



Memoria
Científica

INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA VIDA Y DE LA MATERIA

82 Introducción

84 XIX Concurso Nacional

1. Enfermedades raras
2. Medicina de precisión y cáncer
3. Esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y esclerosis múltiple (EM). Etiología molecular y nuevos tratamientos
4. Sepsis: alerta precoz, prevención y tratamiento
5. Diálogo intercelular e interactoma: implicaciones patológicas
6. Seguridad alimentaria y biotecnología
7. Energía renovable: materiales y procesos
8. Grafeno, átomos, clusters y nanopartículas metálicas. Fundamentos y aplicaciones
9. Materiales superconductores de alta temperatura

110 XX Concurso Nacional

1. Enfermedades raras
2. Terapia personalizada, inmunoterapia y cáncer
3. Infección: alerta precoz, prevención y tratamiento

4. Envejecimiento y enfermedades neurodegenerativas
5. Diálogo intercelular e interactoma: implicaciones patológicas
6. Seguridad alimentaria y biotecnología
7. Cambio climático y energías renovables
8. Nuevos materiales: fundamentos y aplicaciones

125 XXI Concurso Nacional

1. Enfermedades raras
2. Terapia personalizada, inmunoterapia y cáncer
3. Infección: alerta precoz, prevención y tratamiento
4. Envejecimiento y enfermedades neurodegenerativas
5. Diálogo intercelular e interactoma: implicaciones patológicas
6. Seguridad alimentaria y biotecnología
7. Cambio climático y energías renovables
8. Nuevos materiales: fundamentos y aplicaciones

INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS SOCIALES

138 Introducción

143 XVIII Concurso Nacional

1. Economía internacional
2. Economía pública
3. Economía laboral
4. Distribución comercial
5. Economía y Derecho
6. Historia económica

151 XIX Concurso Nacional

1. Análisis económico
2. Análisis económico / Distribución comercial

3. Economía aplicada
4. Historia económica

157 XX Concurso Nacional

1. Análisis económico
2. Distribución comercial
3. Economía aplicada
4. Historia económica

162 XXI Concurso Nacional

1. Análisis económico
2. Economía aplicada

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 prioritaria 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 tres últimas convocatorias (XIX, XX y XXI) 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 la mayoría de los casos, carecen de tratamiento. Los proyectos presentados en esta sección abarcan desde el estudio de la etiología molecular de estas enfermedades hasta el diseño de nuevos tratamientos. Es necesario destacar que la Fundación Ramón Areces tiene un especial interés en el estudio de este tipo de enfermedades, dado el dolor humano que representa el padecimiento de cualquiera de estas dolencias.

Asimismo, las enfermedades frecuentes, sobre todo aquellas de alto 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 temas, tales como la “Medicina de precisión y cáncer” y “Terapia personalizada, inmunoterapia y cáncer”, dado que están desarrollándose nuevos métodos para vencer esta enfermedad de forma personalizada mediante inhibidores metabólicos específicos o inmunoterapia *ad hoc*. Las enfermedades neurodegenerativas se han abordado en el tema de “Envejecimiento y enfermedades neurodegenerativas”, así como en un tema especialmente dedicado a las esclerosis bajo el título: “Esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y Esclerosis múltiple (EM). Etiología molecular y nuevos tratamientos”. De hecho, estos dos tipos de esclerosis, aunque con etiologías moleculares muy diferentes, comparten entre sí un proceso neurodegenerativo que conduce a resultados deletéreos de carácter muy grave. En las tres últimas convocatorias (XIX, XX y XXI) también se ha incluido el tema “Infección: alerta precoz,

prevención y tratamiento”, el cual aborda las enfermedades infecciosas más graves y que, por desgracia, ha tenido una presencia muy destacada en los últimos años por la pandemia causada por la Covid-19.

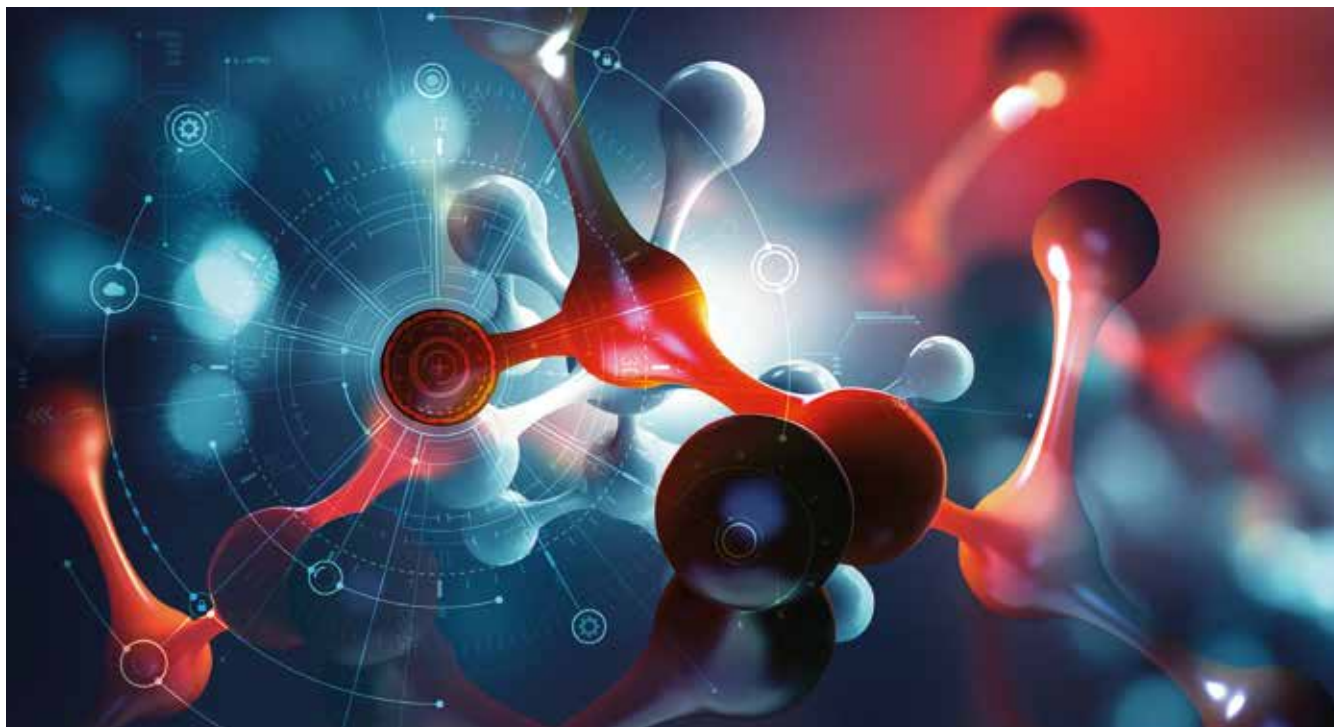
La investigación básica de carácter traslacional está representada en los mencionados concursos bajo el epígrafe: “Diálogo intercelular e interactoma: implicaciones patológicas”. El concepto de interactoma, engloba todos aquellos mecanismos de interacción que regulan el comportamiento de nuestras células, lo que permite una visión holística 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 consumir alimentos preelaborados. Por esta razón, la Fundación Ramón Areces ha propuesto en los últimos cinco concursos de Ayudas, el tema “Seguridad alimentaria y biotecnología”. De hecho, 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, aparecen con frecuencia brotes inesperados de toxicidad alimentaria que alarman a la sociedad y provocan graves problemas económicos. Este tema es especialmente relevante en España, ya 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 posibles problemas alimentarios, así como la búsqueda de una solución inmediata.

Por último, en los temas dedicados a las ciencias de la materia destacan aquellos directamente relacionados con el desarrollo sostenible, tales como los dedicados a las energías renovables y su destacado papel en la lucha contra el cambio climático antropogénico (“Cambio climático y energías renovables”), así como el desarrollo de nuevos materiales que mejoren los procesos industriales, disminuyendo la contaminación y la emisión de dióxido de carbono a la atmósfera (“Nuevos materiales. Fundamentos y aplicaciones”).





1. ENFERMEDADES RARAS

REGULACIÓN DEL METABOLISMO LIPÍDICO POR LA VÍA NEURONA-HÍGADO EN LA ENFERMEDAD DE BATTEN

Investigador principal: Juan Pedro Bolaños Hernández

Centro de investigación: Instituto de Biología Funcional y Genómica. Universidad de Salamanca

Las lipofuscinosis ceroides neuronales (NCL), conocidas como enfermedad de Batten, son las más comunes de las enfermedades neurodegenerativas raras en niños. Se han identificado defectos en 13 genes diferentes, que codifican para proteínas con diferente localización celular. Pese a la heterogeneidad genética, todas las variantes coinciden en la misma sintomatología: acumulación de ceroides y lipofuscina en los lisosomas, profunda neurodegeneración y gliosis severa. En los países mediterráneos la variedad más común es la causada por una mutación en el gen MFSD8. Este codifica la proteína Cln7, de localización lisosomal y función desconocida. Los lisosomas son los orgánulos celulares más importantes en la percepción de nutrientes y el control metabólico. Además, son los únicos orgánulos capaces de hidrolizar triglicéridos, que serán usados por la mitocondria para producir energía. La maquinaria autofágica es la encargada de proporcionar triglicéridos a los lisosomas

Producción Científica

- 18 Artículos generados en revistas
- 2 Comunicaciones en congresos nacionales
- 21 Comunicaciones en congresos internacionales

en un proceso conocido como lipofagia. Aunque defectos en autofagia han sido relacionados con la enfermedad de Batten, el papel de CLN7 en la lipofagia se desconoce. En este proyecto propusimos que una lipofagia defectuosa es la causa de la muerte neuronal característica de la enfermedad de Batten. Para ello, hemos estudiado (1) si la lipofagia está afectada en ratones deficientes para Cln7 (Cln7-KO), (2) si la pérdida de Cln7 en el cerebro altera la lipofagia en el hígado, (3) y si los defectos en la lipofagia hepática se rescatan desacoplando el hígado del cerebro. Los resultados obtenidos demuestran que la deficiencia de Cln7 en el cerebro, concretamente en el hipotálamo medio basal (MBH), altera severamente el flujo autofágico en este tejido, afectando el metabolismo lipídico periférico. Es más, la alteración del MBH daña la lipofagia hepática y la del tejido adiposo marrón, lo que causa acumulación de grasa en estos órganos y alteraciones en la respuesta termogénica. Estos resultados fuertemente sugieren la existencia de una conexión entre el cerebro y los tejidos periféricos que está dañada en la enfermedad de Batten y abre nuevos horizontes en la búsqueda de estrategias frente a este tipo de devastadoras enfermedades.

TERAPIA GÉNICA PARA CORREGIR LA ACIDURIA GLUTÁRICA TIPO I EN RATONES GCDH -/-

Investigadora principal: Cristina Fillat Fonts

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

Este proyecto propone explorar el potencial de una estrategia de terapia génica para la aciduria glutárica tipo I. La deficiencia en GCDH conlleva lesiones cerebrales, fundamentalmente localizadas en el núcleo estriado como resultado de una crisis encefalopática, ante una situación de estrés catabólico inducida por episodios febriles, vacunas o pequeñas intervenciones quirúrgicas. En el presente proyecto, hemos inducido condiciones de estrés metabólico en ratones *Gcdh* -/- a través de la exposición de los animales a una dieta con alto contenido en lisina (HLD). Las células GCDH no pueden metabolizar adecuadamente la lisina y como consecuencia se produce un elevado acúmulo de los metabolitos glutaril-carnitina, ácido glutárico y 3-hidroxi-glutárico, los cuales son neurotóxicos. La exposición de ratones *Gcdh* -/- a esta dieta además de inducir el acúmulo de metabolitos en diferentes tejidos, comprometió la viabilidad del 60% de los animales.

Estudiamos los efectos de la terapia en animales mantenidos en una dieta estándar o con alto contenido en lisina. Con ambas estrategias observamos la expresión de GCDH en el núcleo estriado del cerebro que se mantenía al menos hasta los 6 meses de edad. La administración mostró un efecto protector que frenaba la inducción de los tres metabolitos en el núcleo estriado como consecuencia de la HLD. El análisis histológico reveló que las lesiones estriatales que se manifestaban inducidas por HLD en forma de grandes vacuolas que crecían en número y tamaño tras la exposición prolongada, no se formaban tras el tratamiento. Además, todos los animales tratados sobrevivieron a la dieta. Estos resultados demuestran que la terapia propuesta con terapia génica conlleva beneficios terapéuticos.

MEDICINA DE SISTEMAS APLICADA A LA IDENTIFICACIÓN DE NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS EN ENFERMEDADES RARAS DE BASE GENÉTICA

Investigador principal: Juan Antonio García Ranea

Centro de investigación: CIBERER. Universidad de Málaga

Las enfermedades raras (EERRs) están causadas por una amplia variedad de mutaciones y, por lo general, presentan perfiles sintomáticos complejos que dificultan su identificación por el facultativo no experto. La baja frecuencia en la población que caracteriza a estas

Producción Científica

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

enfermedades dificulta sobremanera los estudios comparativos y estadísticos entre pacientes, lo que afecta negativamente a su correcto diagnóstico, así como a su eventual tratamiento mediante la realización de ensayos clínicos convencionales.

Este proyecto tiene como objetivo mejorar nuestra comprensión de múltiples enfermedades raras a través de un enfoque de colaboración multidisciplinar que involucra a grupos con diferentes áreas de especialización en bioinformática e investigación clínica. A medida que comenzamos a comprender mejor estas patologías a nivel genético y molecular, se arroja luz sobre formas novedosas de intervenir terapéuticamente en estas enfermedades. Para lograr estos objetivos, este proyecto desarrolla varios enfoques computacionales, incluido el modelado y el uso de redes biomédicas para identificar genes relacionados con la enfermedad y sus síntomas, los sistemas genéticos subyacentes afectados, y para encontrar nuevas dianas y vías terapéuticas.

Hemos desarrollado un flujo de trabajo de bioinformática para analizar datos transcriptómicos, centrándonos en los cambios de expresión génica asociados con los sistemas funcionales de enfermedades raras de Lafora y PMM2-CDG (Jabato et al., 2021). También hemos avanzado en el desarrollo de un flujo de trabajo para el análisis transcriptómico de miARN, que es capaz de predecir, en base a un análisis de correlación, aquellos genes cuya expresión diferencial está regulada por miARN. También hemos implementado un flujo de trabajo basado en redes tripartitas de mutaciones-fenotipos-pacientes que nos ha permitido vincular fenotipos con genes y sistemas funcionales en pacientes y predecir grupos comórbidos de fenotipos patológicos, así como identificar y validar cohortes de pacientes (Díaz-Santiago et al., 2020; Jabato et al., 2020; Díaz-Santiago et al., 2021; Rojano et al., 2021; Ranea et al., 2022; Pazos et al., 2022). Parte de los resultados obtenidos de los análisis bioinformáticos están siendo contrastados con los datos clínicos preexistentes, y comenzando a ser validados experimentalmente, con la obtención de algunos resultados preliminares muy prometedores.

TECNOLOGÍAS AVANZADAS DE EDICIÓN GENÉTICA PARA RESTABLECER LAMA2 EN Distrofia Muscular por Déficit de Merosina Tipo 1ª

Investigador principal: Marc Güell Cargol

Centro de investigación: Universidad Pompeu Fabra. Barcelona

Este proyecto está desarrollando una estrategia terapéutica destinada a tratar la distrofia muscular congénita tipo 1A (MDC1A), una enfermedad de aparición temprana y potencialmente mortal. Está causada por mutaciones en la proteína laminina alfa-2 (LAMA2) que superan el límite de tamaño de los vectores adenoasociados (AAVs), por lo que es necesario desarrollar terapias alternativas. Además, a pesar del importante progreso en los últimos años, la corrección de mutaciones in situ todavía se enfrenta a importantes retos de seguridad y eficacia, especialmente en esta enfermedad en la que las mutaciones son aleatorias y no están bien caracterizadas. Los métodos de reparación por homología (HDR), que suelen utilizarse para la edición de alelos pequeños, siguen siendo notablemente ineficaces para la mayoría de los tejidos primarios o para grandes ediciones.

