón de esta brecha en nuestra comprensión es que los organismos modelos clásicamente utilizados para analizar regeneración no son los más adecuados para realizar estudios genéticos, de manera que no se han podido implementar los análisis genéticos necesarios.

Nuestro proyecto tiene como objetivo profundizar en la comprensión de los mecanismos genéticos y moleculares subyacentes a la regeneración de tejidos y los mecanismos genéticos implicados en el declive de la capacidad regenerativa que se produce durante el desarrollo. Para identificar de qué manera sucede esto es necesario, además definir qué mecanismos genéticos controlan la reprogramación celular durante la regeneración.

Con este fin, nos proponemos utilizar un sistema genético especialmente adecuado -los discos imaginariales de *Drosophila melanogaster*. Estas estructuras, que son las precursoras de los tejidos del adulto de este organismo, tienen una alta capacidad regenerativa. Sin embargo, al igual que sucede en muchos otros animales, esta capacidad se pierde a medida que el desarrollo se completa. Uno de los objetivos de nuestro proyecto es explotar las nuevas herramientas genéticas desarrolladas en *Drosophila* para identificar genes y "elementos potenciadores de la regeneración tisular" que operan en estadios regenerativos de *Drosophila*, pero que dejan de estar activos a medida que el desarrollo avanza. Esperamos utilizar este conocimiento para definir nuevos mecanismos moleculares que pueden estar involucrados en la limitación de la capacidad regenerativa durante el desarrollo normal, y que sean necesarios para la reprogramación celular. Debido a que las vías de señalización y su regulación están altamente conservadas entre las moscas y los vertebrados, los resultados que obtengamos servirán para establecer las bases moleculares necesarias para el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas en el campo de la medicina regenerativa.



Papel de la señalización purinérgica en el desarrollo cortical humano: una aproximación basada en organoides cerebrales

Investigadora Principal: María Teresa Miras-Portugal

Instituto de Investigación: Departamento de Bioquímica y Biología Molecular IV. Universidad Complutense. Madrid.



La comunicación celular mediada por compuestos purinérgicos es evolutivamente de las más antiguas, está presente desde los organismos unicelulares más sencillos, hasta las plantas y los animales más complejos. Compuestos muy abundantes en la naturaleza como la adenosina y los nucleótidos son los agonistas que van a actuar sobre las familias de receptores específicos, A de adenosina y los P2X y P2Y de nucleótidos, para inducir la respuesta celular.

Destacar que, la cafeína, utilizada como estimulante cerebral, es un antagonista de los receptores de adenosina, y que el consumo de café se cifra en miles de millones de toneladas al año. Baste este ejemplo para realzar la importancia de la señalización purinérgica en el sistema nervioso.

La formación del sistema nervioso es uno de los procesos más complejos y dinámicos durante el desarrollo embrionario y fetal de los mamíferos. Tenemos una gran cantidad de datos de la evolución morfológica con el tiempo, pero nos faltan muchos de los aspectos moleculares que llevan a la diferenciación específica de las células nerviosas y cuales han sido las señales utilizadas para desencadenar esa morfología con la función implícita asociada y sus alteraciones.

En estudios recientes hemos demostrado que el cono de crecimiento, localizado en las zonas distales del axón, es sensible a los niveles del nucleótido ATP, utilizando los receptores P2X y P2Y, ahí localizados, como sensores para favorecer o reprimir su crecimiento y ramificación. Además, las células embrionarias y fetales, junto con las células de las zonas proliferativas del neuroepitelio de la zona subventricular, SVZ, del adulto, expresan un gran número de receptores purinérgicos, que afectan su proliferación, diferenciación y migración. Este ha sido el punto de partida para un proyecto más ambicioso: Comprender el desarrollo de la corteza cerebral humana.

Las malformaciones del desarrollo cortical son trastornos graves del sistema nervioso central generados como consecuencia de alteraciones en la proliferación celular, la migración celular y los niveles de organización cortical. La posibilidad de estudiarlo experimentalmente requiere emplear la nueva preparación de los organoides cerebrales, también conocidos como "*mini-brains*". Estos organoides constituyen una herramienta única para modelar el desarrollo de áreas cerebrales humanas discretas, y lo más importante, recapitula diferentes características y estructuras del desarrollo cortical humano. Por lo tanto, esta preparación tiene un potencial destacado en el diseño futuro de estrategias terapéuticas contra malformaciones corticales, durante el desarrollo embrionario.

¿Cuáles son los receptores purinérgicos involucrados en el desarrollo del córtex mimetizado en organoides y que vías de señalización intracelular activan? Sabemos en este momento a partir de trabajos previos mediante la técnica de *time-lapse* por video-microscopía de la proliferación de células neurales progenitoras, que los distintos nucleótidos, favorecen de modo específico y singular la formación de diversos tipos de la progenie neuroglial y su maduración funcional en células derivadas de ratón.

A fecha de hoy es prácticamente imposible realizar los experimentos de diferenciación con las células madre neurales del embrión humano o del adulto, por ello el empleo de células madre pluripotentes inducidas, iPSCs, son una alternativa válida. Además, en estas células podemos expresar o bloquear la expresión de diferentes receptores purinérgicos, o de genes que están implicados en las alteraciones corticales humanas, como, microcefalia, polimicrogiria, lisencefalia, etc. Cultivos mantenidos en el tiempo de estas células, en condiciones adecuadas para su proliferación y diversificación, nos servirán para comprender como se altera la morfología de los *minibrains* y cómo puede el sistema de señalización purinérgica reparar o paliar las alteraciones.

7. Seguridad alimentaria y biotecnología



Nuevos productos bioactivos derivados de alimentos contra la obesidad y la diabetes

Investigador Principal: Pablo José Fernández Marcos

Instituto de Investigación: Instituto Madrileño de Estudios Avanzados (IMDEA) en Alimentación. Madrid.



La obesidad y las patologías derivadas, englobadas bajo el término Síndrome Metabólico, están consideradas uno de los principales retos de salud del siglo XXI. Por tanto, la investigación sobre la obesidad, su tratamiento y prevención, constituye un campo de investigación de intenso interés científico y médico. Uno de las líneas de investigación más prometedores en este área es el desarrollo de productos bioactivos que, usados como complementos o aditivos nutricionales, puedan actuar sobre sistemas moleculares implicados en estas patologías.

Es en esta línea donde se enmarca este proyecto. Los objetivos de este proyecto son tres: (1) descubrir y caracterizar nuevos productos bioactivos que actúen sobre cuatro vías moleculares cruciales para el Síndrome Metabólico: la señalización por insulina, la actividad mitocondrial, la protección frente al estrés oxidativo, y la termogénesis. (2) Desarrollar y caracterizar en profundidad los productos bioactivos encontrados, con el objetivo de potenciar su aplicabilidad en humanos. (3) Validar en modelos de ratón la efectividad de los productos seleccionados contra el Síndrome Metabólico.

Los productos bioactivos obtenidos tras estas tres fases tendrán un enorme potencial para el tratamiento y/o prevención del Síndrome Metabólico en humanos, generando un gran valor añadido en el área de la Biomedicina.

Sistemas fotoactivos avanzados con propiedades biocidas para el desarrollo de recubrimientos aplicables en seguridad alimentaria y hospitalaria

Investigadora Principal: Ana Iglesias Juez

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



La mayor resistencia microbiana a los desinfectantes comunes y antibióticos da lugar a que el contagio de microbios patógenos siga siendo una de las causas más comunes de muerte. La OMS también indica que los gobiernos deben elevar la inocuidad de los alimentos al rango de prioridad de salud pública. La utilización de recubrimientos antimicrobianos en las superficies de trabajo y los utensilios empleados durante la manipulación es una manera eficaz de contribuir a la seguridad alimentaria. Sin embargo, el conocimiento sobre los mecanismos de acción, especialmente en tratamientos fungicidas, es aún muy limitado. Por ello se requiere el estudio de nuevos recubrimientos y conocer en mayor profundidad

su efecto en las rutas de degradación microbiana con el fin de mejorar su eficacia en los procesos biotecnológicos de desinfección de superficies.

El objetivo principal del proyecto es proporcionar nuevas herramientas biotecnológicas fundadas en sistemas photocatalíticos multifuncionales. Estos se basan en nanopartículas de metales de transición, fundamentalmente Cu, soportados en nanoestructuras de ZnO modificadas y/o depositados sobre derivados de grafeno, que posean propiedades biocidas mejoradas para su aplicación en recubrimientos antimicrobianos para aumentar la higiene en las superficies de trabajo y evitar la propagación de microorganismos no deseados. Se trata de un enfoque multidisciplinar que combina el desarrollo de nanomateriales, teniendo en cuenta los conceptos avanzados de photocatálisis, el empleo de técnicas modernas de análisis, así como el estudio de su actividad biocida, con el fin de resolver la búsqueda de nanotecnologías costo-efectivas y más seguras que impidan el riesgo biológico en una amplia gama de aplicaciones.

Uso de modelos animales para probar tratamientos dirigidos a paliar malnutrición y defectos de crecimiento en niños

Investigador Principal: Fernando Martín Belmonte

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



La desnutrición proteínica durante las primeras etapas posnatales puede dar como resultado defectos en el desarrollo y un crecimiento atrofiado en niños, particularmente si crecen en áreas desnutridas. Nuestros resultados previos han identificado que el gen de plasmolipina (PLLP) es necesario para la diferenciación de una población de células entéricas enriquecidas en lisosomas (denominados LREs) presentes en un fragmento del intestino delgado (íleo) que juegan un papel clave, y conservado evolutivamente, en la absorción de proteínas durante el desarrollo. Esta absorción de proteínas es crucial para una adecuada nutrición y el crecimiento postnatal. Para poder paliar estos efectos dañinos de la desnutrición es esencial que tengamos un mayor conocimiento de cómo la absorción neonatal de proteínas se ve afectada por factores ambientales, incluyendo la composición de la dieta y los microbios. De hecho, hemos encontrado que las alteraciones en las interacciones recíprocas entre LREs, microbiota y la dieta pueden agravar el déficit nutricional en individuos desnutridos. Por lo tanto, el éxito de tratamientos probióticos para disfunciones entéricas ambientales (DEA) que causan desnutrición y retraso del crecimiento en niños deben evaluar de una manera comprensiva todos los aspectos antes mencionados.

El objetivo de este proyecto es generar un nuevo modelo animal de desnutrición para estudiar la función de las células LREs. Este modelo facilitará el desarrollo y prueba de tratamientos probióticos para casos de DEA. El modelo animal que estamos desarrollando será capaz de probar rápidamente los efectos complejos de la patogénesis microbiana y tratamientos probióticos en la fisiología del huésped de una forma eficiente y rentable. En este proyecto vamos a: a) caracterizar la identidad y las propiedades de los LRE en la absorción y la nutrición; b) definir cómo determinados componentes nutricionales que dependen de la función de LREs están regulados por las interacciones huésped-microbios; B) probar el efecto de tratamientos probióticos en un modelo experimental de desnutrición, y determinar cómo las cepas bacterianas asociadas con el retraso en el crecimiento en los niños afectan la fisiología gastrointestinal y otros procesos dependientes de LREs.

Desarrollo de sensores nanoestructurados Lab-on-a-chip para la detección de patógenos y agentes químicos transmitidos por los alimentos basados en Espectroscopía Raman aumentada en superficie (SERS)

Investigador Principal: Jorge Pérez Juste

Instituto de Investigación: Facultad de Química. Universidad de Vigo.

En el presente proyecto (SERSforSAFETY) pretendemos diseñar y desarrollar plataformas de diagnóstico miniaturizadas “lab-on-a-chip” basadas en la espectroscopía Raman



aumentada en superficies para la posterior fabricación de dispositivos de análisis en tiempo real (*point of care*) sensibles, rápidos y portables que permitan la ultradetección de bacterias y diversos contaminantes químicos.