Producción Científica

- 11** Artículos generados en revistas
- 2** Comunicaciones en congresos nacionales
- 2** Comunicaciones en congresos internacionales

Producción Científica

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

MECANISMOS MOLECULARES DE LA HOLOPROSENCEFALIA ASOCIADA A ZIC₂

Investigadora principal: Eloísa Herrera González de Molina

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

Las mutaciones en el gen ZIC₂ provocan holoprosencefalia tipo 5 (HPE5) y otros trastornos del neurodesarrollo. Sin embargo, los mecanismos que traducen estas mutaciones en patologías siguen sin estar claros. A lo largo de este último año, hemos realizado experimentos funcionales en vivo, que nos han permitido demostrar que ZIC₂ es esencial para la delaminación de las células de la cresta neural durante la neurulación. Además, mediante análisis transcriptómicos y funcionales hemos observado que ZIC₂ orquesta cascadas de señalización clave del llamado proceso de transición epitelio-mesénquima (EMT).

De acuerdo con el papel de ZIC₂ en EMT hemos observado que durante la gastrulación este factor de transcripción comienza a detectarse en las células de epiblasto y está altamente expresado en la línea primitiva para progresivamente apagar su expresión en las células mesendodérmicas. ZIC₂ se une a un número significativo de elementos reguladores (enhancers) en el genoma durante la gastrulación y esta unión en *enhancers* se reduce gradualmente a medida que las células se diferencian. Algunos de los sitios que ocupa ZIC₂ en estadios tempranos están asociados a genes que mantienen pluripotencia tales como *Sox2*, *Oct4* o *Nanog* así como a genes de la vía de *Nodal*. Por último, hemos visto que ZIC₂ previene la translocación de βcatenina al núcleo en células expuestas a Wnt, promoviendo la acumulación de βcatenina en el citoplasma y cambia la vía de Wnt canónica a no canónica. Estos resultados revelan el papel específico de ZIC₂ en el desarrollo temprano y señalan que este TF desencadena la formación de la línea primitiva durante la gastrulación siendo probablemente este el origen de la HPE5.

NUEVAS PISTAS SOBRE EL SÍNDROME DE AICARDI-GOUTIÈRES, UNA CONEXIÓN ORIGINAL CON LA REPARACIÓN DEL ADN

Investigador principal: Pablo Huertas Sánchez

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

El síndrome de Aicardi-Goutières (AGS) es una enfermedad rara hereditaria severa, caracterizada por una neurodegeneración progresiva que compromete la supervivencia de los pacientes. Se trata de una enfermedad autosómica monogénica, aunque de origen heterogéneo. Son 9 los genes que actualmente se conocen cuyas mutaciones se asocian a esta enfermedad. A nivel molecular, AGS se cree que se produce por una respuesta autoinmune, mediada por un aumento del interferón, hacia estructuras aberrantes de ácidos nucleicos que tienden a acumularse en los pacientes portadores de las mutaciones. Con antelación al inicio de este proyecto, datos publicados y propios sin publicar relacionaban algunos genes de AGS con la reparación de roturas cromosómicas. Por tanto, propusimos estudiar la conexión entre las mutaciones causales de AGS con este proceso y la relación con la activación de la vía del interferón. No solo hemos podido demostrar que todas las mutaciones que causan esta enfermedad también provocan defectos de reparación del ADN, sino que hemos podido afinar más y proponer que estos se deben a una incorrecta eliminación de híbridos de ADN:ARN. Además, hemos podido observar que diversos tratamientos que se habían propuesto para reducir los niveles de interferón en pacientes mejoran la capacidad de estas células mutantes para reparar el ADN, lo que nos indica que son los defectos en la vía del interferón los que bloquean la reparación y no al revés.

Producción Científica

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

Producción Científica

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

Además, hemos realizado la aproximación inversa y hemos encontrado fármacos que mejoran la capacidad de reparar el ADN de las células derivadas de pacientes. De entre ellos, al menos uno es capaz de reducir los niveles de activación del interferón, por lo que presenta potencial paliativo para los enfermos de AGS. Esto abre una nueva alternativa en la búsqueda de fármacos para utilizar en esta terrible enfermedad.

NUEVAS ESTRATEGIAS INMUNOTERAPÉUTICAS FRENTE A LA LLA-T, UNA ENFERMEDAD RARA PEDIÁTRICA

Investigadora principal: María Luisa Toribio García

Centro de investigación: Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa”, CSIC-UAM. Madrid

La leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T) es una enfermedad hematológica rara y agresiva que surge durante el desarrollo de los linfocitos T y representa el 10%-15% de las LLAs pediátricas. La LLA-T presenta altas tasas de recaída con opciones terapéuticas ineficaces, siendo urgente desarrollar nuevas estrategias terapéuticas más efectivas. Las células T que expresan receptores quiméricos de antígeno (células CAR-T) frente a moléculas específicas del tumor, ha revolucionado el tratamiento de la LLA-B. Sin embargo, esta tecnología supone un reto frente a la LLA-T, debido a que las células T normales y las tumorales comparten las moléculas de superficie. Este proyecto propone superar estas limitaciones mediante el diseño de células CAR-T dirigidas a una molécula expresada específicamente en la LLA-T, pero ausente en las células T normales. Nuestra hipótesis es que el pre-TCR, un complejo molecular expresado en las células T inmaduras durante su desarrollo, es una diana LLA-T óptima para la terapia CAR-T.

El proyecto plantea los siguientes objetivos: 1. Definición de la relevancia funcional del pre-TCR como biomarcador de LLA-T. 2. Desarrollar células CAR-T anti-pre-TCR y validar su función *in vitro*. 3. Validación preclínica *in vivo* de la inmunoterapia de células CAR-T anti-pre-TCR contra LLA-T.

Los resultados obtenidos son: 1. Demostramos que el pre-TCR es un biomarcador de células iniciadoras de leukemia LLA-T, esencial para la generación, el mantenimiento y la progresión leucémica, por lo que el pre-TCR es una diana terapéutica óptima para la LLA-T. 2. Generamos células CAR-T humanas pre-TCR-específicas, de segunda-generación (4-1BB, CD3 ζ), y las validamos funcionalmente frente a LLA-T pre-TCR+ *in vitro*. 3. Demostramos que la administración *in vivo* de células CAR-T pre-TCR-específicas impide la progresión de LLA-T, aumentando la supervivencia en modelos preclínicos, confirmando la eficacia de esta nueva inmunoterapia para mejorar el pronóstico de la LLA-T.

ESTRATEGIA TERAPÉUTICA CONTRA LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON MEDIANTE LA ACTIVACIÓN SINÉRGICA DE AMPK

Investigador principal: Rafael Vázquez Manrique

Centro de investigación: Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia

Este proyecto es la progresión lógica de dos proyectos relacionados entre sí, que se han desarrollado en nuestro grupo recientemente. El proyecto financiado por la Comisión Europea, *Mechanisms of cell dysfunction by aggregation dynamics of polyQcontaining proteins* (Ref: PCIG11-GA-2012-322034) y un proyecto de financiación privada, concedido por la Fundació Marató de la TV3, *Estudios preclínicos de nuevos activadores de AMPK en modelos animales de enfermedades neurodegenerativas* (Ref: 559). El análisis de los datos obtenidos en estos proyectos, nos permitió establecer la hipótesis de que la activación de AMPK, mediante combinaciones de compuestos, podría ser una potencial estra-

Producción Científica

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

Producción Científica

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

tegia terapéutica en la enfermedad de Huntington (EH), y quizás en otras enfermedades neurodegenerativas.

El objetivo del proyecto es realizar ensayos preclínicos, en modelos murinos de la (EH), mediante la activación sinérgica de AMPK, empleando combinaciones de compuestos moduladores de la actividad de esta enzima, para reducir la toxicidad inducida por la huntingtina mutante.

Resultados: 1. Hemos demostrado que la activación de AMPK en gusanos *Caenorhabditis elegans*, usando bajas dosis de metformina y salicilato juntos, da como resultado la activación de la autofagia. 2. La activación de la autofagia tiene como consecuencia la reducción de agregados de poliglutaminas (poliQs), que se expresan tanto en células musculares, como en neuronas, y que estos tejidos recuperan funcionalidad, en *C. elegans*. 3. Una combinación de ambos compuestos es capaz de rescatar fenotipos inducidos por la α -sinucleína, en *C. elegans*, lo cual podría tener relevancia para las enfermedades de Huntington y de Parkinson. 4. Un fármaco de síntesis desarrollado por la Dra. Castro, el indol IND1316, es capaz de reducir fenotipos asociados a la enfermedad de Huntington en gusanos nematodos *C. elegans* que expresan poliQs tóxicas, y en ratones modelo de la EH. 5. Extractos de la planta *Bacopa monnieri*, son capaces de reducir la toxicidad por poliQs, en gusanos nematodos *C. elegans*, lo cual podría ser la base para futuros tratamientos de la EH, si se demuestra que funcionan en mamíferos. 6. Gracias a una colaboración con el Dr. Antonio Sánchez, de la Universidad Politécnica de Valencia, se ha desarrollado un robot capaz de evaluar fenotipos inducidos por RNA que contiene expansiones tóxicas de tripletes CAG, como ocurre en los pacientes de la EH. Este equipo nos servirá en el futuro para realizar experimentos de forma automatizada, y ahorrar tiempo y dinero en nuestras investigaciones. 7. En otra colaboración con la Dra. Gisela Nogales del Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol, hemos demostrado que la traducción RAN, podría no tener implicación en la distrofia miotónica de tipo I. 8. Hemos realizado una revisión bibliográfica que recapitula la importancia del estrés oxidativo en la EH, y posibles estrategias terapéuticas, tales como la activación sinérgica de AMPK, mediante sustancias de uso frecuente, como la metformina y el salicilato. 9. Hemos realizado estudios de lipídica en grasas de ratones modelo de la EH (zQ175), y controles sanos, tratados y sin tratar con combinaciones de metformina y aspirina. Hemos observado que hay diferencias tangibles entre unos y otros modelos. 10. En colaboración con Bionos Biotech (una empresa biotecnológica *spin-off* del IIS-La Fe) hemos caracterizado un compuesto cuya patente tiene en explotación esta empresa, el 4QMn, en modelos *in vitro* e *in vivo* de la EH. Este compuesto activa la autofagia y el proteasoma, y alivia muchos de los síntomas de la EH en estos modelos.

MECANISMOS MOLECULARES EN EL DESARROLLO DE ESCOLIOSIS EN DISTROFIAS MUSCULARES DE CINTURA (LIMB-GIRDLE MUSCULAR DYSTROPHY)

Investigador principal: Juan Viña Ribes

Centro de investigación: Universidad de Valencia

Las distrofias musculares de cintura (LGMD) son un grupo heterogéneo de trastornos genéticos que afectan al músculo esquelético, caracterizándose por debilidad progresiva y atrofia de los músculos de la cintura pélvica y escapular. Sus características clínicas e histopatológicas frecuentemente son comunes a otras distrofias neuromusculares. Nuestro objetivo era identificar, mediante un método no invasivo, una firma molecular que incluyera parámetros bioquímicos y epigenéticos con un posible valor clínico.

En primer lugar, se secuenció el exoma de pacientes LGMD, encontrándose mutaciones en los genes *TTN*, *TNPO3*, *CAPN3* o *SGCA* que explicarían la aparición de la enfermedad. Por otro lado, a partir del suero se realizó una secuenciación del miRNoma para identificar

Producción Científica

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

una firma de microRNAs específica de LGMD. Se encontraron diferencias significativas en 13 miRs, de los cuales 10 estaban aumentados en el suero de pacientes comparado con los controles. El análisis bioinformático de los genes diana de estos miRs reveló que las vías más afectadas eran: ciclo celular, desarrollo muscular, regeneración y senescencia. Posteriormente, los niveles de cuatro miRs (miR-122-5p, miR-192-5p, miR-19b-3p y miR-323b-3p), junto con miR-206, fueron validados por qPCR en los pacientes LGMD pero también en pacientes con otras distrofias musculares como son Duchenne (DMD) y facioes-capulohumeral (FSHD). Los resultados de las curvas ROC indicaron que estos miR tienen buena sensibilidad y especificidad para distinguir LGMD, DMD y FSHD de los controles sanos. Por último, se analizaron parámetros bioquímicos y clínicos de estos tres grupos de pacientes, encontrándose una fuerte correlación entre miRs y datos bioquímicos solo en pacientes con LGMD: miR-192-5p y miR-122-5p se correlacionaron negativamente con CK, mientras que miR-192-5p se correlacionó positivamente con vitD3 y ALP. En resumen, proponemos una combinación específica de parámetros bioquímicos y moleculares con valor potencial para el diagnóstico/pronóstico de pacientes con LGMD frente a las distrofias neuromusculares más frecuentes DMD y FSHD.

2. MEDICINA DE PRECISIÓN Y CÁNCER

INTEGRACIÓN DE ESTRATEGIAS GENÓMICAS Y EPIGENÓMICAS PARA EL ANÁLISIS DE NEOPLASIAS LINFOBLÁSTICAS T EN EL CONTEXTO DE UNA MEDICINA INDIVIDUALIZADA DE PRECISIÓN

Investigador principal: José Fernández Piqueras

Centro de investigación: Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa”, CSIC-UAM. Madrid

Las neoplasias linfoblásticas de células T constituyen un grupo muy agresivo de tumores que se originan a partir de timocitos inmaduros. A pesar de los éxitos conseguidos por la quimioterapia, la aparición de resistencias y recidivas hacen que la curación no supere el 7% en estos casos. Por tanto, existe la necesidad urgente de identificar nuevos biomarcadores que permitan el desarrollo de tratamientos más efectivos y menos tóxicos. Nuestro trabajo se ha centrado en la integración de datos ómicos para buscar nuevas alteraciones genéticas de utilidad clínica.

En el último año hemos continuado con la identificación de nuevas mutaciones y cambios en la expresión génica que nos ha permitido proponer nuevas estrategias de terapia dirigida usando el algoritmo PanDrugs, en el contexto de una medicina personalizada de precisión; hemos confirmado el potencial de los análisis transcriptómicos para identificar nuevos transcritos de fusión que funcionan como nuevos biomarcadores de malignidad en nuestros tumores; hemos evidenciado que la eficacia de los inhibidores de la γ -secretasa dependen de la dosis génica del gen MYC (The Oncologist); y hemos realizado un análisis proteómico que revela nuevas funciones no-apoptóticas de FADD en neoplasias linfoblásticas (Int J Mol Sci).

Con el fin de comprender mejor la eficacia de los tratamientos con radiación hemos demostrado las ventajas de los regímenes de radiación combinados en el control de la tumorigénesis que permiten controlar mejor la homeostasis del tejido sano y facilitar la muerte de las células tumorales (Scientific Reports). Hemos presentado un nuevo método para

Producción Científica

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

cuantificar los ARN no codificantes largos (lncRNAs) de las regiones teloméricas (TERRA y TERC) en líneas celulares y en la sangre, con amplias aplicaciones en la investigación básica y el diagnóstico clínico (Communications Biology). Por último, hemos demostrado la importancia de los ARN circulares en la diferenciación de los timocitos (non-coding RNA).

DESARROLLANDO NUEVAS ESTRATEGIAS PARA PROMOVER EL RECONOCIMIENTO INMUNE DEL MELANOMA

Investigador principal: Héctor Peinado Selgas

Centro de investigación: Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas. Madrid

Nuestro objetivo principal es encontrar nuevas dianas para prevenir el desarrollo de metástasis y resistencias a inmunoterapia en melanoma. NGFR ha surgido como un nuevo candidato para el tratamiento del melanoma, asociado con el fenotipo de-diferenciado responsable de la agresividad del tumor y la resistencia a las terapias dirigidas. A lo largo de este proyecto hemos descubierto que los tumores de melanoma secretan NGFR en las vesículas extracelulares pequeñas (sEVs) que son absorbidas por las células endoteliales linfáticas, provocando linfangiogenesis y la adhesión de células tumorales en los ganglios linfáticos. Todo ello facilita el desarrollo posterior de metástasis.