El proyecto implica la fabricación de substratos nanoestructurados mediante diferentes procesos físicos y químicos que se engloban dentro del campo de la Nanoquímica y la Ciencia de Materiales. Es-

tos substratos se emplearán como sensores de diferentes microorganismos patógenos y contaminantes químicos. Estos sensores están basados en espectroscopía Raman, que nos proporciona información vibracional del sistema, es decir, es como una huella dactilar de la molécula que queremos identificar y por tanto muy específica.

Finalmente, se abordará el objetivo principal del proyecto: el desarrollo de una plataforma miniaturizada "lab-on-a-chip" de diagnóstico, es decir, se capaces que obtener un sensor que se portátil y nos permita la detección rápida e *in situ* de microorganismos patógenos y contaminantes químicos en muestras reales.

Nuevas estrategias para mitigar los riesgos producidos por levaduras patógenas emergentes en la cadena alimentaria

Investigadora Principal: Amparo Querol Simón

Instituto de Investigación: Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos. CSIC.

Paterna, Valencia.



Las levaduras son unos de los microrganismos más utilizados desde un punto de vista biotecnológico y en la industria agroalimentaria. Las levaduras son responsables de la fermentación alcohólica durante la producción de vinos, cervezas, sidras, saké, pan, etc., participa en la elaboración de numerosos alimentos tales como quesos, productos lácteos y cárnicos curados y también son frecuentemente ingeridas como suplemento dietético, en tratamientos infantiles en caso de infecciones gastrointestinales. Las levaduras se consideran muy seguras, en términos de seguridad alimentaria, en comparación con otros microorganismos como virus, bacterias y algunos hongos filamentosos. Son pocas las especies de levaduras causantes de infecciones, siendo las más conocidas *Candida albicans* y *Cryptococcus neoformans*, especies que no aparecen en alimentos. Sin embargo, recientemente se ha descrito que cepas de algunas de las especies presentes en alimentos tales como *Debaryomyces hansenii*, *Kluyveromyces marxianus*, *Wickerhamomyces anomalus* (syn. *Pichia anomala*) o *Saccharomyces cerevisiae*, pueden causar infecciones en pacientes inmunodeprimidos debido a SIDA, cáncer, diabetes, trasplantes o tratados con antibióticos de amplio espectro, y en algunas ocasiones, aunque menos frecuentemente, también pueden afectar a individuos sanos. Son muy pocos los estudios clínicos relacionados con estas especies de levaduras, tan solo se han estudiado los mecanismos de patogénesis de cepas de *S. cerevisiae* (la levadura más utilizada en biotecnología) aisladas de pacientes, pero no disponemos de información sobre las otras especies presentes en alimentos.

El objetivo principal de este proyecto es comprender los mecanismos implicados en la capacidad de desarrollar infecciones por parte de levaduras presentes en alimentos. Para ello, se analizará las características fisiológicas asociadas con la virulencia en estas levaduras, se estudiará qué modelo de invertebrado (*Caenorhabditis elegans* y *Galleria mellonella*) es el más apropiado para el análisis de la patogenicidad de estas levaduras y, por último, se estudiará qué mecanismos están asociados con la virulencia mediante el uso de la genómica comparada, lo que requiere secuenciar para su comparación los genomas de cepas virulentas y cepas de alimentos de las distintas especies de levaduras.

Con la información generada en este proyecto, no solo se pretende ampliar nuestro conocimiento sobre los mecanismos de patogenicidad de levaduras, sino también proporcionar información para las instituciones sanitarias, implicadas en seguridad alimentaria, sobre la evaluación del riesgo de las levaduras utilizadas en los alimentos. Este proyecto también proporcionará a la industria alimentaria una nueva metodología simple, basada en modelos invertebrados, para probar la patogenicidad de las levaduras antes de su uso en la cadena alimentaria.

Hacia un nuevo paradigma en la identificación de peligros y evaluación de la seguridad y el riesgo de neurotoxicidad asociado a la exposición a nanomateriales con aplicaciones biotecnológicas

Investigador Principal: Miguel Ángel Sogorb Sánchez

Instituto de Investigación: Instituto de Bioingeniería. Universidad Miguel Hernández de Elche.



La nanotecnología ofrece numerosas aplicaciones biotecnológicas que prometen mejorar sustancialmente el bienestar social a través de numerosas aplicaciones en campos como biomedicina, industria alimentaria, cosmética, etc. No obstante, cualquier aplicación basada en nanomateriales debe demostrar su seguridad para la salud humana y medio ambiente antes de su autorización. El tamaño de los nanomateriales hace que las propiedades toxicológicas de estos requieran una evaluación de la seguridad caso a caso, lo cual, dada la enorme cantidad de nanomateriales potencialmente utilizables es un serio obstáculo para su rápida implementación.

Este proyecto, que se realizará en el Instituto de Bioingeniería de la Universidad Miguel Hernández de Elche, estudiará mecanismos de neurotoxicidad de nanomateriales, lo que permitirá establecer una colección de indicadores moleculares de daño en el sistema nervioso inducido por nanomateriales. Estos indicadores permitirán agrupar la evaluación de la seguridad de diversos nanomateriales según el efecto adverso inducido, rompiendo el paradigma establecido por las autoridades reguladoras de evaluación del riesgo de nanomateriales caso a caso y reduciendo notablemente el costo y el tiempo necesario para una correcta evaluación de la seguridad, y como consecuencia también el tiempo necesario entre su desarrollo y la transferencia a la sociedad.

8. Energía renovable: materiales y procesos

Almacenamiento térmico latente con mezclas eutécticas de base urea

Investigador Principal: Álvaro Campos Celador

Instituto de Investigación: Universidad del País Vasco (UPV-EHU).



Las energías renovables presentan un gran potencial para la descarbonización de la economía, especialmente en un contexto de cambio climático y escasez de combustibles fósiles. Sin embargo, a pesar de sus incuestionables ventajas, presentan gran intermitencia y variabilidad en potencia. Esto hace que el almacenamiento de energía sea un elemento clave para garantizar el desarrollo a gran escala de las energías renovables. Entre las diferentes formas de energía existentes, la energía térmica es aquella relacionada con el calor y sus vertientes. Por ello, es fundamental en el sector de la edificación. En aplicaciones calefacción y agua caliente sanitaria, el almacenamiento de calor es indispensable, y se realiza habitualmente mediante grandes tanques de agua líquida. Sin embargo, existen alternativas que permiten aumentar la capacidad de almacenamiento y mejorar el rendimiento de los sistemas mediante la reducción de pérdidas de calor. Entre ellas, destaca el empleo de materiales de cambio de fase, o PCMs (de sus siglas en inglés, Phase Change Material). Los mismos permiten, mediante la energía latente asociada al cambio de estado entre las fases sólido y líquido, conseguir almacenar grandes cantidades de energía térmica a temperatura constante en volúmenes reducidos.

Los PCMs han sido investigados en los últimos años, arrojando resultados prometedores en cuanto a su potencial para hacer frente a los inconvenientes que muestra el almacenamiento mediante agua; lo que podría llevarnos a hablar de una segunda generación de sistemas de almacenamiento térmico. Sin embargo, todavía se tiene que hacer frente a problemas tales como la baja estabilidad química, la baja conductividad térmica o su coste elevado. En este proyecto se busca hacer frente a estos problemas mediante el empleo de mezclas

eutécticas en base a urea. Debido al bajo coste de la urea y a sus buenas propiedades como PCM, se plantea el desarrollo de sistemas de almacenamiento térmico en el rango de temperaturas 70-90°C, óptimo para su implementación en instalaciones solares térmicas domésticas. Para ello se plantea su mezcla con otros materiales de modo que se pueda ajustar la temperatura de cambio de fase a las necesidades del proceso y, al mismo tiempo, reducir los problemas de volatilidad que presenta la urea. Se cree que de esta manera se logrará aumentar la estabilidad térmica, aumentar la conductividad térmica y reducir el coste frente a los otros PCMs empleados habitualmente.

El objetivo es, por tanto, el desarrollo de un sistema de almacenamiento térmico estable basado en mezclas eutécticas de PCMs que aseguren un bajo y unas altas prestaciones. Dentro de este campo, el equipo investigador lleva tiempo trabajando en el desarrollo y caracterización de PCMs en base a mezclas eutécticas, haciendo énfasis en la reducción de costes para su comercialización.

Catalizadores biomiméticos heterogéneos basados en arquitecturas híbridas orgánico-inorgánicas funcionalizadas para producción de hidrógeno

Investigadora Principal: M^a Dolores Esquivel Merino

Instituto de Investigación: Instituto de Química Fina y Nanoquímica. Universidad de Córdoba.



El gran potencial del hidrógeno como alternativa energética a los combustibles fósiles hace necesario el desarrollo de nuevos procesos y tecnologías de obtención del mismo de manera sostenible. Entre ellos, la obtención de hidrógeno mediante descomposición fotoquímica del agua está adquiriendo especial interés. El uso del agua como una materia prima abundante en la naturaleza y la energía solar como fuente de energía conduciría a la producción de H₂ como un combustible limpio y con mínimo impacto medioambiental. En base a esta necesidad y a la excelente actividad de las enzimas [FeFe]-hidrogenasas en la producción de hidrógeno en presencia de luz visible nos hemos planteado el diseño de nuevos sistemas biomiméticos artificiales que cumplan estos requisitos.

El objetivo de este proyecto es sintetizar y caracterizar nuevos catalizadores heterogéneos donde se integren unidades que imitan el cofactor enzimático, basadas en ditiolatos de di-hierro, y unidades fotosensibilizadoras, basadas en complejos polipiridínicos de rutenio, en una matriz (órgano)silícica. Los materiales híbridos resultantes permitirán, bajo irradiación, la transferencia de electrones desde la unidad fotosensibilizadora a la unidad catalítica, que reducirá los protones del agua generando hidrógeno. Esta aproximación es enormemente versátil puesto que las propiedades de estos materiales pueden ser modificadas a conveniencia. Así, el control de las características texturales de los materiales, como su dimensionalidad y tamaño de poros, conducirá a diferentes efectos de confinamiento; el ajuste de la hidrofobia del sistema influirá en las difusión de las especies; la concentración de los diferentes precursores durante la síntesis determinará su dispersión y distancia y, por tanto, definirá la extensión y facilidad con que ocurrán los fenómenos de transferencia electrónica. A partir de esta estrategia, esperamos obtener nuevos sistemas catalíticos biomiméticos artificiales de elevada actividad, estabilidad y robustez para la producción de hidrógeno.

Iluminación solar de nanocatalizadores para reducir el uso de energía global, las emisiones y la contaminación

Investigadora Principal: María González Béjar

Instituto de Investigación: Instituto de Ciencia Molecular. Universidad de Valencia.

Hoy en día, los procesos térmicos basados en combustibles fósiles consumen la mitad de la energía necesaria dando lugar a una elevada cantidad de emisiones. Resulta crucial conseguir una reducción de dichas emisiones en lugar de eliminarlas a posteriori. Para ello, se han de utilizar fuentes de energía renovables e inagotables y mejorar la eficiencia energética de los procesos actuales. La luz del sol es sin duda una fuente de energía ideal para ilu-



minar algunos materiales (por ejemplo, paneles solares). Además, la nanotecnología y la catálisis están siendo utilizadas para mejorar o permitir nuevos procesos químicos.

Este proyecto aborda el diseño de nanocatalizadores capaces de absorber luz solar y transformarla en energía térmica o química. Se ofrece una alternativa para diseñar procesos que requieran menor temperatura y menos consumo energético en comparación con los procesos convencionales. Así, se reducirán las emisiones de dióxido de carbono y, en consecuencia, el uso de energía global y la contaminación. En segundo lugar, la contaminación que no se pueda evitar se podría reducir con los nanocatalizadores mediante enfoques fotoquímicos como purificación del aire y el agua o la síntesis de productos químicos.