En base a estos resultados, decidimos explorar el uso de agentes anti-NGFR para bloquear la metástasis del melanoma. La inhibición de NGFR revirtió el fenotipo linfagiogénico, disminuyó la metástasis local y distal y prolongó la supervivencia en modelos preclínicos. Curiosamente, la combinación de un inhibidor de NGFR con inmunoterapias como anti-PD-L1 bloqueó tanto el crecimiento tumoral como la metástasis y lo que es más importante, también previno el desarrollo de resistencia a la terapia. En este sentido, hemos visto que NGFR se sobreexpresa en células de melanoma metastásico y en tumores resistentes a inmunoterapia. En pacientes de melanoma, la expresión de NGFR aumenta muestras procedentes de tejidos metastásicos en comparación con los tumores primarios correspondientes. Además, pacientes con alta expresión de NGFR se asocian significativamente con una peor respuesta a inmunoterapia y peor supervivencia. Desde el punto de vista mecánico, postulamos que la expresión de NGFR aumenta en el frente invasivo de los tumores, lo que estimula la invasión celular y modifica el reconocimiento inmune. Nuestros datos sugieren que la combinación de inmunoterapia con la inhibición de NGFR podría mejorar el tratamiento del melanoma al reducir la capacidad invasiva de los tumores y hacerlos más sensibles a inmunoterapia.

Producción Científica

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

MEDICINA DE PRECISIÓN Y METABOLISMO CELULAR EN MIELOMA MÚLTIPLE

Investigador principal: Francisco Javier Planes Pedreño

Centro de investigación: TECNUN, Escuela de Ingenieros de la Universidad de Navarra. San Sebastián

El objetivo de este proyecto es desarrollar un nuevo programa de medicina de precisión en el mieloma múltiple (MM) que explote sus vulnerabilidades metabólicas subyacentes. Este programa será desarrollado utilizando sofisticados métodos computacionales de predicción de letalidad sintética, previamente publicados por nuestro grupo, así como datos de genómica y transcriptómica de una cohorte clínicamente caracterizada de 800 pacientes. Con este programa se pretende identificar para cada paciente las estrategias terapéuticas más adecuadas, en base a su perfil genómico, estableciendo de esta manera la base para desarrollar terapias personalizadas en mieloma.

Objetivo 1. Mapa metabólico del Mieloma Múltiple. Utilizando datos de RNA-seq de la cohorte COMmpass de paciente de MM y técnicas de *machine learning* y *clustering*, se han

Producción Científica

- 5** Artículos generados en revistas
- 5** Comunicaciones en congresos nacionales
- 10** Comunicaciones en congresos internacionales

identificado 6 grupos metabólicos en MM, claramente asociados a marcadores clínico-genéticos relevantes en la enfermedad. Estos grupos metabólicos han sido validados en otras cohortes de pacientes más allá de COMMPass.

Objetivo 2. Predicción computacional de vulnerabilidades metabólicas en MM, estratificación de pacientes y selectividad. Utilizando datos de RNA-seq, se ha desarrollado un algoritmo predictivo de vulnerabilidades metabólicas y se han propuesto distintas dianas terapéuticas, así como sus marcadores de respuesta. En particular, se ha evaluado el efecto de la inhibición de 2 genes en MM: UAP1 y CTPS1. Por otro lado, se está evaluando el papel de ACLS1, gen implicado en la oxidación de ácidos grasos y clave en la reprogramación metabólica de los tumores más agresivos. A su vez, ACSL1 se expresa de forma específica en uno de los grupos metabólicos descrito en el objetivo 1. Este grupo se define clínicamente por hiperdiploidía y mal pronóstico.

Objetivo 3. Validación *in vitro* e *in vivo* de las posibles dianas y marcadores identificadas. Se está llevando a cabo la validación experimental de las hipótesis planteadas en el objetivo 2. Mientras que el efecto de la inhibición de UAP1 no fue claro, se ha podido comprobar que la inhibición de CTPS1 es letal en distintas líneas celulares en MM, utilizando inhibidores selectivos y experimentos de CRISPR. Por lo tanto, la inhibición de CTPS1 es una estrategia terapéutica prometedora en MM.

PAPEL DE P38 α EN EL DESARROLLO Y PROGRESIÓN DE MELANOMA INDUCIDO POR UV

Investigador principal: Juan Ángel Recio Conde

Centro de investigación: Institut de Recerca Vall d'Hebron. Barcelona

El melanoma es la forma más letal del cáncer de piel. Aunque la alteración de la vía de señalización de RAS es un evento importante en la adquisición del mismo, la vía de p38 juega un papel relevante en numerosos procesos involucrados en el desarrollo tumoral (irradiación UV), proliferación y la señalización de diferentes citoquinas involucradas en la regulación del sistema inmune. Nuestros resultados muestran que melanomas espontáneos de ratón como melanomas humanos presentan alteraciones en la vía de estrés, incluida la sobreexpresión de p38 α . Así mismo, esta sobreexpresión está asociada de manera independiente a una peor supervivencia, reduciendo la supervivencia de pacientes que portan mutaciones en NRAS^{Q61} y BRAF^{V600E}. Nuestros resultados muestran el estado funcional de estas vías y de sus componentes en diferentes líneas celulares incluidas células derivadas de pacientes. Un dato importante lo constituye el hecho de que p38 α media la señalización de interferón-g en las células tumorales regulando los niveles de moléculas inmuno-inhibidoras de los puntos de control de la activación del sistema inmune.

Para estudiar el papel que desempeña p38 α *in vivo* generamos los siguientes modelos de melanoma inducibles que incluyen el componente medioambiental UV: Tyr::Cre^{ERT2};p38^{F/F}, Tyr::Cre^{ERT2};BRAF^{CA/CA}, Tyr::Cre^{ERT2};BRAF^{CA/CA};p38^{F/F}. La pérdida de p38 α impidió una correcta respuesta pro-apoptótica al daño genotóxico mediado por la radiación UV, que resultó en un incremento de la multiplicidad tumoral. Sin embargo, la pérdida también interfirió con la progresión tumoral, dando lugar a tumores más pequeños que tardaron más en desarrollarse. Estos datos correlacionan con datos previamente descritos para p38 α jugando un papel dual en el desarrollo y la progresión tumoral.

Estudios posteriores en los que se investigó la respuesta inmunitaria antitumoral, muestran que p38 α limita la respuesta citotóxica inmunológica antitumoral modificando poblaciones específicas de los filtrados inflamatorios (células T efectoras CD8+, células NK y células NK-T) lo cual proporciona una nueva posibilidad para la sensibilización a la inmunoterapia. Esta hipótesis ha sido comprobada *in vivo* donde la eficacia de la inmunoterapia ha sido

Producción Científica

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

más eficaz en tumores que carecen p38 α . Cabe remarcar que los tumores provenientes de ratones BRAF^{CA/CA};p38^{F/F} comparados con los tumores provenientes de ratones BRAF^{CA/CA} presentan firmas de expresión génica que correlacionan con las firmas detectadas en los pacientes respondedores a inmunoterapia y que están relacionadas con la activación por interferón-g. En conjunto estos datos abren la posibilidad a nuevas estrategias terapéuticas que se están intentando investigar en un ensayo clínico académico.

MEDICINA DE PRECISIÓN: LOS ACTIVADORES GEF DE LA FAMILIA SOS COMO DIANAS TERAPÉUTICAS EN TUMORES DEPENDIENTES DE RAS

Investigador principal: Eugenio Santos de Dios

Centro de investigación: Centro de Investigación del Cáncer, CSIC-USAL

Los objetivos propuestos en este proyecto se enfocan en la búsqueda y caracterización de inhibidores de la activación de las GTPasas Ras por sus activadores GEF de la familia SOS. Durante los tres años del proyecto hemos realizado tres “screening” con varias colecciones de compuestos: 707 compuestos de la colección del programa de reutilización de fármacos del NIH “NCATS- *The Small Molecule Resource (SMR) compound library*”; 500 compuestos de origen marino de la compañía Biomar Microbial Technologies y 144 venenos de origen animal de la colección de la Dra. María Ikononopoulou (IMDEA, Madrid). De estos “screening” conseguimos aislar tres inhibidores de la activación de Ras por SOS, dos provenientes de Biomar y uno de la colección del NIH. Además, fueron probados en varias líneas de cáncer de páncreas y pulmón, aquellos tipos de cáncer con mayor tasa de activación de Ras, siendo eficientes en la inhibición del crecimiento celular. Por último, estos compuestos fueron probados en animales sanos para analizar su toxicidad, observando cardiotoxicidad en el perteneciente a la colección del NIH, pero sin observar toxicidad en los compuestos de Biomar Microbial Technologies.

Los inhibidores aislados presentan una IC50 elevada para su desarrollo clínico. Por ello, nuestros últimos estudios se han enfocado en realizar una nueva búsqueda utilizando organoides de cáncer de pulmón derivados de los ratones Kras G12D quienes desarrollan cáncer de pulmón de manera espontánea a los pocos meses de vida. Hemos puesto a punto la generación de organoides y realizado una primera prueba de inhibición de su crecimiento, obteniendo dos compuestos con actividad, que se continúan caracterizando.

IDENTIFICACIÓN DE NUEVAS DIANAS INMUNOTERAPÉUTICAS EN METÁSTASIS CEREBRALES DE CÁNCER DE PULMÓN Y MELANOMA

Investigador principal: Joan Seoane Suárez

Centro de investigación: Vall d’Hebron Institute of Oncology, VHIO

La metástasis cerebral es el tumor más común en el cerebro, una de las neoplasias más agresivas y suele derivar de cánceres avanzados de pulmón, mama y melanoma. Los inhibidores de “checkpoint” inmunitario (ICIs) están siendo utilizados como terapia sistémica en varios tumores sólidos avanzados, incluido el cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) y el melanoma. Sin embargo, no todos los pacientes responden a ICIs y el microambiente tumoral es un determinante crucial de esta respuesta. El microambiente del tumor cerebral, muestra particularidades en comparación con otros nichos metastásicos debido a la presencia de la glía y la microglía.

Curiosamente, la respuesta a ICIs de las lesiones intracraneales difiere de la de las lesiones extracraneales, lo que indica que el microambiente del tumor cerebral puede impedir la respuesta a ICIs. Hemos realizado un estudio exhaustivo del microambiente tumoral de metástasis cerebrales de NSCLC y de melanoma en comparación con sus tumores primarios.

Producción Científica

- 4** Artículos generados en revistas
- 4** Comunicaciones en congresos nacionales
- 6** Comunicaciones en congresos internacionales

Producción Científica

- 8** Artículos generados en revistas
- 4** Comunicaciones en congresos nacionales
- 9** Comunicaciones en congresos internacionales

Hemos integrado nuestros hallazgos con la respuesta clínica del paciente al tratamiento a ICIs. Esto nos está permitiendo la identificación de nuevas potenciales dianas terapéuticas involucradas en la respuesta a ICIs de pacientes con metástasis cerebral. Estos objetivos han sido realizados a través de modelos funcionales derivados de los pacientes en estudio tales como tumoroides, cultivos organotípicos y modelos hPDX. Esperamos que nuestro estudio permita la identificación y validación de objetivos terapéuticos que puedan conducir a nuevos tratamientos para las metástasis cerebrales de NSCLC y melanoma.

LOS ASTROCITOS REACTIVOS COMO DIANA TERAPÉUTICA EN LA METÁSTASIS CEREBRAL

Investigador principal: Manuel Valiente Cortés

Centro de investigación: Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas. Madrid

Uno de los casos más extremos de ineficacia de los tratamientos disponibles para desafiar las metástasis podría estar representado por la colonización de células cancerosas desde el tumor primario al cerebro. Los cánceres de alta prevalencia (cáncer de pulmón, cáncer de mama y melanoma) son la principal fuente de metástasis cerebrales y afectan al 10%-30% de los pacientes con cáncer avanzado.

Los astrocitos son un tipo de célula cerebral con un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis durante la fisiología, pero que cambia drásticamente, tanto morfológica como funcionalmente, cuando se lesiona el sistema nervioso central. Las evidencias de cambios fenotípicos en estos astrocitos reactivos asociados con células metastásicas provienen de su capacidad inicial para limitar la progresión de muchas células cancerosas que cruzan la barrera hematoencefálica, comportándose así como una barrera anti metastática eficaz, mientras que más tarde, los astrocitos reactivos han demostrado potenciar el crecimiento de las células cancerosas supervivientes.

Nuestros datos generados durante este proyecto demuestran con un detalle sin precedentes la caracterización de los astrocitos asociados a la metástasis cerebral como un importante modulador de la inmunidad local, así como la identidad cambiante de esta célula plástica residente del cerebro en el contexto de la enfermedad. Los resultados obtenidos apuntan a varios grupos de astrocitos asociados a metástasis cerebrales como contribuyentes a la progresión de las metástasis y, por lo tanto, como dianas terapéuticas. La función de subpoblaciones específicas de estos astrocitos reactivos ha descubierto interacciones célula a célula previamente ignoradas, en particular con las células T CD8+, lo que se está traduciendo en nuevos enfoques inmunoterapéuticos para desarrollar estrategias más efectivas contra el tumor cerebral más frecuente.

HETEROGENEIDAD EN LAS METÁSTASIS DEL MELANOMA Y LA RESISTENCIA A INMUNOTERAPIA

Investigadores principales: María S. Soengas y Yardena Samuels

Centro de investigación: Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas. Madrid y el Weizman Institute of Science. Rehovot

Esta investigación se estableció para identificar nuevos marcadores tumorales y dianas terapéuticas en el melanoma cutáneo, la forma más agresiva de cáncer de piel. Este objetivo era intencionadamente ambicioso, ya que los melanomas acumulan la tasa de mutaciones más alta descrita hasta la fecha, y son notorios por una marcada heterogeneidad. Se desconoce si esta heterogeneidad es un subproducto de las alteraciones genómicas o si desempeña un papel activo en la progresión del tumor. Trabajo previo del laboratorio de Yardena Samuels sugería que la heterogeneidad (ITH), pero no la carga mutacional, se correlacionaba con la resistencia al sistema inmune. El grupo de María Soengas, a su vez, había generado datos

Producción Científica

- 16** Artículos generados en revistas
- 20** Comunicaciones en congresos nacionales
- 39** Comunicaciones en congresos internacionales

que respaldaban al factor de crecimiento MIDKINE como un inmunosupresor muy potente, con una participación clave en la metástasis a través de la neoinfangiogénesis.

3. ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA) Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE (EM). ETIOLOGÍA MOLECULAR Y NUEVOS TRATAMIENTOS

SIGNIFICACIÓN DEL HIPOMETABOLISMO CEREBRAL DE GLUCOSA Y DE LAS ALTERACIONES DE LA TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES DE INSULINA EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA)

Investigador principal: Enrique Blázquez Fernández

Centro de investigación: Universidad Complutense de Madrid

Tanto el hipometabolismo cerebral de glucosa (HCG), estrés oxidativo, neuroinflamación y resistencia a la insulina (RI) son alteraciones patogénicas presentes en varias enfermedades neurodegenerativas con etiologías diferentes. Por ello propusimos el estudio de posibles cambios metabólicos en la esclerosis lateral amiotrófica del ratón TDP-43 como modelo experimental de esta enfermedad. También hemos comunicado en un informe previo HCG y RI en ratones con tautopatía, hallazgos que son de interés para investigar los efectos de distintos fármacos sobre estas alteraciones. Relacionado con los ratones TDP-43 encontramos una tendencia de incremento del metabolismo cerebral de glucosa en comparación con sus controles (WT), que en las hembras fue estadísticamente significativo en el tronco cerebral y cerebelo.