Materiales eficientes para la captura y conversión de CO₂ a productos de interés

Investigador Principal: Manuel Moliner Marín

Instituto de Investigación: Instituto de Tecnología Química. CSIC-UPV. Valencia.



Dos de los mayores retos de nuestra sociedad actual se basan en reducir la enorme dependencia en las fuentes fósiles y los problemas asociados con el cambio climático por la excesiva emisión de CO₂ a la atmósfera. En el presente proyecto, se propone el reciclaje químico de dióxido de carbono hacia metanol como plataforma para poder obtener hidrocarburos sintéticos y otros productos de alto valor, tales como olefinas, reduciendo considerablemente la excesiva dependencia de las fuentes no renovables, y también regular la huella medioambiental hacia un ciclo neutro de carbono.

En primera instancia, se buscará desarrollar materiales eficientes para la captura y separación de CO₂, buscando materiales con una excelente capacidad de regeneración, y por tanto, un bajo consumo energético en dicha etapa. Posteriormente, se buscará el diseño de catalizadores capaces de activar y transformar el CO₂ a productos de interés, principalmente metanol, mediante reacciones selectivas de hidrogenación directa. Se hará especial énfasis en optimizar el confinamiento químico de dichos catalizadores, con el doble fin de, por un lado, mejorar la estabilidad frente a la desactivación cuando la reacción se lleva a cabo bajo condiciones severas (altas presiones y temperaturas), y por otro lado, permitir llevar a cabo eficientemente dicha reacción en condiciones mucho más suaves (p. ej. presión atmosférica). Finalmente, se buscará el diseño de catalizadores activos y estables para la transformación de metanol a gasolina u olefinas, mediante los procesos MTG o MTO, respectivamente.

Materiales híbridos metal-orgánico tipo MOF como fotocatalizadores heterogéneos para la reducción de CO₂ y generación de H₂ empleando H₂O

Investigador Principal: Sergio Navalón Oltra

Instituto de Investigación: Departamento de Química. Universidad Politécnica de Valencia.



El empleo de materiales híbridos metal-orgánico tipo MOF (de sus siglas en inglés *Metal-Organic Framework*) como fotocatalizadores es reciente y solo algunos ejemplos han mostrado la versatilidad de estos materiales en el campo de las energías. De gran importancia en este sector es la obtención de vectores energéticos derivados del CO₂ y la generación de H₂ a partir del H₂O. En este proyecto se pretende la mejora de la eficiencia fotocatalítica de los materiales UiO-66(Zr), UiO-67(Zr) y MIL-125(Ti) incorporando en la estructura nuevos centros activos y selectivos para las reacciones planteadas mediante: i) modificación de la densidad electrónica del ligando orgánico; ii) modificación de los nodos metálicos por sustitución parcial de iones Zr(IV) por iones Ti(IV) y/o Ce(IV); iii) incorporación de un complejo metálico de rutenio en la estructura; iv) deposición de nanopartículas de cobre

en el MOF. En resumen, el mayor reto del presente proyecto es el diseño de nuevos materiales tipo MOF con centros activos capaces de actuar como fotocatalizadores para la reducción del CO₂ y generación de H₂ a partir del H₂O con luz solar a fin de alcanzar la eficiencia que hiciera posible la implementación comercial del proceso.

Desarrollo de miméticos de dihidrogenas modulables por metales de transición para la producción de hidrógeno en ausencia de agentes reductores moleculares

Investigador Principal: Miguel A. Sierra Rodríguez

Instituto de Investigación: Facultad de Química. Universidad Complutense. Centro de Innovación en Química Avanzada (ORFEÓ-CINQA). Madrid.



La búsqueda de nuevos combustibles limpios, eficaces y accesibles que puedan sustituir a los combustibles fósiles es uno de los retos del siglo XXI. Las características del hidrógeno y su combustión en células de combustible (producido electricidad y agua como único residuo) hacen que su producción eficiente sea un objetivo prioritario para solucionar la demanda energética. Sin embargo, la generación de hidrógeno a gran escala es un problema a resolver.

Las hidrogenasas son enzimas presentes en numerosos microorganismos anaeróbicos y son capaces de producir hidrógeno a partir de agua. La hipótesis inicial de este proyecto es que es posible construir un dispositivo simple, incorporando metales a moléculas biofuncionales (fundamentalmente segmentos de ADN o ARN) para mimetizar la acción de las hidrogenasas. El metal debe ser capaz de modular la actividad del dispositivo. La unión del fragmento que mimetiza la enzima (segmento productor de hidrógeno) a una superficie electroactiva (segmento que suministra la energía, transfiriendo electrones al segmento productor de hidrógeno) completa el dispositivo. La superficie será recargable usando una célula solar y, por tanto, el dispositivo será capaz de generar hidrógeno usando únicamente luz solar y agua.

Fotoproducción de hidrógeno con clústeres cuánticos atómicos utilizando luz visible

Investigador Principal: Carlos Vázquez Vázquez

Instituto de Investigación: Instituto de Investigaciones Tecnológicas. Laboratorio NANO-MAG. Santiago de Compostela.



En la actualidad, las necesidades energéticas de la sociedad se satisfacen mediante el uso de combustibles fósiles, lo que conlleva graves problemas asociados tales como la contaminación ambiental y la esquilmación de las limitadas reservas terrestres. Por lo tanto, se hace imprescindible encontrar energías alternativas que sustituyan a estos combustibles fósiles. Aunque, especialmente en los últimos años, se han desarrollado diferentes tipos de energías renovables, éstas -de momento- no son competitivas con los combustibles fósiles, tanto desde el punto de vista económico como de la producción energética. Por eso es necesario investigar y desarrollar métodos alternativos de producción de energía que sean baratos y limpios y que, a su vez, ofrezcan soluciones alternativas a corto plazo a la creciente demanda energética. Más aún, no es suficiente con sustituir los combustibles fósiles, sino que es preciso minimizar los efectos del calentamiento global debido a las emisiones de dióxido de carbono y otros gases de efecto invernadero. Aunque esto pueda parecer utópico, se están haciendo grandes avances en este campo que hacen este objetivo realista a corto-medio plazo.

El hidrógeno es la mejor elección como combustible tanto desde el punto de vista de eficiencia energética como desde el impacto ambiental. Por un lado, es uno de los elementos más abundantes en la Tierra (y en el Universo) y, por otra parte, es la única fuente de energía que produce solamente agua después de su combustión. Su uso generalizado en la producción de energía tendría un gran impacto positivo en el medio ambiente, la salud

y la economía. El problema es que actualmente la producción de hidrógeno está basada en combustibles fósiles, siendo este método mucho más económico que su producción directa por electrolisis del agua.

El flujo de energía solar que llega a la Tierra representa más de mil veces las actuales necesidades energéticas; sin embargo, este recurso energético no llega al 1% de la producción eléctrica total debida a energías renovables.

En el marco de este proyecto, se pretende investigar y proponer soluciones viables para la captación de energía solar y su conversión en hidrógeno, aprovechando las extraordinarias propiedades catalíticas de los clústeres cuánticos atómicos (AQC) de elementos metálicos. Estos AQC consisten en grupos de átomos metálicos de composiciones bien definidas y con una o muy pocas estructuras geométricas estables. El aspecto más relevante para este proyecto es que los AQC, a pesar de estar formados por elementos metálicos, presentan niveles discretos de energía y tienen un comportamiento similar a los materiales semiconductores (dióxido de titanio, óxido de zinc,...). Debido a su **pequeñísimo** tamaño (menor de aproximadamente 1 nanómetro, es decir, la millonésima parte de un **milímetro**) los AQC presentan actividades fotocatalíticas muy importantes; lo que unido a que dichas propiedades se pueden variar con el número de átomos de los AQC, así como el tipo de elemento metálico, ofrecen una gran versatilidad que permite prever la superación de las bajas eficiencias de conversión de energía solar en hidrógeno que se obtienen con los semiconductores tradicionales. En el presente proyecto se estudiará el uso de AQC para tratar de desarrollar sistemas eficientes de captación de energía solar y su conversión en hidrógeno, de forma que pueda ser usado como combustible alternativo a los actuales combustibles fósiles.

9. Grafeno, fundamentos y aplicaciones

Biomateriales basados en grafeno:macrófagos: caracterización funcional para su aplicación en patología cardiovascular

Investigador Principal: Lisardo Boscá Gomar

Instituto de Investigación: Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols. CSIC-UAM. Madrid.



El desarrollo de nuevos materiales como el grafeno, con propiedades únicas en su conductividad, permite diseñar nuevos biomateriales cuyas expectativas para uso biotecnológico, terapéutico y en diagnóstico biomédico están en plena expansión. Los grupos que participan en este proyecto han generado estructuras de grafeno a las que se asocian macrófagos, y cuya capacidad para integrar una eficiente remodelación de la matriz extracelular a través de la regulación de las propiedades anti-inflamatorias de estas células, permiten modular el grado de fibrosis a través del control de sus propiedades electrofisiológicas.

Los objetivos de este proyecto se centran en realizar una caracterización mecánica, física, química y biológica de distintos sistemas duales grafeno: macrófago. En estas matrices se determinará la respuesta funcional del macrófago, la capacidad de fagocitar, de remodelar la matriz extracelular y de producir moléculas bioactivas que en el campo cardiovascular estabilizan la lesión aterogénica y previenen la fibrosis cardíaca favoreciendo la endo-regeneración de grandes vasos y del corazón.

Controlando el magnetismo y transporte eléctrico en muestras de grafeno caracterizadas a la escala atómica

Investigador Principal: Iván Brihuega Álvarez

Instituto de Investigación: Universidad Autónoma de Madrid.

El presente proyecto ambiciona caracterizar y manipular, con precisión atómica, las propiedades del magnetismo inducido en grafeno mediante átomos de hidrógeno, pudiendo



estudiar a su vez el transporte eléctrico en dichas muestras. Para ello se construirá un nuevo y potente microscopio, basado en un efecto mecano-cuántico conocido como efecto túnel, específicamente diseñado para medir con resolución atómica la misma región de la muestra desde 4K hasta 400K, así como para posicionarse, con precisión de unas pocas micras, en una zona determinada de la muestra.

La incorporación del magnetismo a la larga lista de las capacidades del grafeno se ha perseguido desde que se consiguió aislar este material por primera vez en 2004. El uso del espín como un grado de libertad adicional representaría un tremendo impulso a la versatilidad de los dispositivos basados en grafeno ofreciendo un enorme potencial para futuras aplicaciones de espíntronica. Muy recientemente hemos demostrado que la adsorción de un átomo de H induce un momento magnético local en el grafeno. Nuestros resultados muestran, además, que es posible posicionar átomos de H con precisión atómica, lo que se podría explotar para ajustar a voluntad el magnetismo de regiones de grafeno específicas. En este proyecto se investigará la evolución de los momentos magnéticos generados en función de la temperatura y el dopaje de la capa de grafeno. Esto nos permitirá confirmar la naturaleza magnética del estado separado en espín observado tras la adsorción de átomos de H, entender el estado magnético colectivo generado por conjuntos de átomos de H, estudiar su estabilidad térmica y manipular las propiedades magnéticas mediante el dopaje inducido por el voltaje de puerta. Además, el nuevo microscopio posibilitará relacionar la morfología atómica con medidas de transporte. Éste ha sido hasta la fecha un objetivo altamente perseguido pero muy difícil de alcanzar.

Interfaces neurales flexibles basadas en grafeno para el sistema nervioso periférico

Investigador Principal: José Antonio Garrido Ariza

Instituto de Investigación: Instituto Catalán de Nanociencia y Nanotecnología. Bellaterra, Barcelona.



La pérdida de la función sensorial o motora producida por daños en el sistema nervioso o pérdida de una extremidad afecta a varios millones de personas en todo el mundo, y constituye una fuerte motivación para el desarrollo de programas de rehabilitación que puedan restablecer parcialmente o sustituir la función sensorial o motora perdida. Una gran variedad de dispositivos electrónicos para interconectar bidireccionalmente el sistema nervioso central y periférico han sido propuestos y muchos más están actualmente en desarrollo. Sin embargo, debido a la rigurosidad de los requisitos exigidos para los materiales y tecnologías para trabajar en interfaces neurales el progreso en este campo es aún bastante lento.

Este Proyecto (“Graphene-based flexible neural interfaces for the peripheral nervous system”) tiene como objetivo explorar el potencial de las tecnologías basadas en grafeno en interfaces neurales para el sistema nervioso periférico. Aprovechando las propiedades intrínsecas del grafeno, tales como la biocompatibilidad, su excelente rendimiento electrónico, y la facilidad para su integración en sustratos flexibles, vamos a desarrollar dispositivos flexibles de grafeno para registrar y estimular en el sistema nervioso periférico.

La tecnología de grafeno se desarrollará en el Instituto Catalán de Nanociencia y Nanotecnología (ICN2) y los dispositivos serán testeados *in vivo* en roedores en la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB). El equipo del ICN2, liderado por el Profesor ICREA José A. Garrido, establecerá nuevas tecnologías para la fabricación de dispositivos de interfaces neurales flexibles con grafeno en matrices de transistor (para el registro de la actividad nerviosa) y electrodos (para la estimulación de la actividad nerviosa). La evaluación de la funcionalidad *in vivo* de los dispositivos de grafeno implantados será llevada a cabo en colaboración con el Neuroplasticity and Regeneration lab de la UAB (dirigido por el profesor Xavier Navarro), junto con el benchmarking referente a implantes de electrodos metálicos estándar y la evaluación de la biocompatibilidad a largo plazo de los dispositivos de grafeno en experimentos crónicos.

Investigación en Ciencias Sociales

En 2016, el jurado del XV Concurso de Ayudas a la Investigación en Ciencias Sociales para menores de cuarenta años seleccionó 12 proyectos. Un grupo de investigaciones analiza y evalúa políticas sociales, de provisión de bienes públicos, de salud y de empleo. Otro grupo se centra en analizar estrategias empresariales de innovación y de colaboración internacional. Otros proyectos consideran políticas educativas, así como algunas cuestiones de historia económica. Estas investigaciones se realizarán entre octubre de 2016 y octubre de 2018. Los beneficiarios de las 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.

Tres investigaciones proponen la mejoría de distintas situaciones sociales mediante la puesta en práctica de políticas públicas adecuadas, evalúan en cada caso la situación de partida y proponen actuaciones de política para su corrección. El primero trata de identificar las causas y los determinantes de la desigualdad. Sin ello, cualquier discusión sobre sus consecuencias económicas y sociales, su futura evolución, y sobre los posibles efectos de políticas redistributivas diseñadas para contrarrestarla producirán resultados poco fiables. El segundo pretende ayudar a entender el

papel que juega la diversidad étnica en la provisión de bienes públicos. Su intención es proporcionar a los responsables políticos información relevante sobre qué regiones geográficas

autoridades responsables de la lucha contra el consumo de drogas a minimizar el número de adolescentes que consumen alcohol y cannabis, tras el aumento observado en los países desarrollados, coincidiendo con la crisis económica.



y qué grupos étnicos necesitan una intervención política más directa y centrada. Un tercer proyecto quiere identificar políticas que ayuden a las

aspectos de la economía española. El primero trata de analizar las consecuencias socio-económicas de las diferentes reformas que han sufrido los

Mercado de trabajo

Otros tres proyectos se centran en aspectos del mercado de trabajo que tienen claras implicaciones sobre bienestar de las familias. Dos de ellos tratan as-

permisos por nacimiento en España durante las últimas décadas. Específicamente, si dichas políticas han logrado sus objetivos de proteger la salud de la madre y del recién nacido y facilitar la conciliación entre la vida familiar y profesional.

El segundo estudio pretende investigar la relación entre la baja participación laboral de la mujer en España y la sostenibilidad del sistema de pensiones. En concreto, se quiere estudiar bajo qué escenarios el equilibrio entre contribuyentes y receptores de pensiones de jubilación se pone en riesgo, y qué efecto tiene la mayor o menor participación femenina.

El tercer proyecto adopta una perspectiva internacional. Su objetivo principal es analizar hasta qué punto los mercados laborales en Europa están conectados e integrados a través de las migraciones, y cuán importante son las migraciones de distinto tipo (entre ciudades o regiones dentro de un país, o de distintos países) para el buen funcionamiento de la economía.

Estrategias empresariales

Tres proyectos consideran estrategias empresariales. El primero analiza la capacidad de las empresas para evaluar su entorno y responder ante éste. La investigación se centrará especialmente en aquellos aspectos relacionados con el contexto institucional que pueden moldear las decisiones estratégicas de las empresas, incluidas las fusiones y adquisiciones, cesiones (spin-off), el crecimiento, y las decisiones de localización de las empresas.

En una línea similar, otro proyecto analiza el modo en que las estrategias de colaboración tecnológica internacional y de offshoring de I+D afectan a la competitividad empresarial, cuando ésta se aproxima mediante dos dimensiones: la innovación y la internacionalización.

El tercer proyecto analiza el impacto que tiene sobre la competencia entre empresas de un mismo sector la significativa presencia de inversores institucionales entre sus grandes

pensiones, y en la canalización de los recursos de la inversión financiera, mediante fondos de inversión de renta fija.

Dentro de la economía de la educación, un proyecto permitirá conocer, por primera vez, la eficiencia educativa de cada una de las CC.AA. de España. Esta evidencia empírica, oportuna y robusta, es sumamente relevante para el diseño de las políticas educativas en España, donde las competencias están descentralizadas

y existen notables divergencias regionales.

En el área de historia económica, un proyecto analizará y evaluará los factores que han incidido en la rentabilidad del uso de agua del sector agrario español, así como en sus consecuencias, reflejadas en incrementos de la producción y productividad agraria en el largo plazo, especialmente en la segunda mitad del siglo XX.

Otros 24 proyectos de investigación, seleccionados en las convocatorias de 2014 y 2015 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 (www.fundacionareces.es) puede encontrarse información sobre los resultados alcanzados en estas investigaciones, así como en los proyectos de investigación financiados en convocatorias anteriores y ya finalizados.



accionistas. Muchos competidores directos son parcialmente propiedad de un mismo inversor, creando así vínculos indirectos entre empresas del mismo sector que pueden limitar seriamente la competencia que se establezca entre ellas.

Otro proyecto pretende profundizar en la caracterización de los determinantes del coste de la deuda soberana, el instrumento de preferencia, cuando no el único, para la financiación de los estados soberanos. La deuda soberana desempeña un papel crucial en la asignación intertemporal de los recursos en entornos de incertidumbre, a través de planes de

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

Instituto de Investigación: Universidad de Valencia.



Este proyecto de investigación tiene como objetivo general el estudio pormenorizado del mercado de CDS bancarios y soberanos. En este segundo año del proyecto se han realizado 7 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 "*Bank fragility and contagion: Evidence from the bank CDS market*" se evalúa el contagio entre diferentes países y regiones durante el período de crisis financiera. Medimos el contagio a través de spillovers, siguiendo el enfoque GVAR. Además, proponemos un enfoque novedoso para distinguir entre dos tipos de contagio: el contagio sistemático y el idiosincrático. Encontramos evidencia de ambos tipos de contagio, siendo éste variable en el tiempo. Mientras que el contagio sistemático fue el factor más importante durante la crisis financiera mundial, el componente idiosincrático se hizo más relevante durante la crisis de la Eurozona. Los spillovers direccionales muestran que los bancos estadounidenses fueron transmisores netos de contagio sistemático durante 2007-2009, siendo los bancos de la UE

Producción Científica

2

Artículos generados
en Revistas

8

Comunicaciones
en congresos nacionales

11

Comunicaciones
en congresos internacionales

receptores netos. Durante la crisis de la Eurozona, fueron los bancos de los países *euro-peripheral* transmisores netos de contagio idiosincrático, mientras que los países de *euro-core* se convirtieron en transmisores netos de contagio sistemático. Por último, en el período 2009-2013, los bancos estadounidenses no recibieron inestabilidad de los bancos de la Eurozona. El ensayo “*How credit ratings affect sovereign credit risk: cross-border evidence in the Latin American emerging markets*” completa la literatura existente, proporcionando una mejor comprensión de cómo el contagio varía en los CDS de países fronterizos de mercados emergentes cuando se producen cambios de rating. Para ello, seguimos la nueva metodología GVAR utilizando datos de seis países latinoamericanos emergentes durante un extenso período muestral de 2004 a 2014. Los resultados muestran la existencia de efectos transfronterizos significativos y asimétricos. En particular, se observa un efecto competitivo antes de que ocurra el evento, lo que indica que los países en los que no se produce el evento sufren (se benefician) de subidas (bajadas) en Brasil, México y Chile (en Argentina y Brasil). Por el contrario, se observa un efecto de imitación después de las subidas de calificación en Chile, en beneficio de países fronterizos en los que no se produce el evento.

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

Investigador Principal: Pedro Mendi Güemes

Centro de Investigación: Universidad de Navarra. Pamplona.



La innovación tecnológica constituye una opción prometedora para ayudar a numerosas personas en países menos desarrollados a salir de la pobreza. Este proyecto combina análisis teórico y empírico que aporte conocimiento sobre cómo son las empresas que innovan en países menos desarrollados, cómo innovan, qué consecuencias tiene la innovación, y cuáles son los principales obstáculos a los que se enfrentan estas empresas. El ámbito geográfico principal del proyecto son países del África Subsahariana. Esta región se ha considerado tradicionalmente, por sus factores culturales e institucionales, como de baja capacidad de absorción tecnológica, lo que ha dificultado la innovación local y la transferencia de tecnología de países avanzados. El objetivo último del proyecto es permitir un más adecuado diseño tanto de políticas públicas como de estrategias empresariales, teniendo en cuenta la idiosincrasia de los países menos desarrollados.

De hecho, la decisión de introducir nuevos productos o procesos es muy sensible al entorno en el que opera la empresa. Por ejemplo, en muchos países menos desarrollados existe un importante sector informal. En esta línea, el proyecto incluye un análisis teórico de cómo cambian los incentivos a innovar dentro de las empresas del sector formal cuando tienen que competir con empresas informales. Asimismo, en el proyecto se analizan empíricamente datos a nivel de empresa que sugieren que la existencia de empresas informales es un importante obstáculo a la innovación. También se estudia dentro del marco de este proyecto si el hecho de haber comenzado a operar desde la informalidad, transitando eventualmente hacia la formalidad, tiene un efecto en las actividades de innovación de la empresa, encontrándose un efecto negativo. Este tipo de resultados debería ser tenido en cuenta a la hora de diseñar políticas públicas, considerando el importante papel del cambio tecnológico en el desarrollo de los países.

Producción Científica

5

Artículos generados
en Revistas

5

Comunicaciones
en congresos nacionales

5

Comunicaciones
en congresos internacionales

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

Instituto de Investigación: Universidad Complutense. Madrid.

El año 2016 ha sido el segundo año completo de disfrute del proyecto financiado por la Fundación Ramón Areces. En este segundo año ya han visto la luz tres publicaciones (ver abajo) resultado del proyecto: un artículo en la revista *Value in Health*, otro artículo en



el Journal of Comorbidity, y un capítulo en un libro titulado *The Boundaryless Hospital – Rethink and Redefine Health Care Management* publicado por Springer.