En cuanto a la expresión génica observamos diferencias significativas entre los ratones TDP-43 machos y hembras. En efecto, en los hipocampos de ratones hembras encontramos un aumento de la expresión de Slc2a3 y Mtor, así como un efecto de retroalimentación negativa para los genes Gsk3 y Pik3r1, mientras que no se observaron cambios para Akt e Irs1. Sin embargo, en ratones machos no se encontraron cambios significativos entre los ratones WT y TDP-43 para los genes pik3r1, Akt, Mtor y Gsk3, aunque sí se observó un aumento significativo para Slc 2 a3. Este hallazgo está posiblemente relacionado con el incremento de la glucólisis anaeróbica, también presente en las enfermedades de Parkinson, Alzheimer y Huntington. En los ratones con tautopatía se demostró una resistencia a la acción de la insulina que mejoró sensiblemente tras el tratamiento con metformina. En ratones TDP-43 se ha analizado la resistencia a la insulina tras sobrecarga i.p. de glucosa y la aplicación del método de HOMA, cuyos resultados se están valorando actualmente y en el caso de que se encuentren alteraciones ellas serán tratadas con metformina, exenatida o liraglutida.

INVESTIGACIÓN EN MOLÉCULAS HÍBRIDAS COMO ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS INNOVADORAS PARA LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES RARAS

Investigador principal: Fernando de Castro Soubriet

Centro de investigación: Instituto Cajal, CSIC. Madrid

Junto con el grupo de la Dra. Valle Palomo de IMDEA Nanociencia se ha continuado la siguiente línea de trabajo: se ha realizado un segundo estudio *in vivo* extendido de la protección en el modelo de encefalomiелitis autoinmune experimental de una molécula inhibidora

Producción Científica

- 7** Artículos generados en revistas
- 3** Comunicaciones en congresos nacionales

de LRRK-2. El objetivo es determinar si una molécula inhibidora de LRRK2 capaz de inducir la proliferación y diferenciación de células precursoras de oligodendrocitos podía recuperar la sintomatología en un modelo *in vivo* de esclerosis múltiple.

Como resultados, se ha observado que la molécula testada es capaz de aminorar los síntomas clínicos de manera estadísticamente significativa en este modelo y de disminuir las lesiones del mismo medidas por histología, y por lo tanto se propone como un posible candidato para el tratamiento de esta enfermedad.

TIPOS DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y SU RELACIÓN CON EL POTENCIAL DE LAS CÉLULAS PROGENITORAS

Investigadora principal: Laura López Mascaraque

Centro de investigación: Instituto Cajal, CSIC. Madrid

El primer objetivo de este proyecto fue comparar la movilización de células gliales NG2 en los dos modelos experimentales murinos de esclerosis múltiple (EM), la encefalomiелitis experimental autoinmune (EAE) y la cuprizona (CPZ). Este objetivo fue abordado mediante la combinación de la herramienta de análisis clonal *StarTrack* y la inducción de los modelos experimentales de EM. Los progenitores neurales E14 se marcaron con *StarTrack* y su progenie NG2-glial se analizó clonalmente. Nuestros resultados muestran, ante la inducción de la EAE en la corteza y el cuerpo caloso, una respuesta clonal y heterogénea de la glía NG2, tanto en la capacidad de proliferación, como en el cambio morfológico hacia la hipertrofia de estas células.

Un análisis más profundo de la morfología de la glía NG2 en la corteza y cuerpo caloso (CC) mostró que en condiciones fisiológicas hay al menos tres grupos de glía NG2 según su morfología: uno tanto en el CC como en la capa I de la corteza, otro en las capas corticales superiores y el tercero en las capas corticales inferiores.

El segundo objetivo fue analizar la respuesta de las células en cerebros post mórtem de pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) y progresiva primaria (EMPP). Para abordarlo, se realizó primero una comparación del perfil proteómico entre diferentes regiones (corteza y médula espinal) de ratones con EAE y CPZ, con respecto a animales control.

Nuestros resultados muestran diferencias regionales en la respuesta glial regional en ambos modelos de EM, identificando solo una proteína común alterada en las dos regiones de la EAE y la CPZ: el Orosomucoide-1 (Orm1), también conocida como Alfa-1-glicoproteína ácida 1 (AGP1). Esta proteína ha sido previamente descrita en suero y en el líquido cefalorraquídeo en pacientes con EM, sin embargo, con este trabajo hemos descrito, por primera vez, las alteraciones de Orm1 en la corteza de ratones EAE y CPZ, y su presencia en el cerebro de pacientes con EMRR, lo que refleja la importancia de estos cambios en la EM.

CARACTERIZACIÓN FUNCIONAL Y DE LOS MECANISMOS DE ACCIÓN MEDIADOS POR LA KINASA DE SEÑALIZACIÓN MOK EN LA NEUROINFLAMACIÓN ASOCIADA A LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA)

Investigadora principal: Cintia Roodveldt

Centro de investigación: CABIMER, Universidad de Sevilla

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) es una proteinopatía neurodegenerativa incurable caracterizada por la muerte progresiva de motoneuronas, el mal plegamiento, agregación y deposición de la proteína TDP-43 en células del sistema nervioso central (SNC) y el desarrollo de neuroinflamación crónica. Actualmente se cree que estas proteínas, en su

Producción Científica

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

Producción Científica

- 5 Artículos generados en revistas
- 15 Comunicaciones en congresos nacionales
- 10 Comunicaciones en congresos internacionales

forma patológica, podrían causar neuroinflamación mediada por microglia. Sin embargo, los mecanismos subyacentes aún no se conocen lo suficiente y existe una clara necesidad de identificar nuevas dianas terapéuticas que pudieran conducir al desarrollo de tratamientos efectivos.

Recientemente hemos identificado a la Ser/Tre kinasa MOK como un actor clave en las respuestas celulares de la microglía asociada a especies patológicas de TDP-43, uniéndose a los agregados citoplásmicos de TDP-43 que provocan respuestas proinflamatorias en microglia. El objetivo de esta propuesta es estudiar el papel y los mecanismos moleculares de MOK en la neuroinflamación en el contexto de la ELA.

A través de este proyecto hemos investigado los mecanismos moleculares mediados por MOK que subyacen en la respuesta microglial inducida por agregados de TDP-43 y estimuladores proinflamatorios por medio de secuenciación masiva de ARN (RNA-Seq), cultivos primarios y de células KO, estudios de proteómica y de interacción proteína-ADN (ChIP-PCR). Nuestros resultados demuestran que MOK es un mediador de la respuesta inflamatoria y de IFN tipo I en microglía utilizando mecanismos que involucran al lector epigenético Brd4 y modulan su función de regulador de la expresión génica. Además, hemos comprobado que MOK está alterado en células de médula espinal de modelos murinos y pacientes de ELA, indicando un papel para esta quinasa de señalización en la fisiopatología de esta enfermedad neurodegenerativa.

4. SEPSIS: ALERTA PRECOZ, PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

NANOPARTÍCULAS SINTÉTICAS COMO TRATAMIENTO INNOVADOR EN LA SEPSIS (SPRINT-4-SEPSIS)

Investigador principal: Antonio Artigas Raventós

Centro de investigación: Instituto de Investigación e Innovación Parc Taulí (I3PT), Corporación Sanitaria i Universitaria Parc Taulí

Está descrito que las células madre mesenquimales (MSC) a través de su actividad paracrina, mediada en parte, por las vesículas extracelulares (VE), presentan una notable eficacia terapéutica en la regeneración tisular y la modulación de la respuesta inmune.

Nuestro objetivo es desarrollar una terapia libre de células basada en la producción de nanocápsulas sintéticas (NCs) que encapsulen componentes bioactivos identificados en las VE derivadas de las MSCs, que regularán la inflamación, el restablecimiento de la homeostasis inmune sistémica y mejorarán la lesión pulmonar en un modelo experimental de sepsis.

Durante el tercer año del proyecto hemos estudiado el efecto terapéutico de las VE derivadas de MSCs (en condiciones normales y sépticas) en un modelo preclínico de lesión pulmonar aguda (LPA). Esto reveló un mayor efecto inmunomodulador de las VE secretadas por MSCs preestimuladas con lipopolisacárido (LPS), ya que los animales que recibieron este tipo de VE mostraron una menor permeabilidad alveolar, lo que resultó en una menor infiltración de neutrófilos en el espacio intraalveolar.

En referencia a las NCs ya producidas y caracterizadas, que serán utilizadas para la administración de los componentes preseleccionados de las VE, hemos estudiado la cinética de liberación de contenido, que mostró liberación de albúmina desde el primer día de incubación. Además, hemos demostrado que las NCs son adecuadas para su aerosolización, ya que su tamaño medio y morfología se mantienen estables tras la nebulización.

Producción Científica

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

Producción Científica

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

Creemos que estos primeros pasos son muy prometedores para la obtención de una estrategia terapéutica libre de células para la sepsis, centrado en las proteínas y miRNAs específicos responsables del principal efecto terapéutico de las VE y en el desarrollo y caracterización de un *nanocarrier* que, en el futuro, permitirá desarrollar una terapia innovadora, libre de células para el tratamiento de la sepsis y enfermedades con lesión pulmonar.

BIOMARCADORES METAGENÓMICOS DE RIESGO Y TRATAMIENTO DE LA SEPSIS BACTERIANA EN EL MARCO DE LA MEDICINA DE PRECISIÓN

Investigadora principal: Teresa Coque González

Centro de investigación: Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Ramón y Cajal. Madrid

El consorcio BioMetaSEP plantea el análisis prospectivo espacio-temporal de biomarcadores metagenómicos de abundancia y diversidad de patógenos oportunistas en la microbiota intestinal y respiratoria. El objetivo es cuantificar el riesgo de sepsis (basado en la presión de hiper-colonización), predecir la sensibilidad a la terapia antimicrobiana (basado en los genes de resistencia en la comunidad hiper-colonizadora o resistoma) y determinar la influencia de intervenciones (e.g. uso de antibióticos, nutrición enteral y parenteral, uso de inmunodepresores, uso de sondas y catéteres, ventilación mecánica) en la dinámica de los microbiomas de cada paciente. Para ello se emplearán herramientas ómicas y análisis de metadatos.

Producción Científica

- 6** Artículos generados en revistas
- 8** Comunicaciones en congresos nacionales
- 10** Comunicaciones en congresos internacionales

BÚSQUEDA DE BIOMARCADORES EN VESÍCULAS EXTRACELULARES PARA EL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DEL SHOCK SÉPTICO POSTQUIRÚRGICO

Investigador principal: Eduardo Tamayo Gómez

Centro de investigación: Hospital Clínico Universitario de Valladolid

La sepsis representa un problema de salud mundial de primera magnitud. En España, la mortalidad en el caso de shock séptico es inaceptablemente elevada llegando a cifras 50%-60%. Sin embargo, no existe un “*gold standard*” para su diagnóstico. En relación, el objetivo de este trabajo es caracterizar y analizar los miRNAs en vesículas extracelulares de sangre periférica por su innovador y potencial utilización como biomarcador diagnóstico y pronóstico de evolución clínica en shock séptico. El objetivo principal es identificar los perfiles de miRNAs en vesículas extracelulares en sangre periférica característicos del shock séptico y del shock no séptico postquirúrgico.

Producción Científica

- 1** Artículos generados en revistas

5. DIÁLOGO INTERCELULAR E INTERACTOMA: IMPLICACIONES PATOLÓGICAS

NUEVOS MENSAJEROS EN EL INTERACTOMA DE LAS CÉLULAS HEPÁTICAS Y EXTRAHEPÁTICAS EN LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO CON VALOR DIAGNÓSTICO

Investigadora principal: Ángela María Martínez Valverde

Centro de investigación: Instituto de Investigaciones Biomédicas “Alberto Sols” (CSIC-UAM). Madrid

Las vesículas extracelulares (EV) median la comunicación celular intra- y extra-hepática en la enfermedad del hígado graso no alcohólica (EHGNA). Debido a la relación entre la

EHGNA y la diabetes tipo 2, analizamos el efecto de las EVs secretadas por los hepatocitos en condiciones de lipotoxicidad en el páncreas, centrándonos en la inflamación y en la activación de las células estrelladas pancreáticas (PSC).

Métodos: Ratones macho C57BL/6J se alimentaron con dieta estándar (CHD) o alta en grasa (HFD) durante 12-14 semanas. Los EVs se aislaron de: 1) hepatocitos de ratones alimentados con dieta CHD sin (EV^C) o con tratamiento con ácido palmítico (PA) (EV^{PA}) o PA + TGFβ(EV^{P+T}), 2) hepatocitos de ratones alimentados con HFD (EV^{HFD}). Se inyectaron EVs (EV^C y EV^P, 50 µg) por vía intravenosa (i.v.) en ratones macho C57BL/6J (2 inyecciones/semana durante 3 semanas). Al final del tratamiento, se disgregaron los páncreas y se aislaron las células inmunes pancreáticas que se analizaron mediante citometría de flujo. Se utilizaron EV^{P+T} para tratar PSC primarias de rata y se analizaron marcadores de activación.

Resultados: El porcentaje de células CD45⁺ aumentó en el páncreas de los ratones inyectados con EV^P en comparación con los que recibieron EV^C. El porcentaje de macrófagos residentes en el páncreas (F4/80⁺/CC11b⁺) fue similar en los 2 grupos. Sin embargo, los ratones tratados con EV^P mostraron una disminución de macrófagos polarizados M2 (CD206⁺). En relación a los linfocitos, el porcentaje de células CD3⁺ se elevó significativamente en el páncreas de los ratones inyectados con EV^P, efecto corroborado mediante inmunofluorescencia en secciones pancreáticas. Por otro lado, las PSCs primarias de rata respondieron a los estímulos TGFβ (control de activación), EV^P y EV^{P+T} aumentando los niveles de αSMA y Col1A1. Además, durante este año completamos el estudio del interactoma hepatocito-macrófago mediado por las EVs secretadas por los hepatocitos en condiciones lipotóxicas estimulando macrófagos peritoneales o células de Kupffer (KCs) de ratones WT y TLR4-KO con EV^C o EV^{PA}. Encontramos una atenuación de las respuestas inflamatorias en los macrófagos/KCs TLR4-KO que recibieron EV^{PA}.

Conclusión: Las EVs secretadas por los hepatocitos en condiciones de lipotoxicidad actúan en el páncreas e inducen inflamación en el páncreas exocrino, así como la activación de las PSCs.

MODULACIÓN DEL INTERACTOMA CELULAR POR PATRONES DE FOSFORILACIÓN Y ACETILACIÓN DE PROTEÍNAS SEÑALIZADORAS: IMPLICACIONES EN LA REPROGRAMACIÓN METABÓLICA EN CÁNCER DE MAMA

Investigador principal: Federico Mayor Menéndez

Centro de investigación: Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa”, CSIC-UAM. Madrid

El cáncer implica cambios secuenciales en las células cancerosas y en su microambiente. La reprogramación metabólica es clave en la progresión del cáncer, al permitir la adaptación a fluctuaciones en oxígeno y nutrientes. El interactoma de ciertos nodos de señalización puede alterarse en contextos tumorales, convirtiéndolos en “onco-moduladores” que refuerzan al tumor. Proponemos que las células de cáncer de mama experimentan cambios interconectados en la fosforilación de la quinasa GRK2, la deacetilasa HDAC6 y la oncoproteína MDM2, reconfigurando su interactoma y promoviendo la progresión tumoral.

Nuestros resultados avalan que los niveles y estado de fosforilación de GRK2 reconfiguran su interactoma, alterando módulos de señalización esenciales para la adaptación de células cancerígenas al microambiente tumoral y promoviendo metástasis.

Hemos descubierto que los cambios promovidos por el eje GRK2/HDAC6 en el acetiloma de células de cáncer de mama es relevante en la invasión tumoral, e identificado Snail1 y la proteína de unión a mRNA HuR/ELAV1 como nuevos sustratos de GRK2. La fosforilación de GRK2-Ser670 la habilita para fosforilar HuR, y esta cascada GRK2/HuR proporcionaría un vínculo entre el estrés tumoral (adrenérgico, hipoxia) y HIF-1α, lo que permitiría reconfigurar el metabolismo y el secretoma de células tumorales para promover la metástasis en

Producción Científica

- 1** Comunicaciones en congresos nacionales
- 4** Comunicaciones en congresos internacionales

Producción Científica

- 9** Artículos generados en revistas
- 5** Comunicaciones en congresos nacionales
- 3** Comunicaciones en congresos internacionales

órganos específicos. Por otra parte, la fosforilación de GRK2 en tirosinas es relevante para la interconexión entre las vías tumorales clave CXCR4/ACKR3-EGFR/GRK2/Lyn, relacionadas con la progresión del cáncer. Además, la fosforilación de Mdm2 mediada por GRK2 tiene un impacto notable en el ubiquitoma global de células tumorales, y los niveles de GRK2 modulan los cambios estructurales en el tejido mamario desencadenados por dietas que inducen obesidad, un factor de riesgo para el cáncer de mama. La definición de una “firma metabólica y de señalización” dependiente de GRK2/HDAC6/MDM2 en los tumores de mama podría ayudar a identificar posibles estrategias terapéuticas combinadas.