En estos trabajos se incide en la importancia de la provisión de la combinación óptima de los distintos servicios sanitarios para todos los pacientes, teniendo en cuenta la creciente importancia de la población con una o más condiciones crónicas. En la actualidad, es necesario re-pensar el modelo de provisión dado la tecnología actual permite que los pacientes estén ingresados cada vez menos tiempo en los hospitales y en cambio, y debido al envejecimiento, puedan depender más de servicios de larga duración, ayudas personales o servicios sociales. Aún más, se muestra evidencia del efecto positivo de la información para los pacientes crónicos (con el estudio de caso de pacientes diabéticos) por medio de programas educativos en los que hay participación activa tanto de profesionales sanitarios como de los propios pacientes.

En este 2016, también se han dado comienzo a líneas de trabajo dentro del proyecto, tal y como estaba programado en la propuesta. En concreto, estamos analizando la evolución de la desigualdad en la provisión de servicios de larga duración en Europa con la base de datos SHARE. Asimismo, y centrándonos en una de las condiciones crónicas más costosas y comunes, la salud mental, utilizamos la base de datos de utilización de servicios sanitarios del País Vasco para medir si existe algún gradiente de desigualdad socioeconómica en la provisión sanitaria de sus pacientes. Por último, en 2016 se ha continuado con la investigación relativa a la política farmacéutica y la utilización de genéricos como medida de ahorro del gasto sanitario.

Incentivos y participación en programas de trasplante cruzado de riñón

Investigador Principal: Carmelo Rodríguez Álvarez

Instituto de Investigación: Universidad Complutense. Madrid.



El tratamiento más adecuado para la enfermedad renal en fase terminal (ESRD) es el trasplante de riñón. Los riñones disponibles pueden ser obtenidos a través del proceso convencional tras el fallecimiento de un donante o a través de donantes vivos. Recientemente se ha abierto una nueva posibilidad. Dos donantes vivos incompatibles con sus respectivos pacientes sí sean compatibles con el paciente de la otra pareja y un intercambio de donantes entre las parejas resultaría en la realización de dos trasplantes. Esta práctica de intercambio de riñones entre parejas de donantes-pacientes incompatibles se conoce como Trasplante Renal Vivo Cruzado y ha permitido significativos incrementos en las cifras de trasplantes.

El objetivo de este proyecto es introducir los componente de calidad y preferencias de los pacientes en el diseño de programas de asignación de trasplante cruzado. La evidencia sugiere que diferentes órganos compatibles generan diferentes resultados y que la edad y el estado general de salud son los principales responsables de estas diferencias. En este proyecto analizamos el diseño óptimo de programas de asignación que tengan en cuenta los incentivos a participar de los pacientes, asumiendo que estos preferirían recibir órganos de donantes más jóvenes. En este contexto analizamos las posibles ganancias de eficiencia generadas por la mayor participación en los programas y los efectos de la incorporación de parejas con donante compatible al registro de potenciales intercambios.

Los principales resultados confirman la compatibilidad de criterios basados en alcanzar el mayor número de trasplantes y el favorecimiento a pacientes con prioridad, pero necesitan precisas cualificaciones. Las reglas de asignación de riñones eficientes y compatibles en términos de incentivos deben maximizar los intercambios secuencialmente intra- e inter- grupos de edad. Es decir, debe realizar los máximos intercambios entre parejas donante-paciente con donantes jóvenes, y una vez obtenida una asignación entre jóvenes, se maximizarán los intercambios entre diferentes grupos de edad. Esta asignación secuencial puede llevarse a cabo a través de mecanismos de elección secuenciales en la que se priorice la realización de intercambios que involucren donantes de más jóvenes.

Producción Científica

3

Artículos generados en Revistas

2

Comunicaciones en congresos nacionales

2

Comunicaciones en congresos internacionales

Producción Científica

2

Artículos generados en Revistas

1

Comunicaciones en congresos nacionales

4

Comunicaciones en congresos internacionales

3. Economía laboral

La política de empleo y salarios públicos: una comparación europea

Investigador Principal: Pedro Gomes

Instituto de Investigación: Universidad Carlos III de Madrid.



En el artículo realizado, mido los efectos de una revisión de sueldo que cubre diferentes tipos de trabajadores del sector público sobre las siguientes variables: la tasa de desempleo de equilibrio, el nivel y composición del grupo de trabajadores del sector público, el gasto público total y el bienestar.

Los recortes salariales de trabajadores cualificados pueden reducir el gasto, pero hasta un límite. Si los recortes son demasiado severos, en realidad aumentan el gasto del gobierno y reducen el bienestar, si el gobierno mantiene la misma producción de servicios públicos. A medida que el gobierno disminuye demasiado el salario de los trabajadores cualificados, enfrenta problemas de reclutamiento. Como es más caro contratar a un trabajador cualificado, el gobierno les sustituye por la contratación de trabajadores menos cualificados. Los recortes superiores al 6 por ciento de los salarios cualificados reducen el bienestar. Por otro lado, los recortes salariales de los empleados no cualificados del gobierno reducen tanto la tasa de desempleo como el gasto público. Un recorte del siete por ciento reduce la tasa de desempleo en más de 1,1 puntos porcentuales.

Una gran prima salarial para los trabajadores públicos menos cualificados, hace que estos trabajadores sean caros en comparación con su productividad. Un gobierno que minimiza los costos descuida a estos trabajadores a favor de trabajadores más productivos que son relativamente más baratos. Al descomprimir los salarios, el gobierno contrata a más trabajadores no cualificados, reduciendo su tasa de desempleo. La reforma general que establece la igualdad de remuneración, reduce la tasa de desempleo en 1,4 puntos porcentuales y eleva el bienestar en un 1 por ciento. Si se utilizan los ahorros del gobierno para reducir los impuestos sobre la renta, los efectos son aún mayores, con una reducción de la tasa de desempleo de 2,1 puntos porcentuales.

Decisiones de fecundidad y mercado de trabajo

Investigadora Principal: Virginia Sánchez Marcos

Instituto de Investigación: Universidad de Cantabria. Santander.



El índice sintético de fecundidad en España se sitúa en torno al 1,3, considerablemente inferior al de otros países de nuestro entorno. Tal y como se documentó en la primera parte de este proyecto, esto es el resultado de una caída muy sustancial de la fecundidad completa de las cohortes de mujeres más jóvenes. En el segundo año de este proyecto he desarrollado un modelo estructural de las decisiones de oferta de trabajo, ahorro y fecundidad para comprender las relaciones empíricas documentadas con anterioridad en este trabajo. En concreto, (i) la tenencia de un contrato temporal reduce un 15% la probabilidad de tener el primer hijo, (ii) la probabilidad de las mujeres madres con estudios universitarios de ser promocionadas a un contrato permanente es un 12% inferior que la probabilidad de las mujeres que no son madres, (iii) la elevada preponderancia de los contratos a jornada partida frente a los contratos de jornada continua y la mayor incidencia de los últimos entre las madres. El diseño del modelo, su computación y, finalmente, su calibración (en estos momentos preliminar) se han completado durante el último año. En estos momentos trabajo en la contrastación del modelo como herramienta de evaluación del impacto de los contratos temporales y de la jornada partida sobre las decisiones de fecundidad de los hogares, así como en el diseño de los experimentos que permitan determinar su efecto sobre la fecundidad completa de las mujeres españolas. Los resultados preliminares de mi ejercicio cuantitativo indican que la eliminación de la penalización que sufren las madres en la promoción a un contrato permanente y la sustitución de la jornada partida por jornada continua tendrían un efecto positivo sobre la fecundidad, pero moderado.

Producción Científica

1

Artículos generados en Revistas

3

Comunicaciones en congresos nacionales

12

Comunicaciones en congresos internacionales

Producción Científica

2

Comunicaciones en congresos internacionales



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

Instituto de Investigación: Universidad Carlos III de Madrid.



Recientemente se han producido cambios importantes en las regulaciones contables y de 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*, mostramos que entre las empresas que tienen problemas para financiarse pero oportunidades de inversión rentables, las más conservadoras atraen más financiación e invierten más, lo cual es positivo para el sistema económico. Estos resultados cuestionan la idoneidad de regulaciones contables que están sustituyendo el principio de prudencia por el de neutralidad.

En cuanto al gobierno corporativo, un trabajo del equipo publicado en *Strategic Management Journal*, muestra las dificultades de aplicar mecanismos de gobierno que funcionan bien en países anglosajones a otros tipos de países. En otros dos trabajos publicados vinculamos una mejor calidad contable y mayor revelación de información a la presencia de inversores extranjeros. Finalmente, en un trabajo del que se ha hecho eco la prensa especializada, mostramos que tras la implementación de una ley de cuotas de género para los consejos de administración en Noruega, disminuyó la calidad contable de las empresas sujetas a la ley, y que esta disminución está ligada a los cambios impuestos por la nueva normativa. Los resultados de estos cuatro trabajos del equipo explican los efectos de determinados mecanismos de gobierno corporativo sobre las empresas que los implementan y pueden ayudar a los reguladores a entender las consecuencias, económicas y de otro tipo, de la imposición de normas sobre gobierno corporativo.

Producción Científica

6

Artículos generados
en Revistas

4

Comunicaciones
en congresos nacionales

8

Comunicaciones
en congresos internacionales

5. Distribución comercial

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

Investigador Principal: Francisco Javier Sesé Oliván

Instituto de Investigación: Universidad de Zaragoza.



La digitalización de la economía ha dado como resultado una proliferación de nuevos canales de distribución que 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. Para ello, el trabajo realizado 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 interaccionar con la empresa; (3) y 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

13

Artículos generados en Revistas

6

Comunicaciones en congresos nacionales

7

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

Instituto de Investigación: Universidad de Barcelona.



El objetivo general del proyecto consistía en analizar y evaluar la eficacia de factores que inciden potencialmente sobre la calidad de la educación. Para ello, estableció dos objetivos específicos: 1) la evaluación de los efectos de las prácticas de repetición (en los centros) sobre el proceso y los resultados educativos; y 2) el análisis de los efectos de la gestión (autonomía, titularidad) sobre la eficacia de los centros.

En relación al primero de los objetivos, las investigaciones realizadas permitieron determinar que la repetición de curso en el nivel de educación secundaria obligatoria reduce el rendimiento de los alumnos, incluso cuando se controla por el rendimiento previo del alumno. Es más, los efectos de la repetición de curso no son homogéneos y afectan de forma más intensa a los alumnos con un mejor rendimiento previo. La repetición también tiene un efecto más negativo para los alumnos provenientes de hogares con un menor nivel socioeconómico. Se identificó a su vez que, en España, las desigualdades educativas por motivos socioeconómicos se generan antes de los 9/10 años de edad. Por ello, se recomienda la sustitución de la repetición de curso por medidas alternativas. La intervención en edades tempranas y la individualización del tratamiento aparecen como guías para el diseño de dichas medidas.

Respecto al segundo de los objetivos, destaca el hecho de que las ventajas en resultados brutos de los estudiantes que asisten a colegios concertados frente a sus homólogos de centros públicos en educación secundaria obligatoria desaparecen o se reducen sustancialmente cuando los análisis corregen los problemas de endogeneidad generados por las diferencias socioeconómicas entre los estudiantes de distinto tipo de centro. En educación secundaria, estas diferencias desaparecen completamente, mientras que en primaria, aunque se reducen significativamente, siguen existiendo a favor de la concertada.

Producción Científica

5

Artículos generados en Revistas

7

Comunicaciones en congresos nacionales

9

Comunicaciones en congresos internacionales

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

Investigadora Principal: Jennifer Graves

Instituto de Investigación: Universidad Autónoma de Madrid.



La investigación académica para Estados Unidos muestra que las decisiones de los estudiantes sobre su ámbito de especialización en la universidad se ven afectadas por el ciclo económico en general y por el específico de cada sector de actividad. Dado que los sistemas educativos y los mercados laborales difieren entre distintos países, es posible que los resultados obtenidos para Estados Unidos no sean generalizables a otros países. Por este motivo, una primera cuestión analizada en este proyecto

es hasta qué punto responden los estudiantes en distintos países de la OCDE a las condiciones económicas de cada sector de actividad a la hora de tomar sus decisiones educativas.

La primera parte de nuestro Proyecto consistió en construir una base de datos que nos permitiese realizar ese análisis, ya que ninguna base de datos contiene por sí sola toda la información necesaria. En concreto una primera base de datos utilizada es PIAAC 2012, que se combinó con información contable referida a la situación económica de cada sector de actividad en cada país y en cada año disponible.

A continuación, el análisis estadístico nos permitió concluir que existe un alineamiento mucho mayor en Estados Unidos que en el resto de países estudiados. Además nuestro análisis muestra que las variables que explican las diferencias de alineamiento sino parecen ser distintas para distintos países, excepto una de ellas: los hombres de todos los países tienen mayor propensión a especializarse en sectores en declive en comparación con las mujeres. El resultado parece ser explicado por la aversión de los varones a especializarse en áreas "tradicionalmente femeninas", que han crecido a mayor ritmo durante los últimos años. Si nuestros resultados se confirman, nuestro modelo sugiere una reducción de las diferencias salariales entre hombres y mujeres en el futuro debido a las diferencias de alineamiento entre las condiciones económicas y las decisiones educativas entre hombres y mujeres.

7. Historia económica

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

Investigador Principal: Jordi Domènec Feliu

Instituto de Investigación: Universidad Carlos III de Madrid.



La nueva economía institucional propone un modelo de cambio institucional basado en el conflicto entre una élites extractivas que ralentizan el desarrollo y unas clases desfavorecidas con capacidad de acción colectiva. En este contexto, el cambio institucional necesario para el desarrollo se puede producir cuando la amenaza revolucionaria es lo suficientemente creíble como para forzar cambios en las instituciones y políticas económicas. Estudiamos ese vínculo entre conflicto y cambios

institucional en varios estudios de caso con lo que ponemos en duda la relación entre la amenaza revolucionaria y el cambio institucional favorecedor del desarrollo económico a largo plazo. En varios estudios, analizamos la variación temporal y espacial del conflicto y la violencia y su relación con la desigualdad o la persistencia de legados institucionales asociados a instituciones extractivas. Situaciones de desigualdad muy aguda son compatibles con la total ausencia de conflicto visible, en parte por los problemas de coordinación y acción colectiva en los grupos más desfavorecidos, sin embargo, en ciertas coyunturas históricas, se produce una activación súbita del conflicto latente. Nuestros estudios de caso ponen de relieve las interacciones entre las políticas públicas, generalmente redistributivas, y la movilización de grupos sociales previamente excluidos de la esfera política. Esto sería por ejemplo el caso de la frustrada reforma agraria en España o las políticas re-distributivas después de la Segunda Guerra Mundial. En una segunda parte del proyecto en fase de elaboración estudiamos si la desigualdad y la persistencia de instituciones extractivas fueron un impedimento definitivo para las inversiones necesarias en capital físico y humano. Finalmente, también analizamos los determinantes de la aparición de instituciones favorecedoras del cambio tecnológico en varios países europeos. Nuestros estudios de caso sugieren que existen varios equilibrios institucionales posibles entre instituciones extractivas y las de cariz más inclusivo, con efectos inciertos sobre el desarrollo a largo plazo.

Producción Científica

5

Comunicaciones
en congresos nacionales

4

Comunicaciones
en congresos internacionales

Producción Científica

5

Artículos generados
en Revistas

6

Comunicaciones
en congresos nacionales

6

Comunicaciones
en congresos internacionales

XIV CONCURSO NACIONAL

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

Instituto de Investigación: Universidad de Cantabria. Santander.



La última crisis económica ha demostrado que el patrón de crecimiento económico español, 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 halo beneficioso para el entorno en el que se asientan. En este contexto, el presente proyecto de investigación pretende analizar los spillovers (o efectos “desbordamiento”) de las multinacionales en la economía española. Los primeros resultados sugieren que existe un efecto positivo de la implantación de multinacionales sobre la productividad de las empresas españolas operando en el mismo sector (*spillovers horizontales*). Por lo que se refiere a los vínculos entre empresas de diferentes sectores (*spillovers verticales*), los spillovers también son positivos hacia adelante (sectores-cliente) pero son negativos hacia atrás (sectores-proveedores). Estos resultados se mantienen cuando se analiza la diferencia entre empresas multinacionales y locales y entre los períodos de crecimiento económico y recesión, aunque existen algunas diferencias entre ellos: durante la recesión el efecto positivo de los spillovers horizontales y hacia adelante es más elevado y el efecto negativo de los spillovers hacia atrás es más reducido. En relación con los tipos de sectores más beneficiados, cabe señalar que los spillovers hacia atrás son positivos para los

Producción Científica

1

Artículos generados en Revistas

2

Comunicaciones en congresos nacionales

servicios de bajo contenido tecnológico y para los sectores industriales de alta tecnología, mientras que los *spillovers* hacia adelante son especialmente relevantes para las empresas industriales de baja tecnología.

Sobre-endeudamiento: interacción entre la deuda pública y privada

Investigador Principal: Hernán Daniel Seoane Bernadaz

Centro de Investigación: Universidad Carlos III de Madrid.



Un gran número de crisis macroeconómicas de los últimos 30 años se han caracterizado por altos niveles de deuda soberana y de deuda privada, incluyendo deuda de empresas y familias. Este ha sido el caso en las crisis Latinoamericanas durante los años 80 que se derivaron de una combinación de alta deuda pública, tasas de interés flexible y deuda emitida en moneda extranjera; deudas de mercados emergentes de los años 90 asociada a tipos de cambio fijos y altos niveles de deuda dolarizada que expuso las economías a riesgo de contagio internacional; la crisis financiera de economías desarrolladas luego de 2007 afectando a EEUU y muchos países Europeos por niveles altos de deuda privada que con el tiempo han afectado las cuentas fiscales y han disparado los niveles de deuda pública.

Aun cuando la dinámica de deuda pública y deuda privada han sido ampliamente estudiados en la literatura macroeconómica, el comportamiento conjunto de estas variables así como su correlación han recibido mucha menos atención. Especialmente, es importante estudiar la forma en la se comportan ambos agregados de deuda durante el ciclo real y como correlacionan entre ellas desde un punto de vista empírico y teórico.

El principal objetivo de este Proyecto es analizar y entender la relación entre decisiones de endeudamiento público y privado en general y estudiar las implicaciones para los casos de economías emergentes y economías del sur europeo como Grecia, Irlanda, Italia, Portugal y España durante la última crisis.

Desde un punto empírico, hemos encontrado que:

- La deuda pública externa es, en promedio, más grande que la deuda privada externa en términos de PIB.
- La deuda pública externa es dos veces más volátil que la deuda privada externa.
- Existe una correlación positiva entre la deuda pública externa y la deuda privada externa en frecuencia de ciclo real, sugiriendo que existe un fenómeno de sobre-endeudamiento conjunto.
- En los últimos 50 años se observa una tendencia positiva en la deuda privada y una tendencia negativa en la deuda pública.

Por otro lado, los principales hechos estilizados para el los países del sur europeo son:

- El desarrollo de la crisis de deuda en el sur europeo está caracterizado por un fenómeno de sobre-endeudamiento conjunto.
- Al principio de la crisis se observa una aceleración de la deuda pública y del banco central con el resto del mundo, en conjunto con una pequeña corrección del nivel de endeudamiento privado externo.

Actualmente, me encuentro desarrollando un modelo de equilibrio general que incorpore y permita estudiar estos fenómenos.

Producción Científica

1

Artículos generados
en Revistas

2. Economía pública

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

Investigadora Principal: María Teresa Blázquez Cuesta

Instituto de Investigación: Universidad Autónoma de Madrid.

Utilizando los datos de la Encuesta Europea sobre Ingresos y Condiciones de Vida (European Union Survey of Income and Living Conditions, EU-SILC), se ha analizado el impacto de distintos sistemas de asignación de recursos y toma de decisiones dentro del hogar



sobre el estado de salud individual de hombres y mujeres. Nuestros resultados sugieren que, en general, cada miembro de la pareja está en peor situación si su pareja tiene la mayoría de las responsabilidades en la toma de decisiones. Para las mujeres, los resultados también proporcionan evidencia de que su estado de salud mejora en aquellos hogares donde existe un fondo común de ingresos, cuando se les confiere un mayor grado de responsabilidad en la toma de decisiones. Además, la presencia de niños en el hogar juega un papel importante en la relación entre la salud y el régimen financiero de los hogares, especialmente para las mujeres.

A nivel europeo la existencia de desigualdades en términos de salud se ve, cada vez más, como un importante problema de salud pública. Sin embargo, algunas de las causas de tales desigualdades tienen su origen fuera de los sistemas de salud, y se relacionan con una distribución desigual de los recursos, así como con desigualdades en términos de oportunidades sociales, económicas y culturales. Esto ha llevado a que exista un reconocimiento cada vez mayor sobre el problema que suponen estas desigualdades, así como la necesidad de adoptar medidas para tratar de atenuarlas. Los resultados de este trabajo pueden servir de guía a las autoridades políticas para la consecución de este objetivo. En particular, y a la vista de lo que sugieren nuestros datos, aspectos tales como el control y la gestión de las finanzas en el seno familiar deben ser tenidos en cuenta para la formulación de las políticas más eficaces dirigidas a mejorar el bienestar de los distintos miembros del hogar.

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

Investigador Principal: Matthias Kredler

Instituto de Investigación: Universidad Carlos III de Madrid.



La situación de dependencia de los ancianos con discapacidad es un problema económico cada vez más grave. Distintos países afrontan este reto de formas muy diferentes. En el sur de Europa, el estado juega un papel secundario y los ancianos suelen ser cuidados informalmente por familiares en casa. En otros países, como en Escandinavia y Holanda, los gobiernos subvencionan el cuidado formal (residencias de ancianos, cuidado profesional en casa) de forma generosa, con hasta un 4% del PIB.

En este proyecto, se pretenden contestar las siguientes preguntas: ¿Cuán grandes son las diferencias en la organización del cuidado de los ancianos entre los distintos países? ¿Qué parte de la diferencia en el uso de distintas formas de cuidado se puede explicar con factores económicos (la política del gobierno, la situación laboral de los familiares del anciano etc.) y cuánto se debe a otros factores (la cultura)?

En la primera etapa del proyecto, hemos construido una base de datos desde dos extensos estudios longitudinales, uno europeo (SHARE) y otro estadounidense (HRS). Nuestra muestra es única en la medida en que nos permite comparar un gran número de países y abarcar todas las formas del cuidado. Hemos confirmado la existencia de un fuerte gradiente norte-sur en el uso del cuidado informal, pero también hemos hallado claros indicios de que la generosidad de los sistemas de dependencia provoca grandes diferencias en la decisión del cuidado. EE.UU., por ejemplo, depende del cuidado informal en casi la misma medida que el sur de Europa, teniendo un sistema de dependencia poco generoso.

En la segunda etapa del proyecto estamos construyendo un modelo económico para (i) explicar las variaciones que encontramos entre países, (ii) identificar la importancia de políticas gubernamentales y (iii) analizar los efectos de potenciales reformas sobre el bienestar.

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

Investigadora Principal: Mónica Martínez Bravo

Instituto 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 políti-



cos 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 régímenes 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.

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

Instituto de Investigación: Universidad Carlos III de Madrid.



Durante el segundo año del proyecto hemos obtenido diversos resultados en nuestro proyecto de investigación que se han plasmado en el avance sustancial y en algunos casos finalización de los cinco (5) documentos de trabajo que ya empezamos durante el primer año del proyecto. Asimismo, hemos empezado nuevos trabajos de investigación, tres (3) de ellos empíricos y uno (1) teórico, como se detalla en los siguientes epígrafes.

Como establecimos dentro de los objetivos del proyecto, hemos hecho avances en dos ramas diferenciadas: una teórica y otra empírica. Ambas se centran en analizar el papel de la regulación de los mercados de capitales, bancario y de bienes y cómo esta afecta las actividades de innovación de las empresas.