IDENTIFICACIÓN Y MODELIZACIÓN DE EVENTOS MOLECULARES Y CELULARES DE LA RESPUESTA INMUNE ASOCIADA A LA APARICIÓN DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA EN PACIENTES CIRRÓTICOS

Investigadora principal: Carmina Montoliu Felix

Centro de investigación: Fundación para la Investigación del Hospital Clínico de la Comunidad Valenciana (Fundación INCLIVA)

Los pacientes con cirrosis hepática pueden presentar encefalopatía hepática mínima (EHM) con deterioro cognitivo y motor que reduce su calidad y esperanza de vida. Proponemos que un cambio en la inflamación periférica desencadena la aparición de EHM. Sin embargo, los mecanismos subyacentes y cómo afectan la función cognitiva siguen sin estar claros. Uno de los componentes extracelulares que modulan la función del sistema inmune son las vesículas extracelulares (VEs). La carga de proteínas y microARN de las VEs se altera en situaciones patológicas y contribuye a la progresión de la enfermedad. Creemos que la carga de microARN y proteínas en las VEs del plasma de pacientes con EHM está alterada y que esto contribuye a los cambios en el sistema inmunitario que desencadenan la EHM. Encontramos que alrededor del 59% de los pacientes con EHM tratados con rifaximina mejoran la función cognitiva. La rifaximina normaliza los cambios en el sistema inmunológico en pacientes que mejoran la EHM, pero no en aquellos que no mejoran.

Para avanzar en la comprensión de estos mecanismos estamos abordando los siguientes estudios:

- 1) Aislamiento y caracterización de las VEs de plasma de controles y pacientes.
- 2) Analizar el papel de las VEs en los cambios en la comunicación de las células inmunitarias en EHM. Estamos analizando la carga de exosomas por proteómica, Western blot y analizando un panel de 2083 microRNAs. El análisis bioinformático identificará moléculas alteradas en EHM y las vías involucradas.
- 3) Evaluar la influencia de las manifestaciones del síndrome metabólico en la respuesta a la rifaximina en pacientes con EHM, analizando: alteraciones cognitivas y motoras específicas y parámetros inflamatorios asociados al síndrome metabólico y su respuesta a la rifaximina.
- 4) Evaluamos si los cambios en la carga de proteínas y/o microARNs de las vesículas extracelulares pueden ser un buen biomarcador para la presencia de EHM y para la predicción de respuesta y/o resistencia a la rifaximina.

INTERACTOMA DE LAS EXOVESÍCULAS DE *TRYPANOSOMA CRUZI* Y DE LOS INMUNOCOMPLEJOS QUE FORMAN CON LAS CÉLULAS DEL HOSPEDADOR: IMPLICACIONES EN LA PATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

Investigador principal: Antonio Osuna Carrillo de Albornoz

Centro de investigación: Universidad de Granada

El proyecto planteado ha estudiado el papel del secretoma microparticulado, constituido por las Exovesículas (Ectosomas y exosomas) de *Trypanosoma cruzi* y su interacción con

Producción Científica

- 11** Artículos generados en revistas
- 13** Comunicaciones en congresos nacionales
- 11** Comunicaciones en congresos internacionales

las células del hospedador en la patología de la Enfermedad de Chagas (CD). Enfermedad endémica del continente americano desde el sur de Estados Unidos hasta Argentina y Chile.

En el presente proyecto, hemos estudiado las modificaciones fisiológicas de las células al interactuar con dichas exovesículas, en el citoesqueleto, permeabilización y flujos iónicos. De igual manera se ha estudiado el papel de las EVs y los inmunocomplejos (EVs-ICs) que se forman en los fluidos biológicos de los pacientes, detectando tanto antígenos del parásito como ácidos nucleicos del patógeno. Se ha puesto a punto un método de extracción y PCR a partir de las EVs para diagnóstico en recién nacidos y para enfermos crónicos como biopsia líquida.

Se ha estudiado la inducción de la respuesta inmune tanto a nivel de los macrófagos peritoneales, donde modifican las poblaciones de los mismos y desencadenan una respuesta de citoquinas e interleucinas, al igual que a nivel hepático y esplénico modificando la respuesta inmune inducida por las EVs y/o los EVs-ICs, así como el papel que las fracciones Fc de las IgGs juegan en la especificidad de unión de los EVs-ICs de *T.cruzi* a los receptores FcγR de células de los órganos infectados. Se ha estudiado igualmente las Evs y los inmunocomplejos en las alteraciones de ritmo cardíaco y que asemejan tanto a las bradicardias cardíacas como las modificaciones de los niveles de los péptidos natriuréticos (BNP) como ocurre en la CD. Por otra parte, se han estudiado mediante Microscopía de Fuerza atómica la presencia de la Transialidasa en la superficie de las EVs y que puede ser esta enzima responsable de muchos de los efectos inducidos por las EVs de *T.cruzi*.

ESTUDIO GLOBAL DEL INTERACTOMA PROTEICO VIRUS-HUÉSPED MEDIANTE EL EMPLEO DE DOBLE HÍBRIDO ACOPLADO A ANÁLISIS MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA

Investigador principal: Modesto Redrejo Rodríguez

Centro de investigación: Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa”, CSIC-UAM. Madrid

El resultado de la replicación de un virus dentro de la célula huésped depende de un gran número de interacciones moleculares. El objetivo de este proyecto es aprovechar el reciente desarrollo de tecnologías de alta capacidad para estudiar las interacciones virus-hospedador a nivel molecular.

LA DINÁMICA DE LA RED MOLECULAR DEL CENTROSOMA DE LOS LINFOCITOS T CONTROLA LA ACTIVIDAD ANTI-PATOGÉNICA DE LAS CÉLULAS DENDRÍTICAS: PAPEL DEL INTERACTOMA FOSTER

Investigador principal: Francisco Sánchez Madrid

Centro de investigación: Hospital Universitario La Princesa-Universidad Autónoma de Madrid

1. Control del exporte de componentes celulares hacia exosomas por las actividades de plegamiento y procesado del Interactoma FOSTER en células T tras la estimulación sináptica por Células Dendríticas (CD). Las células T con actividades desreguladas del Interactoma FOSTER muestran una composición diferencial en las especies de proteínas detectadas en ellas y en sus exosomas (Texo). Mediante microscopía crioelectrónica se ha estudiado la organización del compartimento endolisosomal. Se han perfilado los cambios en la composición lipídica en estas células T, así como los mecanismos subyacentes, que implican al citoesqueleto de tubulina y las proteínas asociadas kinesinas.
2. Regulación de los cambios metabólicos y transcripcionales inducidos en células

Producción Científica

- 11** Artículos generados en revistas
- 10** Comunicaciones en congresos nacionales
- 11** Comunicaciones en congresos internacionales

Producción Científica

- 1** Artículos generados en revistas
- 1** Comunicaciones en congresos internacionales

Producción Científica

- 25** Artículos generados en revistas
- 10** Comunicaciones en congresos nacionales
- 4** Comunicaciones en congresos internacionales

dendríticas mediante estímulos sinápticos y transferencia de exosomas desde células T, dependiente de actividades de plegado en la región centrosomal. Los defectos en la reorganización dinámica de las mitocondrias y en su función se han demostrado mediante técnicas avanzadas de videomicroscopía de fluorescencia óptica. Se ha corroborado el papel del Interactoma FOSTER mediante el uso de inhibidores químicos que afectan la función de los ribosomas y proteasomas. Los cambios en la formación de sinapsis implican una secreción diferencial de Texo, que resulta en la regulación de componentes de la formación de los Texo.

3. Papel del Interactoma FOSTER en el exporte de componentes mitocondriales hacia exosomas y de la consecuente inducción de un Perfil Inmunogénico en CD para la regulación de respuestas antipatogénicas. Hemos determinado el perfil inmunogénico específico de CD tras la captación de Texo mediante estudios de epigenómica y la repercusión funcional se ha demostrado con exosomas derivados de linfocitos T y CD en varios modelos animales de infección por virus y bacterias intracelulares. También hemos establecido métodos basados en microscopía TIRF de alta resolución para visualizar composición exosomal en ADN mitocondrial y proteínas asociadas.



6. SEGURIDAD ALIMENTARIA Y BIOTECNOLOGÍA

INTERACCIÓN ENTRE MICROBIOTA, MINERALES Y EXPOSICIÓN A TÓXICOS DURANTE LOS PRIMEROS 1.000 DÍAS DE VIDA: IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES Y DESARROLLO DE NUEVAS ESTRATEGIAS DIETÉTICAS

Investigadora principal: María Carmen Collado Amores

Centro de investigación: Instituto de Agroquímica y Tecnología de los Alimentos, IATA-CSIC. Valencia

Los primeros 1.000 días tras la concepción son cruciales para el desarrollo y la salud del futuro adulto, así como también son claves para el establecimiento de la microbiota y

maduración del sistema inmune, donde el exceso/deficiencia de ciertos micronutrientes así como la exposición a tóxicos ambientales van a tener una influencia considerable. Nuestro objetivo es estudiar la interacción entre microbiota y exposición a metales esenciales y tóxicos en el entorno materno-infantil y su influencia en la salud.

El perfil de la microbiota intestinal de gestantes y lactantes se ha estudiado con secuenciación del gen 16S rRNA en la plataforma Illumina. En paralelo, la cuantificación absoluta de los elementos: Pb, Cd, Al, Co, Cu, Fe, Ti, As, Zn, Ni, Mn, Se, Cr, Mo, Sb, Hg, Sn, V se determinó mediante ICP-MS (Espectrometría de Masas con Plasma Acoplado Inductivamente) y los perfiles metabolómicos se obtuvieron con técnicas no dirigidas de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas en muestras de orina y leche materna. Se ha detectado la presencia de As, Pb y Cd en muestras de leche materna en valores mayores a los detectados en orina. Existen algunas asociaciones entre los minerales presentes en la leche materna y la microbiota materno-infantil. Nuestros datos proporcionarán información sobre el impacto de la alimentación en la microbiota y la relación de los minerales y tóxicos con ciertos grupos bacterianos. Estos resultados ayudarán a identificar posibles marcadores biológicos, con el fin de desarrollar potenciales estrategias dietéticas con funciones en la prevención y reducción del riesgo de enfermedades no transmisibles como obesidad, alergias o diabetes, donde son claves las alteraciones en la composición y actividad de la microbiota.

PRODUCCIÓN DE PREBIÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN Y GLICÓSIDOS DE POLIFENOLES. VALIDACIÓN DE SUS PROPIEDADES BIOACTIVAS PARA SU EMPLEO EN ALIMENTACIÓN FUNCIONAL

Investigadora principal: María Fernández Lobato

Centro de investigación: Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa”, CSIC-UAM. Madrid

La demanda social de nuevos productos, adaptados a las necesidades de consumidores cada vez más envejecidos, que incidan sobre determinadas dianas del organismo promoviendo un efecto positivo sobre su estado de salud general, hace que el mercado global de los alimentos funcionales siga permanentemente en alza. El objetivo general de este proyecto es la caracterización de nuevas moléculas bioactivas de aplicación en diferentes sectores industriales, principalmente en alimentación funcional.

Inicialmente nos propusimos la producción de prebióticos de segunda generación, quítooligosacáridos (COS) y derivados glicoconjugados utilizando estrategias respetuosas con el medio ambiente, materias primas renovables y biocatalizadores basados en nuevas enzimas microbianas. Nos propusimos también rediseñar algunos de los biocatalizadores más relevantes para optimizar su eficacia y selectividad. También, analizar las propiedades biológicas de los productos obtenidos en colaboración con diversos laboratorios y empresas especializadas. Durante estos últimos años de ejecución del Proyecto, se han seguido (1) caracterizando bioquímica y estructura de biocatalizadores productores de COS y heterooligosacáridos, entre ellos glicosil hidrolasas de levaduras productoras de nuevos azúcares y quitinasas que generan productos de diferente grado de acetilación; (2) el análisis a nivel estructural de la especificidad de los biocatalizadores y producido variantes con actividad mejorada y/o sesgada hacia la formación de un determinado tipo de producto; (3) simplificando protocolos y (4) analizando *in vitro* el potencial prebiótico de algunas de las moléculas producidas.

Producción Científica

- 15** Artículos generados en revistas
- 3** Comunicaciones en congresos nacionales
- 5** Comunicaciones en congresos internacionales

Producción Científica

- 18** Artículos generados en revistas
- 11** Comunicaciones en congresos nacionales
- 6** Comunicaciones en congresos internacionales

USO BIOTECNOLÓGICO DEL RELOJ CIRCADIANO PARA OBTENER PLANTAS CON MEJORADA PRODUCTIVIDAD, CALIDAD NUTRICIONAL Y RESILIENCIA AL CAMBIO CLIMÁTICO

Investigadora principal: Paloma Mas Martínez

Centro de investigación: Centro de Regulación Agrigenómica-CSIC-IRTA-UAB-UB. Barcelona

El reloj circadiano es el mecanismo celular capaz de medir el paso del tiempo para coordinar con precisión el metabolismo, crecimiento y desarrollo de las plantas en sincronía con las señales medioambientales. Los componentes y mecanismos de la función circadiana han sido ampliamente investigados en la planta modelo *Arabidopsis thaliana*. Sin embargo, los estudios del reloj circadiano en plantas de interés agronómico han empezado a desvelar un posible papel importante del reloj en rasgos de interés agronómico. El objetivo general de este proyecto es conseguir plantas de tomate que presenten una mejor productividad, calidad nutricional y resiliencia a condiciones de sequía.

Nuestro enfoque se basa en entender cómo funciona el reloj circadiano y utilizar este conocimiento para generar plantas de tomate con mayor rendimiento y calidad nutricional. Los estudios realizados el pasado año se centraron en finalizar la generación de las líneas CRISPR-Cas9 de los principales componentes del reloj circadiano (CRISPR^{clock}). En una primera etapa, analizamos los cambios de fase y amplitud en la expresión de los componentes moleculares del oscilador circadiano. Los resultados han desvelado las redes regulatorias entre los componentes del oscilador con un pico de expresión en momentos específicos durante el día y la noche.

Posteriormente, realizamos un análisis exhaustivo de cómo se ven afectados procesos esenciales del desarrollo de la planta tales como la germinación, la floración y el desarrollo de fruto en las líneas CRISPR^{clock}. Los resultados han puesto de manifiesto que el funcionamiento del reloj es esencial para controlar de forma apropiada el crecimiento y desarrollo de la planta y el fruto. También hemos analizado las respuestas de las líneas CRISPR^{clock} a estreses abióticos tales como sequía y altas temperaturas, y hemos identificado líneas con una mejorada supervivencia y adaptación a estos estreses. Finalmente, hemos enviado muestras de frutos para obtener un completo perfil metabólico y así poder determinar su calidad nutricional.

ESTRATEGIAS NUTRICIONALES Y COMPUESTOS BIOACTIVOS DIRIGIDOS HACIA ALTERACIONES DEL METABOLISMO LIPÍDICO EN CÁNCER: PLATAFORMA DE ORGANOIDES DE PACIENTES PARA LA NUTRICIÓN DE PRECISIÓN

Investigadora principal: Ana Ramírez de Molina

Centro de investigación: Fundación IMDEA Alimentación. Madrid

El objetivo de este proyecto es el diseño de estrategias nutricionales basadas en extractos bioactivos frente a alteraciones del metabolismo lipídico en cáncer. Para ello se tienen en cuenta el estado nutricional y metabólico de los pacientes integrando datos genómicos y de estilo de vida.