Los resultados en el ámbito de la investigación teórica se han plasmado en tres (3) documentos de trabajo por parte del investigador Sergio Vicente. El primer trabajo, "Costly information acquisition with credit scores" donde se estudia el impacto de la incorporación de modelos automatizados de gestión de riesgo en los tipos de empresas a los que prestan los bancos, ha sido presentado en varios congresos y seminarios a nivel nacional e internacional, y ha sido pulido hasta el punto de poder ser enviado. La revista objetivo para este trabajo es el Journal of Finance, la revista más prestigiosa a nivel internacional en el campo de las finanzas. El segundo trabajo, "Risk-taking and optimal joint regulation of capital and liquidity" (en coautoría con Demian Macedo), que evalúa cómo debería diseñarse de forma conjunta la regulación de capital y liquidez bancaria, también ha sido finalizado y presentado en varios congresos. Este trabajo está a punto de ser enviado en otra revista de prestigio internacional como es la Review of Financial studies. Y finalmente, el tercer trabajo teórico, "Default Penalties in Private Equity Partnerships" (en coautoría con Albert Banal-Estañol y Filippo Ippolito), en el que se estudia el papel de las cláusulas de rescisión en contratos de private equity, está en proceso de ser revisado para ser mandado próximamente en una revista también de prestigio internacional.

Por otra parte, el trabajo en la rama empírica de nuestro proyecto ha dado lugar a la casi finalización de los dos (2) documentos de trabajo que empezamos en el primer año del proyecto. Con respecto a los dos documentos de trabajo que comenzamos el año pasado,

el primero, "Firms' innovation strategy under the shadow of analyst coverage", de Anna Toldrà y Bing Guo (en coautoría con David Pérez-Castrillo), en el que se muestra que los analistas financieros tienen un efecto significativo sobre las decisiones de innovación por parte de las empresas, estamos en proceso de presentación del mismo en congresos tanto nacionales como internacionales de reconocido prestigio. Nuestro objetivo es finalizar este proyecto y mandarlo a una revista antes del mes de Julio 2017, para que sea considerado para publicación. Nuestra revista objetivo para este trabajo es el "Journal of Financial Economics", revista con alto prestigio internacional en el campo de las finanzas. El segundo artículo, "Balancing on a tight rope: can creativity and control coexist for the sake of innovation?", de Bing Guo (en coautoría con Evita Paraskevopoulou y Lluis Santamaría), en el que se estudia cómo los sistemas de control de gestión influyen tanto en la innovación de los productos como en la innovación de los procesos empresariales, ha sido ya presentado en varias conferencias y enviado para su posible publicación a la revista Management Accounting Research, que es una revista reconocida a nivel internacional en el área de contabilidad.

Los tres nuevos documentos de trabajo empezados correspondientes al área empírica, tienen por título "Soft information and bank lending" por Anna Toldrà y Sergio Vicente (en coautoría con Enrique Moral), "The bright side of venture debt" por Anna Toldrà, y "The bright side of accounting conservatism: evidence from the cost of capital and innovation outcomes" por Bing Guo (en coautoría con Beatriz García Osma). Estos dos documentos de trabajo están en fase preliminar, y se pretende avanzar en ellos de manera sustancial antes del final del proyecto.

4. Economía industrial y regulación

Estrategia de comercialización e internacionalización: estandarización vs adaptación

Investigadora Principal: Alicia Barroso Ludeña

Instituto de Investigación: Universidad Carlos III de Madrid.



El objetivo de nuestro proyecto de investigación era estudiar las estrategias de internalización más eficaces de las organizaciones. Es decir, si una organización planea entrar en un mercado extranjero ¿haría mejor estandarizando su estrategia de marca o adaptando su estrategia de marca al mercado local? Para ello, hemos estudiado el impacto de una marca global y estandarizada frente a una estrategia de posicionamiento de marca local y adaptada a la impulsividad del consumidor. Haciendo esto, hemos agregado un argumento psicológico, todavía inexplorado, a la variedad de razones para optar por una estrategia de posicionamiento de marca local en lugar de una marca global. En varios experimentos hemos mostrado que las marcas locales son más difíciles de resistir para los consumidores porque promueven la impulsividad del consumidor. Además, identificamos el proceso de distancia psicológica como la razón subyacente del efecto. Al poseer una proximidad importante a los estilos de vida, valores, preferencias y comportamientos de los consumidores, las marcas locales, en comparación con las globales, se perciben como más bajas en la distancia psicológica (es decir, se parecen más a las del consumidor) y, como tales, inducen a interpretaciones de bajo nivel. Estas interpretaciones de bajo nivel, a su vez, estimulan la compra por impulso, haciendo así que las marcas locales sean más difíciles de resistir para los consumidores.

Además, en otro estudio, se estudió el efecto de la adaptación en forma de variedad de producto. Nuestros hallazgos proporcionan evidencia sólida de que los consumidores muestran una mayor disposición a pagar por las marcas que ofrecen una mayor variedad de productos, debido a la mayor calidad percibida de estos productos. Un requisito para que estos efectos se produzcan es que los consumidores son sensibles a las diferencias entre los productos dentro de un surtido dado. Es decir, bajo condiciones de bajo nivel de interpretación.

Nuestra investigación es la primera que examina la distinción entre una estrategia de marca

Producción Científica

3

Artículos generados
en Revistas

2

Comunicaciones
en congresos nacionales

7

Comunicaciones
en congresos internacionales

local, adaptada y global, estandarizada en el contexto de la compra por impulso de los consumidores. Además de su relevancia académica, ofrecemos a los gerentes de marketing mecanismos concretos de marca para impactar, y beneficiarse de la impulsividad del consumidor.

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

Investigadora Principal: Carlota M. Lorenzo Romero

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



Con este proyecto, el equipo de investigación hemos analizado 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.

A lo largo de la duración del proyecto, ambos objetivos se están consiguiendo, obteniendo como resultados -consideramos que útiles tanto a académicos como profesionales del sector- un mayor conocimiento sobre esta nueva forma de interactuación con el consumidor, así como posibles líneas estratégicas de actuación que permitan alcanzar dichos objetivos.

Producción Científica

3

Artículos generados en Revistas

1

Comunicaciones en congresos nacionales

8

Comunicaciones en congresos internacionales

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

Instituto de Investigación: Universidad de Navarra. Pamplona.



El objetivo de este proyecto de investigación es entender cómo se crean 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. Durante este primer año de ejecución del proyecto, se ha avanzado en paralelo en estas dos vertientes, teórica y empírica, haciendo quizás más énfasis en la segunda de ellas.

Una primera cuestión que se ha explorado desde el punto de vista empírico es si las expectativas subjetivas de los padres sobre las futuras posibilidades de sus hijos afectan a sus subsiguientes decisiones de escolarización. Esta es la cuestión abordada en el artículo "Are Parental Perceived Returns to Schooling predicting Future Schooling Decisions? Evidence from Macedonia". En este trabajo se investigan los rendimientos esperados de los padres a la escolarización como determinantes de futuras decisiones escolares. Al observar las decisiones de escolarización dos años después de la recogida de información sobre los

Producción Científica

2

Artículos generados en Revistas

3

Comunicaciones en congresos internacionales

rendimientos percibidos, las expectativas subjetivas de los padres son predictores robustos de la probabilidad de que el niño sea inscrito en la escuela secundaria. Esta relación es claramente diferente cuando se analiza en niños y niñas.

El marco empírico empleado en este artículo se utiliza también en otro que se ha desarrollado en el periodo de referencia titulado "Intra-household resource control, subjective expectations and human capital investment", y elaborado igualmente por Alex Armand. Este trabajo estudia cómo influye en los hogares pobres la interacción entre la asignación dentro de los hogares de los recursos económicos y las creencias de los padres sobre los rendimientos de la inversión en capital humano. Para este propósito, se estudia un programa de transferencia condicional de dinero en la República de Macedonia, con el objetivo de mejorar la escolarización secundaria entre los niños de hogares pobres. Este estudio muestra que las transferencias dirigidas a las madres conducen a un aumento de la matriculación en la escuela secundaria sólo para los niños cuyos padres tienen expectativas suficientemente altas sobre el rendimiento.

Una segunda cuestión que se explora es cómo los padres aprenden sobre los beneficios que la escolarización tiene para sus hijos. Mientras que un número reducido de investigaciones han estudiado cómo en países en desarrollo las expectativas sobre los beneficios de la escolarización afectan a la decisión a la hora de matricular o no en la escuela a los hijos (Manski, 2004), existe en la literatura actual escasa evidencia sobre cómo cambian dichas expectativas.

Para cubrir este vacío en la literatura, este proyecto de investigación propone el estudio de cómo el empeoramiento de las condiciones del mercado laboral local (como por ejemplo el desempleo) se traduce en una menor asistencia y matriculación en la escuela. En primer lugar, la variación en los ingresos podría estar asociada con una menor matriculación ya que posiblemente los padres no puedan permitirse pagar las tasas de matriculación. En segundo lugar, el empeoramiento de las condiciones del mercado laboral puede estar relacionado con el cambio de las expectativas, que a su vez afectan a las decisiones. El estudio propone desentrañar estos mecanismos y probarlos empíricamente.

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

Instituto de Investigación: Universidad de Extremadura.



El principal objetivo de este proyecto de investigación es analizar el efecto que tienen las estrategias docentes que ponen en práctica los docentes en las aulas prácticas docentes sobre el rendimiento de los estudiantes españoles de educación secundaria. Para lograr este propósito se han explotado diferentes fuentes de información estadística. En primer lugar, se ha fusionado la información procedente de dos bases de datos internacionales elaboradas por

la OCDE, PISA 2012 y TALIS 2013, que ofrecen información sobre las competencias demostradas por los alumnos en diferentes áreas (matemáticas, lectura y ciencias), y las percepciones de los profesores acerca del entorno docente, respectivamente. Asimismo, se ha utilizado la información proporcionada por la Prueba General de Diagnóstico realizada en 2010 y, finalmente, se ha realizado un estudio empírico a partir de los recientes datos disponibles en PISA 2015, donde por primera vez se ha encuestado a los profesores para conocer cuáles son las actividades que realizan en las aulas.

Los resultados obtenidos en los diferentes estudios realizados, en los que se han empleado diferentes técnicas econométricas de inferencia causal como el método de variables instrumentales o el *propensity score matching*, ponen de manifiesto que el uso de métodos innovadores dirigidos a fomentar la participación de los estudiantes en debates o discusiones en grupos reducidos no parecen contribuir a la mejora de los conocimientos generales adquiridos por los estudiantes, aunque sí tienen una incidencia positiva en la estimulación de determinadas capacidades como la explicación de determinados fenómenos científicos o la interpretación de datos complejos.

6. Historia económica

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

Investigador Principal: Sergio Espuelas Barroso

Instituto de Investigación: Universidad de Barcelona.



Muchos dirigentes políticos en el s.XIX limitaron el derecho a voto sólo 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

Instituto 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. Este proyecto trata de mejorar nuestro conocimiento en este campo mediante la estimación de los niveles de desigualdad y de movilidad socio-económica inter-generacional en varias regiones de España entre las décadas de 1840 y 1870 y su comparación con los niveles de desigualdad en la actualidad. El proyecto posee un marcado carácter multidisciplinar, combinando elementos de historia, economía, sociología y demografía. La fuente analizada también posibilita el estudio de los flujos internos de migración en España, una importante contribución al carecer de estudios similares en una época tan temprana. Durante el periodo analizado, España vivió enormes transformaciones sociales y económicas acompañadas por la creación de importantes infraestructuras como el telégrafo y el ferrocarril. Los resultados iniciales sugieren que existe una enorme persistencia en la desigualdad regional, y que las regiones que son más desiguales -o más igualitarias- hoy en día lo eran ya a mediados del siglo XIX. Del mismo modo, siguiendo la idea de la curva del Gran Gatsby, las regiones con menor desigualdad son también aquellas en las que la movilidad socio-económica inter-generacional es mayor. Este hecho supone que las regiones más igualitarias tienden a serlo cada vez más, mientras que las más desiguales tienden a incrementar o al menos a mantener altos niveles de inequidad. Factores como el ferrocarril posibilitaron la movilidad del factor trabajo, permitiendo a miles de emigrantes mejorar sus condiciones con respecto a las de aquellos que decidieron quedarse en sus regiones de origen. De este modo, observamos que el grupo que presenta una movilidad socio-económica inter-generacional más alta son los emigrantes de larga distancia, que aumentan considerablemente con la creación y el desarrollo del ferrocarril.