A lo largo del proyecto se han evaluado biomarcadores asociados al estado metabólico. También se ha propuesto que la salud metabólica (SM) junto con una puntuación de riesgo genético de lípidos predice la supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón microcítico de gran valor clínico. En línea con estos resultados, hemos definido un biomarcador altamente específico de cáncer colorrectal de inicio temprano que integra la participación de vías metabólicas, así como las disparidades de género (Fernández et al., enviado;). Además, estamos analizando el papel de la SM individual en el crecimiento del CCR, estudiando el impacto de varios parámetros en el crecimiento de esferoides de CCR, encontrando

Producción Científica

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

Producción Científica

- 7** Artículos generados en revistas
- 5** Comunicaciones en congresos nacionales
- 2** Comunicaciones en congresos internacionales

que su crecimiento se modula significativamente en presencia de ciertos plasmas humanos que comparten un perfil genético y lipídico particular, y patrones dietéticos específicos. (Cruz-Gil et al., en preparación).

Finalmente, como un factor asociado al desarrollo y progresión del cáncer, se han estudiado fenotipos metabólicos asociados con el estado de obesidad, analizando parámetros antropométricos y clínicos en voluntarios sanos y estudiando asociaciones con polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en genes metabólicos asociados con la señalización celular por nutrientes (vía mTOR).

Respecto a la identificación de estrategias nutricionales dirigidas, en un estudio reciente en voluntarios sanos se ha demostrado que el ayuno podría estar protegiendo de la toxicidad asociada a la quimioterapia. Recientemente, hemos identificado genes del metabolismo de lípidos que están implicados en la diseminación diferencial de tumores CRC a hígado y/o pulmón susceptibles de ser modulados mediante intervenciones nutricionales, incluyendo compuestos bioactivos y nutracéuticos. Además, se ha realizado un cribado de más de 20 extractos naturales, aprobados para consumo humano, para evaluar sus efectos en el control del estrés metabólico e inflamación asociados a enfermedades crónicas, incluyendo el cáncer. En un modelo preclínico de obesidad, se ha demostrado el efecto beneficioso de dos extractos, identificándose sus mecanismos moleculares de acción, para su aplicación personalizada en pacientes oncológicos, (Reguero et al. 2023, en preparación). Finalmente, se ha estudiado también la regulación epigenética de distintos compuestos para su uso dirigido en el tratamiento oncológico.

En base a resultados anteriores de la formulación basada en extracto de romero y alquilgliceroles (Lipchronic-PCT/ES2017/070263), se ha realizado un ensayo clínico con pacientes con CCR, cáncer de mama y cáncer de pulmón. Los análisis preliminares sugieren que Lipchronic tiene un efecto directo sobre mediadores del sistema inmune con posibles efectos en el control de la progresión tumoral (estudio OncoVINf-ClinicalTrials.gov/identifier-NCT05080920).

7. ENERGÍA RENOVABLE: MATERIALES Y PROCESOS

NUEVOS COMPOSITOS BASADOS EN MOFS PARA EL DESARROLLO DE PILAS DE COMBUSTIBLE

Investigadora principal: Patricia Horcajada Cortés

Centro de investigación: Instituto IMDEA Energía. Madrid

Este proyecto tiene como objetivo el desarrollo de nuevas tecnologías para la producción de energía sostenible. En particular, se centra en la preparación de nuevos materiales para su uso como electrolitos en pilas de combustible de tipo membrana de intercambio protónico (*Proton Exchange Membrane Fuel Cells, PEMFCs*). Para lograr este objetivo general, el proyecto se divide en 4 objetivos científicos: diseño y síntesis de nuevos materiales porosos híbridos cristalinos conocidos como Redes Metal-Orgánicas o MOFs (por sus siglas en inglés, *Metal-Organic Frameworks*) como electrolitos en pilas de combustible; desarrollo de materiales composite a base MOFs y diferentes especies con conductividad ya probada; caracterización completa de los materiales previamente sintetizados, incluyendo la elucidación estructural y la evaluación de sus propiedades como conductores protónicos; y desarrollo de pilas de combustible.

Durante el proyecto, se han logrado sintetizar más de 15 nuevas estructuras tipo MOF

Producción Científica

- 12** Artículos generados en revistas
- 12** Comunicaciones en congresos nacionales
- 4** Comunicaciones en congresos internacionales

basadas en ligandos polifosfonato y diferentes metales (Cu, Bi, Ni, Zr, etc.). En general, estos nuevos materiales han presentado una conductividad protónica de muy buena a moderada, destacando aquellos basados en Bi y Zr, que no solo han mostrado valores de conductividad competitivos, sino también una excelente estabilidad térmica y química. Asimismo, se han desarrollado distintos materiales compuestos, ya sea introduciendo especies portadoras de carga o por intercambio catiónico en los MOFs, mostrando valores de conductividad similares a electrolitos comerciales empleados actualmente. Los materiales desarrollados presentan un gran potencial para ser empleados en pilas de combustible debido no solo a su conductividad sino también a una mejor ciclabilidad, asociada a su robustez. Además, se evaluó la incorporación de los materiales más prometedores en membranas poliméricas de distinta naturaleza para su utilización en el dispositivo final, evaluando su estabilidad química y mecánica. Estas membranas se están estudiando actualmente ensambladas en pilas de combustible, considerando incluso la incorporación del MOF en la capa catalítica del dispositivo.

MEMBRANAS MULTIFUNCIONALES NANOESTRUCTURADAS PARA LA PRODUCCIÓN DE COMBUSTIBLES SOLARES POR FOTOSÍNTESIS ARTIFICIAL

Investigador principal: Víctor Antonio de la Peña O'Shea
Centro de investigación: Instituto IMDEA Energía. Madrid

El proyecto Art-LEAF tiene como objetivo diseñar y construir un reactor tandem foto(electro)catalítico que permita almacenar la energía solar por medio de la producción de combustibles y productos químicos. Obteniéndose los siguientes resultados:

- Desarrollo de foto-electrodos híbridos multifuncionales. Para ello se ha desarrollado una serie de materiales en función de su aplicación como ánodos o cátodos basados en heterouniones formadas por semiconductores inorgánicos, materiales híbridos polímeros conjugados/óxidos metálicos. Así, se han desarrollado una amplia variedad de sistemas inorgánicos (TiO_2 , BiVO_4 , Cu_2O , CuO , WO_3 ...) incluyendo modificaciones en su estructura química y electrónica. Por otra parte, se han sintetizado nuevos polímeros conjugados basados en diferente ligando fotoactivos como: poli(p-fenil-etileno (IEP-20 e IEP-21), de sus siglas en inglés IMDEA Energy Polymers), uno basado en tetrafenil-etileno (IEP-22) y carbazol (IEP-23, IEP-24, IEP-25), siguiendo diferentes rutas sintéticas (mini-emulsión, electro- y foto-deposición) que han permitido su integración en foto-electrodos funcionales.
- Caracterización avanzada con el fin de determinar el mecanismo de reacción. Teniendo en cuenta que estas reacciones tienen lugar en una amplia escala temporal que cubre desde los femto- a los segundos, se han combinado experimentos resueltos en tiempo combinados con estudios teóricos. Así, se han realizado absorción y fluorescencia transitoria, espectroscopia de impedancias, espectroscopia XPS a alta presión, así como absorción de rayos X tanto usando radiación sincrotrón como XFEL. Estos estudios han permitido entender el comportamiento de estos sistemas englobando los procesos de absorción de luz, dinámica de cargas, así como los mecanismos catalíticos implicados en la producción de combustibles solares.
- Construcción de una celda tandem fotoelectroquímica. Los electrodos híbridos desarrollados en el proyecto, se han evaluado en un reactor específicamente diseñado para las producciones de H_2 , así como de otros combustibles o productos químicos, obteniéndose resultados muy competitivos en comparación con el estado del arte.

Producción Científica

- 19** Artículos generados en revistas
- 20** Comunicaciones en congresos nacionales
- 11** Comunicaciones en congresos internacionales

MÁS ALLÁ DEL BIOGÁS COMO ENERGÍA RENOVABLE: CONVERSIÓN A METANOL MEDIANTE NANOPARTÍCULAS METÁLICAS EN SOPORTES TIPO METAL-ORGANIC FRAMEWORKS (MOFS). PROYECTO META2NOL

Investigador principal: Antonio Sánchez Ferrer
Centro de investigación: Universidad Autónoma de Barcelona

El objetivo principal del proyecto META2NOL es la conversión catalítica de los componentes mayoritarios del biogás, el metano y el dióxido de carbono, en un biocombustible como el metanol. El metanol, al ser líquido en condiciones ambientales, es un compuesto de mucha más fácil manipulación y transporte. De esta forma, se valorizan residuos orgánicos y se consiguen reducir los gases de efecto invernadero que contiene el biogás.

Una vez terminado el proyecto, se han conseguido la mayoría de los objetivos planteados, aunque en la reacción de conversión de metano a metanol se consiguieron resultados preliminares que no pudieron ser publicados. Sin embargo, se han publicado diversos estudios en relación a materiales prometedores para realizar la reacción de conversión de dióxido de carbono a metanol. Por ejemplo, se realizó y publicó un estudio sistemático de la capacidad catalizadora de nanomateriales de cobre y zinc. En lo que se refiere a las colaboraciones con otros centros, como resultado de una colaboración internacional con el Instituto de Electrónica de la Universidad de Montpellier se ha realizado la propuesta de una patente relacionada con el estudio de materiales de ZnO con planos cristalinos orientados. También se ha realizado una fructífera colaboración con el Instituto de Ciencia de Materiales de Barcelona para el estudio de un material novedoso como es un aerogel 3D compuesto por $\text{Cu}^0\text{ZnO}@r\text{GO}$.

Producción Científica

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

8. GRAFENO, ÁTOMOS, CLUSTERS Y NANOPARTÍCULAS METÁLICAS. FUNDAMENTOS Y APLICACIONES

CÉLULA SOLAR DE GRAFENO DE PORTADORES CALIENTES (SUGAR)

Investigadora principal: Elisa Antolín Fernández
Centro de investigación: Instituto de Energía Solar. Universidad Politécnica de Madrid. Madrid

En el proyecto SuGaR realizamos investigación fundamental con el objetivo de desarrollar una nueva generación de células solares de alta eficiencia. El funcionamiento de una célula solar se basa en que los electrones de un material semiconductor absorben la energía de los fotones del sol. Sin embargo, en los dispositivos fotovoltaicos convencionales los electrones pierden gran parte de esta energía al colisionar repetidamente con los átomos que forman el material semiconductor. En este proceso los electrones pasan rápidamente de estar “calientes” a equilibrar su temperatura con la del material. Si pudiéramos desarrollar una célula solar donde los electrones no se enfriaran antes de extraerlos, lo que se conoce como una célula solar de portadores calientes, el límite teórico de eficiencia pasaría del 41% de los dispositivos convencionales al 85%. El objetivo del proyecto SuGaR es fabricar un prototipo de célula solar de portadores calientes utilizando grafeno y otros materiales bidimensionales. Una ventaja adicional de estos materiales es que su uso nos permite fabricar dispositivos flexibles, ultrafinos y ultraligeros.

El primer hito del proyecto SuGaR fue desarrollar una estructura de célula solar convencional (unión p-n) utilizando semiconductores ultrafinos. Hemos fabricado células solares

Producción Científica

- 4 Artículos generados en revistas
- 6 Comunicaciones en congresos internacionales

compuestas de una homounión p-n de MoS_2 que alcanzan una tensión de circuito abierto de 1 V bajo una iluminación equivalente a 40 veces la irradiancia solar. Posteriormente, hemos mejorado los contactos eléctricos de la célula solar y su reflectancia frontal para alcanzar un dispositivo con una eficiencia de conversión de energía solar del 4% en un espesor de 130 nm, lo que constituye un hito en el desarrollo de células solares ultrafinas. Por último, hemos trabajado en el desarrollo de una célula solar de portadores calientes a partir de los resultados anteriores, insertando en la estructura un absorbente de grafeno y optimizando los contactos selectivos en energía, y hemos desarrollado un modelo teórico para comprender cómo se puede optimizar esta estructura para alcanzar eficiencias mayores que las obtenidas con las células solares convencionales.

CONTROL (ACTUACIÓN Y MONITORIZACIÓN) MAGNETOPLASMÓNICO DE LA LIBERACIÓN DE FÁRMACOS MEDIANTE SEMI-CORTEZAS DE FE/AU SOBRE PARTÍCULAS BIODEGRADABLES (MAGPLADRUG)

Investigador principal: Alejandro Gómez Roca

Centro de investigación: Institut Català de Nanociència i Nanotecnologia. Barcelona

El objetivo de MAGPLADRUG ha sido el diseño de nanoterapias fototérmicas y fotodinámicas controladas mediante magnetoplasmónica. El nanosistema propuesto ha permitido la acción simultánea (liberación controlada de fármacos) y la monitorización (a través de cambios en las propiedades reológicas) en cultivos celulares y en tumores inducidos en ratones. Las actividades principales desarrolladas a lo largo del proyecto han abarcado desde la nanofabricación de nanopartículas magnetoplasmónicas biodegradables (nanodomes) a base de nanoesferas de PLGA cargadas con fármacos anticancerígenos, el control (actuación y monitorización) de la terapia *in vitro* y también la construcción de un microscopio para visualizar las células cargadas con los nanodomes así como de realizar una actuación magnetoplasmónica para realizar la terapia fototérmica, la rotación magnética de los nanodomes así como la detección de propiedades reológicas que darían pistas sobre la muerte celular (apoptosis y necrosis).

Durante este proyecto se han sintetizado las nanoesferas de PLGA con paclitaxel encapsulado y que están parcialmente recubiertas de sílice y hierro (nanodomes). El hierro proporciona una gran cantidad de material magnético que le permite ser manipulado por fuerzas magnetoforéticas, pero además, debido a su forma y tamaño (20 nm de grosor), tiene configuración tipo vórtice lo que le permite tener una gran estabilidad coloidal. Los nanodomes se internalizaron en un gran porcentaje en monocitos (THP-1) no resultando ser tóxicos. El traslado de esta terapia a *in vivo* trajo resultados positivos ya que con un bajo porcentaje de fármaco y mediante terapia fototermal y actuación magnetoforética para concentrar los nanodomes en el tumor, dieron lugar a la erradicación de este. Además, se ha construido el microscopio con actuación magneto-plasmónica aunque falta optimizar la óptica para poder visualizar las propiedades reológicas del interior de las células.

Producción Científica

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

CONTROL DE FORMACIONES DE ÁTOMOS ULTRAFRÍOS: UNA NUEVA PLATAFORMA PARA LAS TECNOLOGÍAS CUÁNTICAS

Investigadora principal: Leticia Tarruell Pellegrin

Centro de investigación: Instituto de Ciencias Fotónicas, ICFO. Barcelona

Las interfaces cuánticas luz-materia son una plataforma ideal para las tecnologías cuánticas, con aplicaciones como memorias para las comunicaciones cuánticas, puertas fotón-fotón para la información cuántica, relojes atómicos para la metrología y sistemas cuánticos disipativos para la simulación cuántica. El objetivo de este proyecto es mejorar estas interfaces

utilizando efectos cooperativos en la interacción luz-materia, que aparecen cuando los emisores están a distancias inferiores a la longitud de onda de la luz, utilizando formaciones ordenadas de átomos ultrafríos.

Los principales resultados del proyecto en 2022 han sido: El desarrollo de un método para duplicar el número de átomos atrapados en trampas magneto-ópticas de estroncio. La obtención de un condensado de Bose-Einstein de estroncio-84. El desarrollo de las últimas etapas del nuevo montaje experimental construido íntegramente durante el proyecto (red óptica y objetivo de microscopio). Esperamos realizar las primeras formaciones ordenadas de átomos durante el primer trimestre de 2023 y de la investigación de estados atómicos vestidos con campos electromagnéticos radiofrecuencia [Phys. Rev. Lett. 128, 013201, (2022)] y ópticos [Nature 608, 293-297 (2022), Phys. Rev. Research 4, 043088 (2022)] en otro montaje experimental. Eso nos ha permitido adquirir la experiencia necesaria para generar redes ópticas con un paso de red inferior al límite de difracción, que abre nuevas posibilidades para la óptica cuántica con formaciones ordenadas de átomos.

Producción Científica

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

9. MATERIALES SUPERCONDUCTORES DE ALTA TEMPERATURA

BÚSQUEDA DE MATERIALES SUPERCONDUCTORES DE ALTA TEMPERATURA CRÍTICA

Investigador principal: Regino Sáez Puche

Centro de investigación: Universidad Complutense. Madrid

El proyecto de investigación está enfocado a la búsqueda de superconductores de alta temperatura crítica (T_c). Para ello se ha realizado la síntesis y caracterización estructural de óxidos mixtos con Cu en estado de oxidación mixto 2+/3+ (d^8/d^9), utilizando, entre otras, la técnica de síntesis de altas presiones y temperaturas. Los detalles químico-estructurales de los compuestos estudiados se han determinado mediante difracción de rayos X en instalaciones de radiación sincrotrón, así como difracción de neutrones y espectroscopía de muones. A lo largo del proyecto se ha abordado el estudio de superconductores de composición $M_{1-x}Cu_xSr_2RCu_2O_{7+x}$ (R=tierra rara y M=Fe y Mo), en los que la sustitución parcial de Cu por cationes en alto estado de oxidación, como Fe^{3+}/Fe^{4+} o Mo^{5+} , da lugar a una alta concentración de huecos en los planos CuO_2 . Los resultados más destacados se encuentran en las fases superconductoras $Mo_{0.3}Cu_{0.3}Sr_2TmCu_2O_{7+d}$ y $FeSr_2YCu_2O_{7+d}$ de alta T_c , 83K y 70K respectivamente. Además, se ha demostrado la coexistencia de superconductividad y magnetismo en $FeSr_2YCu_2O_{7.85}$.

En la etapa final del proyecto la búsqueda de superconductividad se ha centrado en otros cationes de elementos de transición con valencia mixta. El reciente hallazgo de superconductividad en películas delgadas de $Nd_{0.8}Sr_{0.2}NiO_2$ ha motivado el estudio de la familia de niquelatos $(R_{1-x}Sr_x)_{n+1}Ni_nO_{2n+1}$ (R= tierra rara) como posibles superconductores de alta T_c . Estos óxidos se obtienen mediante reducción topotáctica con CaH_2 a partir de las fases Ruddlesden-Popper $(R_{1-x}Sr_x)_nNi_nO_{3n+1}$. Los materiales preparados, de composición $R_{0.8}Sr_{1.2}NiO_3$, presentan Ni en coordinación plano cuadrada formando cadenas infinitas (*spin-ladder*) a lo largo del eje c y valencia mixta $Ni^{2+}(d^8)/Ni^{3+}(d^7)$, con características análogas a los cupratos, lo que sugiere un potencial comportamiento como superconductores de alta temperatura crítica.

Producción Científica

- 7 Artículos generados en revistas
- 8 Comunicaciones en congresos nacionales
- 9 Comunicaciones en congresos internacionales



1. ENFERMEDADES RARAS

FENOTIPACIÓN DE MODELOS ANIMALES DE ENFERMEDADES RARAS CON DISCAPACIDAD VISUAL

Investigador principal: Lluís Montoliu José

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

El objetivo principal de este proyecto es completar el análisis del fenotipo visual de diversos modelos animales, en ratones, generados con las herramientas CRISPR de edición genética para la investigación de la discapacidad visual asociada a la enfermedad rara humana conocida como albinismo, una condición genética minoritaria que afecta a unos 1:10.000/20.000 recién nacidos en nuestro país y de la que conocemos en la actualidad hasta 22 tipos de albinismos diferentes, cada uno de ellos asociado a mutaciones en un gen específico. Durante este segundo año de trabajo hemos continuado analizando el fenotipo visual de los modelos de ratón editados genéticamente que generamos en el laboratorio, mediante tecnología CRISPR, y que afectan a tipos de albinismo ocular, como el OA1, causado por mutaciones en el gen GPR143, o el albinismo FHONDA, causado por mutaciones en el gen SLC38A8. El trabajo ha sido realizado por Ana María Guardia Carrión, investigadora predoctoral que está completando su trabajo experimental de tesis gracias al apoyo económico de este proyecto. Hemos abordado la fenotipación visual desde tres aproximaciones metodológicas distintas. En primer lugar, mediante análisis histológico (al microscopio óptico) y citológico (al micros-

Producción Científica

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

copio electrónico) en secciones de retina de estos animales. En segundo lugar, y en colaboración con la Dra. Alexandra Rebsam (Institut de la Vision, Paris, France) hemos podido analizar las conexiones neuronales entre la retina y los núcleos de procesamiento visual del cerebro con trazadores moleculares y el uso de microscopía avanzada que permite ver el sistema visual intacto del animal sin diseccionarlo. Y, finalmente, en tercer lugar, en colaboración con el Prof. Nicolás Cuenca (Universidad de Alicante) hemos podido evaluar funcionalmente la capacidad visual de estos ratones, aplicando ensayos de electrorretinografía, en condiciones de iluminación y oscuridad, y los ensayos del test optomotor, que discrimina la agudeza visual de los ratones con un paradigma de comportamiento.

MARCADORES SÉRICOS EN PACIENTES CON NEVUS MELANOCÍTICOS CONGÉNITOS: CORRELACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA Y GENÉTICA

Investigador principal: Pedro Redondo Bellón

Centro de investigación: Universidad de Navarra. Pamplona

Los *nevus* melanocíticos congénitos medianos/grandes/gigantes (NMC) son rasopatías somáticas. Su abordaje cuando no se han desarrollado complicaciones es controvertido y cuando estas aparecen, su curso es fatal. No todos los NMC tienen una evolución similar, siendo posibles la proliferación desproporcionada, el desarrollo de melanoma, la regresión o la estabilidad. No se han definido predictores clínicos, analíticos, histológicos ni genéticos que personalicen el abordaje o aproximen el consejo a los pacientes. Sería de gran utilidad un marcador de proliferación que permitiera establecer qué lesiones se encuentran en fase activa y cabe tratar y qué otras se encuentran estables y pueden seguirse. Hipotetizamos, en base a la plausibilidad fisiopatogénica, a estudios en otras neoplasias y a un estudio preliminar, que las proteínas S-100, RAGE y SOX10 podrían estar elevadas en suero y sus niveles podrían correlacionarse con características clínico-patológicas y/o genéticas. Proponemos un estudio para determinar el significado y la utilidad de estos tres biomarcadores, así como una posible modulación farmacológica con nuevas terapias diana.

Durante el último año se ha finalizado el análisis de los biomarcadores séricos. En un grupo de 10 pacientes con NMC hemos realizado cultivos de explantes tisulares y probado diferentes tratamientos. Durante este último año se ha finalizado el análisis de imagen mediante multiplex para estudiar si la celularidad y/o proliferación del tejido névico varía con alguno de los tratamientos probados. Los resultados se están analizando.

CARACTERIZACIÓN DE DIANAS MACROMOLECULARES COMO CLAVE PARA LA COMPRENSIÓN, DIAGNÓSTICO Y DISEÑO DE TERAPIAS EN ENFERMEDADES RARAS

Investigador principal: Vicente Rubio Zamora

Centro de investigación: Instituto de Biomedicina de Valencia. CSIC

Hemos avanzado notablemente hacia la terapia del déficit de fosfomanomutasa 2 (PMM2) al desarrollar una plataforma para la identificación experimental de mutaciones patogénicas potencialmente curables con farmacochaperonas (Segovia-Falquina. Hum Mutat 2022). La determinación de la estructura de CAD para un mejor diagnóstico y comprensión de su deficiencia está más cerca al haber conseguido estabilizar el homooligómero de CAD mediante bioingeniería (puentes disulfuro intercadenas; Del Caño-Ochoa. Molecules 2023). Un hito hacia la mejor comprensión molecular del déficit de NAGS ha sido nuestra determinación (gracias a la criomicroscopía electrónica) de la primera estructura de una NAGS eucariótica. Usando aproximaciones de biología comparada hemos arrojado cierta luz sobre incógnitas de la función de PLPHP (proteína-diana de epilepsia vitamina B₆-dependiente) (Tremiño. Life (Basilea) 2022). También hemos facilitado el diagnóstico/

Producción Científica

- 1** Artículos generados en revistas
- 1** Comunicaciones en congresos internacionales

Producción Científica

- 7** Artículos generados en revistas
- 4** Comunicaciones en congresos nacionales
- 8** Comunicaciones en congresos internacionales

caracterización experimental del déficit de P5CS usando P5CSs no humanas, sorteando problemas del enzima humano.

Además hemos recogido frutos tangenciales. Nuestro trabajo sobre deficiencia de CPS1 nos ha involucrado en el descubrimiento de una molécula pequeña inhibidora de CPS1 con potencial anticáncer de pulmón (Makris. *Cancer Commun* 2023). Nuestras habilidades en dinámica molecular, adquiridas para este proyecto, nos han permitido contribuir a la comprensión de la enfermedad rara causada por mutaciones en la proteína Gemin5 (Francisco-Velilla. *Life Sci Alliance*. 2022; y *Comput Struct Biotechnol J*. 2022). Otras herramientas del proyecto han sido cruciales para la descripción / caracterización de un nuevo error congénito (deficiencia de fosfopantotenoilcisteína descarboxilasa) (Bravo-Alonso. *J Inherit Metab Dis*. 2022).

ACIDEMIA PROPIÓNICA: IMPACTO EN EL EPIGENOMA Y EL PROTEOMA EN RELACIÓN CON EL FENOTIPO CARDÍACO Y NEUROLÓGICO

Investigadora principal: Eva María Richard Rodríguez

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

Nuestro grupo desarrolla estudios traslacionales para generar y caracterizar modelos animales y celulares relevantes para enfermedades metabólicas hereditarias específicas, que son enfermedades raras con una necesidad clínica de mejorar las terapias existentes. El objetivo principal de este proyecto es estudiar los mecanismos fisiopatológicos específicos que contribuyen a la progresión de la cardiomiopatía y de las alteraciones neurológicas en la acidemia propiónica (AP), que son las principales causas de mortalidad y morbilidad en esta enfermedad.

En este periodo se han obtenido los siguientes resultados: 1. El tejido cardíaco del modelo hipomorfo de AP presenta alteraciones en el metabolismo energético y función mitocondrial, sin embargo, no se han observado estas alteraciones en el tejido nervioso a la edad de 5 meses. Asimismo, el tratamiento con bezafibrato (agonista de la familia de factores de transcripción PPAR) ha mostrado potencial terapéutico al promover una mejora del metabolismo energético y función mitocondrial, así como una recuperación parcial de la homeostasis redox en el corazón del modelo animal. 2. Los cardiomiocitos derivados de iPSCs del paciente PCCB presentan una sobreexpresión de miRNAs específicos de corazón y una alteración de las vías de señalización que regulan, incluyendo un aumento en la expresión de marcadores de daño cardíaco y de canales iónicos, aumento de estrés oxidativo, disminución en la respiración mitocondrial y autofagia, y acumulación lipídica. 3. Los astrocitos derivados de iPSCs del paciente PCCA presentan un defecto en la maduración y funcionalidad, una disfunción mitocondrial y desregulación de miRNAs específicos de cerebro. Nuestro trabajo pone de manifiesto que los cardiomiocitos y astrocitos derivados de iPSCs suponen unos modelos humanos apropiados para profundizar en la fisiopatología de esta enfermedad y suponen un punto de partida para la evaluación de nuevos compuestos terapéuticos que ayuden a mejorar la calidad de vida de los pacientes.

EL TRANSPORTADOR NEURONAL DE GLICINA GLYTE EN HIPERPLEXIA: UNA PATOLOGÍA GLICINÉRGICA DEL DESARROLLO

Investigadora principal: Beatriz López Corcuera

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

La hiperplexia (OMIM 149400), es un síndrome clínico raro caracterizado por respuestas de sobresalto exageradas e hipertonía neonatal que puede ser letal en neonatos. Se origina por mutaciones de falta de función de proteínas cruciales para la neurotransmisión gliciné-

Producción Científica

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

gica como el transportador neuronal GlyT2 (*gen SLC6A5*). En este año hemos continuado con la caracterización de la nueva variante identificada de GlyT2 en un paciente infantil de hiperplexia en Reino Unido. Hemos avanzado demostrando una mayor interacción del mutante con la chaperona calnexina en retículo endoplásmico desde donde es abundantemente degradado. Mediante etiquetado diferencial y coexpresión de transportadores silvestre y mutante hemos comprobado que el tráfico silvestre no es alterado, descartando una acción dominante negativa. Para el rescate de este y otros mutantes de hiperplexia usamos los ligandos que previamente establecimos como chaperonas químicas.

Otro objetivo nos llevó a reconocer que una serín-proteasa (y no calpaína) es la responsable de la proteólisis diferencial de otra variante de hiperplexia que genera un fragmento N-terminal que puede obstaculizar ciertas interacciones de GlyT2. Finalmente, para estudiar el efecto de las mutaciones de hiperplexia sobre vías de señalización que controlan el desarrollo perinatal de GlyT2, estudiamos las cascadas de señalización que afectan a la colocación de GlyT2 con la proteína marcadora de diferenciación neuronal Gap43 en células PC12 diferenciadas con NGF. También estudiamos cómo estas cascadas regulan a GlyT2 en neuronas primarias. La regulación de GlyT2 por la vía de hedgehog evidenciada por nuestro grupo, se ha hecho extensiva a mutantes seleccionados con alteraciones en ubiquitinación en neuronas primarias para evaluar posibles defectos en esta regulación. Este proyecto nos llevará a conocer la contribución del desarrollo a los fenotipos de hiperplexia humana en varios sistemas experimentales que deseamos finalmente evaluar en un sistema *in vivo* como el de pez cebra.

Producción Científica

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

2. TERAPIA PERSONALIZADA, INMUNOTERAPIA Y CÁNCER

EL MICROBIOMA TUMORAL Y LOS PERFILES INMUNITARIOS COMO PREDICTORES DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE VEJIGA NO MÚSCULO-INVASIVO DE ALTO GRADO (ESTUDIO MIT-BC)

Investigadores principales: Nuria Malats Riera y Ravid Straussman

Centro de investigación: Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas. Madrid y Weizman Institute of Science. Rehovot

Esta propuesta se centra en el cáncer de vejiga no músculo-invasivo de alto grado (hg-NMIBC), un subgrupo agresivo pero desatendido de una neoplasia humana muy costosa. Nuestro objetivo es caracterizar a fondo el perfil del microbioma del hg-NMIBC humano sin tratamiento previo e investigar su asociación con los infiltrados inmunitarios y la respuesta a BCG, la terapia inmunológica estándar para este tipo de cáncer. Realizaremos perfiles dinámicos de los cambios en la composición microbiana e inmunitaria de los tumores en el contexto de un estudio prospectivo de pacientes con hg-NMIBC que reciben BCG. Por último, estudiaremos los mecanismos moleculares involucrados utilizando modelos de ratón de carcinogénesis química singénica de hg-NMIBC: i) para probar el efecto de las especies bacterianas identificadas en el panorama inmunológico local y sistémico y la respuesta a BCG intravesical, y ii) evaluar si los hallazgos de (i) se recapitulan en tumores humanos de pacientes tratados con BCG intravesical.

Hemos identificado los grupos de pacientes y hemos recuperado las muestras de tejido tumoral apareadas a muestras de orina de estos pacientes (N=125). Hemos llevado a cabo estudios pilotos en coordinación con el WIS para identificar los procedimientos de extracción de DNA de muestras de orina con mejor rendimiento. Se han establecido los protocolos y se está completando la extracción del DNA y RNA de ambos tipos de muestras.

Hemos diseñado y traducido al inglés los cuestionarios, implementado las bases de datos y puesto a punto los protocolos de recogida de muestras (sangre, orina, heces y tejido) para empezar el estudio prospectivo.