Producción Científica

1

Comunicaciones
en congresos nacionales

2

Comunicaciones
en congresos internacionales

Producción Científica

1

Comunicaciones
en congresos nacionales

2

Comunicaciones
en congresos internacionales

XV CONCURSO NACIONAL

De 28 de octubre de 2016 a 28 de octubre de 2018



1. Economía internacional

¿En qué medida la heterogeneidad en las estrategias empresariales se debe a los aspectos institucionales de un país?

Investigadora Principal: Caterina Moschieri
Instituto de Investigación: IE Business School. Madrid.



Este proyecto de investigación se sitúa en la intersección entre el ámbito de los negocios internacionales y el de la estrategia empresarial. Un elemento clave de la gestión estratégica es la capacidad de evaluar el entorno de la empresa y de responder ante éste. Los entornos de las organizaciones se encuentran en constante cambio y los gerentes necesitan notar dichos cambios, decidir cómo reaccionar a ellos y modificar su estrategia. La investigación existente acerca de las características del entorno y del impacto de los cambios en éste sobre la estrategia y el rendimiento empresariales se ha centrado principalmente en el entorno macroeconómico. Sin embargo, otros factores del entorno, especialmente aquellos relacionados con el contexto institucional, pueden moldear las decisiones estratégicas de las empresas, incluidas las fusiones y adquisiciones (M&A), cesiones (spin-off), el crecimiento, y las decisiones de localización.

Estrategias internacionales de colaboración y offshoring de I+D: desarrollo e implicaciones para la competitividad empresarial

Investigadora Principal: Alicia Rodríguez Márquez
Centro de Investigación: Universidad Carlos III de Madrid.

El panorama económico internacional actual, con mercados cada vez más globales y altamente competitivos, exige a las empresas tener capacidad para innovar y desenvolverse en



los mercados internacionales para vender sus productos y adquirir inputs en las mejores condiciones. En este contexto, el objetivo general de este proyecto es analizar el modo en que las estrategias de colaboración tecnológica internacional y de offshoring de I+D afectan a la competitividad empresarial (aproximada mediante dos dimensiones: la innovación y la internacionalización).

Desigualdad, innovación y derechos de propiedad intelectual

Investigador Principal: Raúl Santaesulalia Llopis

Centro de Investigación: Fundación MOVE. Universidad Autónoma de Barcelona.



El aumento de la desigualdad es un fenómeno global que se observa, particularmente en Europa y Estados Unidos (EE. UU.), desde la década de los setenta. Este crecimiento en la desigualdad no es solo evidente a nivel microeconómico (Piketty, 2014), sino también a nivel macroeconómico con una caída agregada de la proporción de las rentas totales (o Producto Interior Bruto, PIB) recibida por los trabajadores (Elsby *et al.*, 2013; Karabarbounis y Neiman, 2014; Koh *et al.*, 2016). Además, el aumento de la desigualdad no se restringe a las rentas, sino que también se manifiesta en la riqueza en el ámbito individual (Quadrini y Ríos-Rull, 2015) y a nivel macroeconómico en el aumento del ratio entre el capital agregado y la renta (Piketty y Zucman, 2014). ¿Cuáles son las consecuencias económico-sociales de este fenómeno? Sin una clara identificación de las causas y los determinantes de la desigualdad, cualquier discusión sobre sus consecuencias, su futura evolución, y sobre los posibles efectos de políticas redistributivas diseñadas para contrarrestarla producirán resultados poco fiables.

El impacto de los inversores no-residentes en la deuda soberana

Investigador Principal: Pedro Serrano Jiménez

Centro de Investigación: Universidad Carlos III de Madrid.



El desarrollo del regadío tuvo un papel clave en la modernización del sector agrario español, permitiendo superar la aridez en muchas regiones del país, pero generando a su vez divergencias regionales significativas entre las áreas con mayores dotaciones naturales de agua y aquellas con una elevada productividad agraria. En este contexto, el objetivo del proyecto consiste en analizar y evaluar los factores que han incidido en la rentabilidad del uso de agua del sector agrario español, así como en sus consecuencias reflejadas en incrementos de la producción y productividad agraria en el largo plazo, especialmente en la segunda mitad del siglo XX.

2. Economía pública

La Geografía de la diversidad etnolingüística y la provisión de bienes públicos

Investigador Principal: Joseph Flavian Gomes

Instituto de Investigación: Universidad de Navarra. Pamplona.



El objetivo del proyecto es ayudar a entender el papel que juega la diversidad étnica en la provisión de bienes públicos, y proporcionar a los responsables políticos información relevante sobre qué regiones geográficas y qué grupos étnicos necesitan una intervención política más directa y centrada. En particular, desde el punto de vista del diseño de políticas, el trabajo podrá identificar a nivel local las regiones más vulnerables, que son propensas a sufrir problemas de salud y de educación debido a la peor provisión de bienes públicos.

La Geografía de la diversidad etnolingüística y la provisión de bienes públicos

Investigadora Principal: Judit Vall Castelló

Instituto de Investigación: Universidad Pompeu Fabra. Barcelona.



El objetivo general de este proyecto es identificar políticas que ayuden a las autoridades responsables de la lucha contra el consumo de drogas a minimizar el número de adolescentes que consumen alcohol y cannabis. El contexto actual que se está viviendo en los países desarrollados, con una fuerte incidencia de la crisis económica ha generado un aumento casi generalizado del consumo de alcohol. Conocer de manera más clara y exacta cómo afecta al consumo de drogas la edad legal mínima para el consumo de alcohol de un grupo específico de población (los adolescentes) puede abrir nuevas posibilidades, no solo para mejorar la salud individual de los adolescentes, sino también para reducir el gasto público del país.



3. Economía laboral

Permisos por nacimiento y desigualdad de género

Investigadora Principal: Lídia Farré Olalla

Instituto de Investigación: Universidad de Barcelona. Fundación MOVE.



Los permisos por nacimiento fueron diseñados originalmente para proteger la salud de la madre y del recién nacido y para facilitar la conciliación entre la vida familiar y profesional. Desde el punto de vista profesional, estos permisos buscan preservar el puesto de trabajo de la madre durante un período de tiempo determinado. Sin embargo, sus efectos sobre las oportunidades laborales de las mujeres son complejos. El proyecto trata de analizar desde un punto de vista tanto teórico como práctico las consecuencias socio-económicas de las diferentes reformas que han sufrido los permisos por nacimiento en España durante las últimas décadas.

Movilidad en Europa: migraciones interna e internacional, cambios de política e innovación

Investigador Principal: Joan Monras Oliu

Instituto de Investigación: Centro de Estudios Monetarios y Financieros. Madrid.

El objetivo principal de este proyecto es responder a la pregunta de hasta qué punto los



mercados laborales en Europa están conectados e integrados a través de las migraciones, y cuán importante son las migraciones para el buen funcionamiento de la economía. Contrariamente a lo que sucede en Estados Unidos, los flujos migratorios en Europa son más bajos, y difieren mucho según se refieran a migraciones entre ciudades o regiones dentro de un país, o de distintos países. Es muy probable que este aspecto tenga importantes consecuencias para la persistencia de los shocks locales y para la difusión del riesgo entre regiones.

La sostenibilidad de las pensiones desde una perspectiva demográfica: el aumento de la actividad laboral femenina y la mejora de la relación contribuyentes / pensionistas

Investigadora Principal: Elisenda Rentería Pérez

Instituto de Investigación: Universidad Autónoma de Barcelona.



Este estudio pretende investigar la relación entre la baja participación laboral de la mujer y la sostenibilidad del sistema de pensiones. En concreto, se quiere estudiar bajo qué escenarios el equilibrio entre contribuyentes y receptores de pensiones de jubilación se pone en riesgo, y qué efecto tiene la mayor o menor participación femenina. El estudio contribuye al conocimiento sobre la sostenibilidad de las pensiones en la medida que (1) pone el acento en las dinámicas del mercado de trabajo, superando argumentos basados únicamente en el envejecimiento demográfico, y (2) apunta a la baja participación laboral femenina como un elemento clave del debate, aportando nuevas ideas acerca de la discriminación laboral de la mujer en España.



4. Economía industrial y regulación

Problemas de competencia de la inversión institucional

Investigador Principal: Albert Banal Estañol

Instituto de Investigación: Universidad Pompeu Fabra. Barcelona.



El objetivo de este proyecto es analizar el impacto que tiene sobre la competencia entre empresas de un mismo sector, la significativa presencia de inversores institucionales entre sus grandes accionistas. Las empresas que son dominantes en sus industrias han recibido mucha atención por parte de las autoridades de la competencia, tanto en España y en Europa como en Estados Unidos. Los inversores institucionales, por el contrario, no suelen estar en su foco de atención. Sin embargo, a menudo, son los principales propietarios de muchas de las principales compañías del mundo. Por sí sola, cada una de tales participaciones

quizás no genera riesgo de competencia, pero la suma de ellas puede ser motivo de preocupación. Muchos competidores directos son parcialmente propiedad de un mismo inversor, creando así vínculos indirectos entre empresas competidoras. Las densas redes entre competidores que se forman a través de estos vínculos de propiedad en realidad pueden ser más contrarias a la competencia incluso que una fusión entre empresas.



5. Economía de la educación

Evaluación de la eficiencia en la producción educativa a partir de diseños muestrales

Investigador Principal: Juan Aparicio Baeza

Instituto de Investigación: Universidad Miguel Hernández de Elche. Alicante.



Este proyecto permitirá conocer, por primera vez, la eficiencia educativa de cada una de las CCAA de España. Esta evidencia empírica, oportuna y robusta es sumamente relevante para el diseño de las políticas educativas en España, donde las competencias están descentralizadas y existen notables divergencias regionales. Promover una mejora de los resultados académicos a través de un mayor aprovechamiento de los recursos educativos ya invertidos en el sistema resulta clave. Ello requiere conocer las ineficiencias de cada región e identificar los factores potenciales que podrían explicar las importantes diferencias regionales, de modo que sea posible diseñar políticas públicas que se ajusten a cada contexto.

6. Historia económica

El papel del regadío en el desarrollo agrario español: evolución y factores explicativos de las diferencias regionales en el largo plazo

Investigadora Principal: Ana Serrano González

Instituto de Investigación: Universidad de Zaragoza.



El desarrollo del regadío tuvo un papel clave en la modernización del sector agrario español, permitiendo superar la aridez en muchas regiones del país, pero generando a su vez divergencias regionales significativas entre las áreas con mayores dotaciones naturales de agua y aquellas con una elevada productividad agraria. En este contexto, el objetivo del proyecto consiste en analizar y evaluar los factores que han incidido en la rentabilidad del uso de agua del sector agrario español, así como en sus consecuencias reflejadas en incrementos de la producción y productividad agraria en el largo plazo, especialmente en la segunda mitad del siglo XX.

Depósito legal
M-15279-2017

Diseño y maquetación
Omnívoros. Brand Design
& Business Communication

Fotógrafos
Alejandro Amador
Antonio Marcos

Calle Vitruvio, 5
28006 Madrid
España

www.fundacionareces.es
www.fundacionareces.tv