RED NACIONAL DE METÁSTASIS CEREBRAL (RENACER): IMPLANTACIÓN, DESARROLLO Y COORDINACIÓN

Investigadora principal: Eva Ortega Paíno

Centro de investigación: Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) Madrid

La Red Nacional de Metástasis Cerebrales (RENACER) es un marco colaborativo único, en el que el Biobanco CNIO es el eje vertebrador que trabaja en la identificación, recogida y caracterización de muestras de metástasis cerebrales, para ser puestas a disposición de la comunidad investigadora, con el objetivo de promover la investigación en este campo, y mejorar así su diagnóstico y tratamiento. Este proyecto busca generar una colección única de metástasis cerebrales que permita llevar a cabo estudios básicos y clínicos que ayuden a avanzar en conocimiento, y trasladarlo a ensayos farmacológicos, fomentando el desarrollo de tratamientos personalizados más eficientes y dirigidos.

RENACER, basada en un esfuerzo coordinado, permite la recogida de muestras, acompañadas de datos e información clínica, siguiendo procedimientos normalizados y armonizados, y bajo altos estándares de calidad, lo que le ha permitido posicionarse como un referente nacional e internacional para investigadores y clínicos interesados en la metástasis cerebral, y en un repositorio clave de este valioso material.

La red, hasta la fecha, está compuesta por 16 hospitales de referencia a nivel nacional, mientras sigue ampliando a nuevos especialistas y centros, tanto dentro como fuera de España. Con los que se han recogido y procesado un total de 120 casos confirmados, generándose un total de 873 muestras, disponibles para investigación.

Además, a través de esta iniciativa hemos establecido: una vertebración de centros hospitalarios y de investigación para el envío de muestras y datos epidemiológicos y clínicos, con una calidad extraordinariamente alta, y su procesamiento y caracterización ómica, generando un repositorio único de metástasis cerebrales: una estrategia óptima para el establecimiento de subgrupos de metástasis cerebrales; según su perfil genético, farmacológico y molecular, para la validación de nuevos fármacos y biomarcadores específicos; y una masa crítica para la organización de proyectos de investigación conjuntos, incluyendo la industria farmacéutica, que permita el desarrollo de nuevos enfoques y aproximaciones, alcanzando un mayor impacto en la clínica, y avanzando en el desarrollo de terapias y tratamientos personalizados.

Producción Científica

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

3. INFECCIÓN: ALERTA PRECOZ, PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO INMEDIATO Y UNIVERSAL DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS BASADO EN CAPILARES OPTOMECAÑICOS

Investigador principal: Eduardo Gil Santos

Centro de investigación: Instituto de Micro y Nanotecnología (CSIC)

Se han realizado simulaciones precisas acerca de las dimensiones que deben tener los sensores basados en capilares optomecánicos que se utilizarán a lo largo del proyecto. Los

dispositivos deberán tener unas dimensiones de entre 100 y 200 micras de largo, y entre 10 y 20 micras de diámetro. Además, poseerán microburbujas localizadas con diámetros de entre 20 y 30 micras. La pared del capilar no podrá tener un espesor inferior a 2 micras. Además, se ha montado un sistema experimental capaz de fabricar estos dispositivos a partir de microcapilares comerciales de silica. El proceso de fabricación consta de 2 pasos. El primer paso consiste en calentar los microcapilares comerciales mediante una llama, al tiempo que se estiran utilizando microposicionadores. Este paso permite reducir el diámetro de los capilares comerciales de las 350 micras iniciales hasta un mínimo de 6 micras. El segundo paso consiste en inyectar nitrógeno en los microcapilares, mientras se siguen calentando, lo que incrementa su presión interna y da lugar a la formación de microburbujas localizadas de entre 15 y 50 micras de diámetro. Controlando el tiempo de estiramiento, la potencia de la llama, la presión del nitrógeno y el tiempo de inyección del mismo, es posible controlar las dimensiones finales del dispositivo. Posteriormente, se ha modificado este sistema experimental sustituyendo la llama por un láser de CO₂. Este sistema permite controlar de manera más precisa el calor generado y la localización del mismo y, en consecuencia, las dimensiones de las burbujas generadas.

Por último, se ha montado un sistema experimental que permitirá caracterizar los modos mecánicos y ópticos de los sensores, al tiempo que fluyen bacterias en el interior de los mismos. El sistema consta de láseres sintonizables en el infrarrojo cercano, analizadores de espectros y controladores de flujo.

IMAGEN MOLECULAR DE LA INFECCIÓN POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE

Investigadora principal: Beatriz Salinas Rodríguez

Centro de investigación: Fundación para la Investigación Biomédica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

El objetivo general del proyecto es el desarrollo de nuevos agentes de imagen basados en anticuerpos radiactivos selectivos de *C. difficile* y su evaluación *in vivo* en modelos animales como herramienta no invasiva capaz de determinar el grado de gravedad de la infección, así como la respuesta a tratamiento y capacidad de detección de recaídas mediante imagen inmunoPET.

Hasta la fecha se ha llevado con éxito la síntesis y caracterización de los trazadores basados en el anticuerpo comercial Bezlotoxumab marcado radiactivamente con los isótopos Circonio 89 (89Zr) y Galio 68 (68Ga). Los resultados obtenidos en este primer paquete de trabajo "PT1. Síntesis, validación y evaluación de nuevos agentes de imagen basados en anticuerpos anti *C. difficile*" han demostrado una pureza del compuesto >99%, un alto rendimiento radioquímico (83.7±1.3%, en el caso del 89Zr-Bezlo y 47±10,7%) y una elevada actividad específica (1.6±0.1mCi/mg). A pesar de que el proyecto proponía el desarrollo de trazadores empleando los anticuerpos comerciales Bezlotoxumab y Actoxumab, la retirada del mercado del segundo de ellos debido a los resultados negativos en su transferencia clínica nos ha motivado a centrarnos en el anticuerpo Bezlotoxumab, aun en ensayos clínicos. Dentro del segundo paquete de trabajo "PT2. Evaluación *in vivo* de los nuevos radiotrazadores para la detección de *C. difficile* por inmunoPET" hemos comenzado con las pruebas para poner a punto el modelo animal. Dentro del "PT2.1. Validación del curso temporal de la infección por *C. difficile* en ratones". A pesar de que el modelo ha mostrado una ligera infección en el tejido diana, confirmado no solo por evaluación visual del tejido sino también mediante histología con tinción HyE, actualmente nos encontramos modificando las condiciones de inóculo y preacondicionamiento de los animales para tener un modelo más reproducible y similar al escenario clínico.

Producción Científica

- 1** Comunicaciones en congresos nacionales
- 1** Comunicaciones en congresos internacionales

4. ENVEJECIMIENTO Y ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

PAPEL DE LA DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL EN EL COLAPSO ENERGÉTICO ASOCIADO AL ENVEJECIMIENTO Y FRAGILIDAD. ASPECTOS BÁSICOS Y TRASLACIONALES

Investigador principal: José Viña Ribes

Centro de investigación: Universidad de Valencia

En este proyecto de investigación nos propusimos estudiar mecanismos por los cuales se pierde energía durante el envejecimiento. Nuestros estudios previos muestran que los centenarios son un excelente modelo de envejecimiento satisfactorio porque, no solo lo gran vivir muchos años, sino que lo hacen con una gran calidad de vida. Investigaciones previas de nuestro grupo *FRESHAGE* muestran que hay genes especialmente asociados a los centenarios como el Bcl-xL.

Por otro lado, genes como el AhR sirven para proteger contra las alteraciones del exposoma, es decir, el daño que el medio ambiente contaminado causa en las personas, especialmente en las mayores. Hemos observado que los hijos de centenarios sobre-expresan estos genes específicos y sobre todo, que son menos frágiles, es decir, que tienen más calidad de vida que los hijos de no centenarios de su misma edad (70 a 75 años).

Los experimentos en animales que sobre-expresan Bcl-xL muestran que este gen induce un aumento de la longevidad en moscas *Drosophila* y del vigor y envejecimiento satisfactorio en ratones. Por tanto, tenemos dianas terapéuticas para promover envejecimiento satisfactorio. Uno de los suplementos más utilizados es el ribósido de nicotinamida. En nuestro proyecto hemos suplementado ratones viejos con ribósido de nicotinamida y hemos observado que tienen más fuerza y mejor coordinación motora que los no suplementados. Esto disminuye las caídas, un problema fundamental en el anciano.

El mecanismo que hemos encontrado es que la suplementación disminuye el estrés oxidativo lo cual se relaciona no con el envejecimiento sino con la fragilidad de acuerdo con nuestra teoría de los radicales libres de la fragilidad.

Los resultados son esperanzadores porque permitirán vislumbrar mecanismos para mantener una mejor calidad de vida en las personas mayores.

PÉRDIDA AUDITIVA Y DEMENCIA

Investigador principal: Manuel Sánchez Malmierca

Centro de investigación: Universidad de Salamanca

El objetivo de este proyecto es probar la aplicabilidad de los principios de la codificación predictiva en el estudio de la percepción auditiva a nivel neuronal, en diferentes etapas de la jerarquía auditiva, y evaluar cómo se ve afectada en el envejecimiento y la enfermedad de alzhéimer y por la pérdida de audición.

Hasta ahora hemos entrenado dos grupos de ratas sanas para que discriminaran tonos discrepantes incluidos en una secuencia regular (paradigma “oddball”) para evaluar la influencia de la atención. Los animales fueron expuestos a diferentes variaciones del paradigma “oddball” cambiando la probabilidad estándar/discrepante (70%/30% y 90%/10%), el intervalo entre estímulos (1,5, 2 y 4 segundos) y el contraste de frecuencia (0,5, 0,75, 1,00, 1,25 octavas). Además, hemos diseñado una variación del paradigma “oddball” en la que el contraste de frecuencia entre el tono estándar y el discrepante variaba aleatoriamente entre 9 posibilidades.

Producción Científica

5 Artículos generados en revistas

Producción Científica

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

Hemos calculado el índice de discriminación d' , para determinar la capacidad del animal para reconocer tonos discrepantes donde d' aumenta directamente con la capacidad discriminatoria.

Los resultados muestran que: 1) el valor de d' es >1 en las diferentes variaciones del intervalo entre estímulos, aunque no muestra diferencias; 2) los contrastes de frecuencia muestran una tendencia ascendente en d' a medida que aumenta el contraste, en ambos grupos, pero d' parece estabilizarse cuando el contraste alcanza 1.00-1.25 octavas; 3) disminución significativa en los valores d' para todos los contrastes probados cuando la probabilidad se cambia de 90%/10% a 70%/30%; 4) por último, d' es similar en el paradigma "oddball" clásico y en el paradigma de tono discrepante múltiple. El porcentaje de respuestas para cada frecuencia discrepante es similar para todos los contrastes excepto para los más próximos a la frecuencia estándar, donde es menor y la latencia de las respuestas para cada frecuencia discrepante es constante.

EFFECTOS DE LOS CAMPOS MAGNÉTICOS ESTÁTICOS SOBRE EL CEREBRO: ESTUDIO DE LOS MECANISMOS

Investigadora principal: Vanesa Soto León

Centro de investigación: Hospital Nacional de Parapléjicos de Toledo

La capacidad de modular focalmente la actividad cerebral a través del cuero cabelludo usando técnicas de estimulación cerebral no invasiva ofrece una herramienta poderosa para estudiar la función del cerebro humano y una atractiva oportunidad para desarrollar tratamientos no farmacológicos para los trastornos neurológicos y psiquiátricos.

La estimulación transcraneal por campo magnético estático es una técnica de estimulación no invasiva sencilla y de bajo coste comparada con otras. Se basa en la aplicación transcraneal de un campo magnético estático relativamente fuerte –obtenido con imanes de neodimio– que modifica la actividad neuronal de la corteza cerebral sobre la región donde se aplica.

Son varios los mecanismos propuestos en la literatura para explicar los efectos de la tSMS. El mecanismo recientemente publicado por nosotros en la revista *Frontiers*, es el único conocido hasta hoy que puede considerarse un candidato realista a explicar el fenómeno. Nuestra hipótesis central es que el mecanismo que puede explicar los efectos que la tSMS produce en el sistema nervioso puede deberse a la fuerza/presión que esta estimulación crea sobre las estructuras nerviosas que se encuentran bajo este campo magnético.

El objetivo principal de este proyecto es describir el mecanismo que hace que los campos magnéticos estáticos modifiquen la actividad neural. La comprensión de los efectos de la tSMS desde un punto de vista de los mecanismos permitiría optimizar su uso y posiblemente generar protocolos de estimulación más eficientes pudiendo así ayudar a prescribir esta estimulación como tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y de envejecimiento. Los pacientes se podrían beneficiar de las ventajas que tiene esta técnica de estimulación no invasiva respecto a otras que ya se usan como puede ser la TMS y la tDCs al ser esta nueva técnica barata, fácil de aplicar, pudiéndose realizar en el domicilio del paciente.

Producción Científica

- 1** Artículos generados en revistas
- 1** Comunicaciones en congresos nacionales

5. DIÁLOGO INTERCELULAR E INTERACTOMA: IMPLICACIONES PATOLÓGICAS

DISECCIONANDO EL PAPEL DE LA VÍA DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGFR) DE HEPATOCITOS EN EL INTERACTOMA CELULAR DENTRO DEL NICHO FIBRÓTICO HEPÁTICO

Investigadora principal: Isabel Fabregat Romero

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

La fibrosis hepática es la consecuencia de una lesión crónica en el hígado en presencia de un componente inflamatorio. Aunque se conocen los principales ejecutores de esta activación, los mecanismos que conducen al proceso inflamatorio que media la producción de los factores profibróticos no están bien caracterizados. La señalización mediada por el Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) en hepatocitos es esencial en los procesos regenerativos del hígado, sin embargo, no está claro aún el papel que juega en el nicho fibrótico.

Nuestro grupo ha generado y validado un modelo de ratón que expresa en hepatocitos una forma truncada inactiva del EGFR (ratones Δ EGFR). El presente proyecto proponía analizar el papel de la vía del EGFR del hepatocito en el interactoma celular del nicho fibrótico en ratones WT y Δ EGFR sometidos a dos modelos de inducción de fibrosis (hepatocitaria o biliar). Durante este primer año y medio de proyecto, los resultados en los modelos *in vivo* han indicado que la actividad de EGFR específica de los hepatocitos regula la interacción entre las células hepáticas parenquimatosas y no parenquimatosas, promoviendo la respuesta proinflamatoria activada durante la lesión hepática y, por lo tanto, contribuyendo a la patogenia de la enfermedad. Estudios *in vitro* han indicado que los hepatocitos pueden regular directamente el fenotipo de los macrófagos mediante la secreción de factores específicos, cuya expresión depende de la activación de la vía de señalización de EGFR. Estudios transcriptómicos y proteómicos, actualmente en marcha, permitirán analizar los mecanismos moleculares específicos, regulados por la vía del EGFR, que son responsables de los cambios en el fenotipo secretor de los hepatocitos.

ANÁLISIS DE LA REGULACIÓN POST-TRADUCCIONAL DE LOS PROCESOS RELACIONADOS CON ANGIOGÉNESIS E INFLAMACIÓN DURANTE LA PROGRESIÓN Y RECURRENCIA DIFERENCIAL DEL CÁNCER COLORRECTAL

Investigadora principal: Petronila Penela Márquez

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

El cáncer colorrectal (CCR) es la tercera enfermedad tumoral más diagnosticada y las tasas de recurrencia y metástasis son aún altas, incluso en etapas tempranas de la enfermedad. La interacción de células epiteliales transformadas con un microambiente pro-tumoral angiogénico y proinflamatorio es clave en la progresión tumoral. La regulación de la señalización por quinasas no genéticamente alteradas surge también como un importante proceso tumoral.

Dada la evidencia disponible y datos previos, propusimos que la quinasa GRK2 podría ser un marcador pronóstico de recurrencia en CCR, con influencia en el desarrollo del tumor y en la resistencia al tratamiento de manera dependiente del estadio. Nuestro objetivo es investigar las alteraciones de GRK2 en pacientes con CCR y en modelos celulares y animales de progresión tumoral, explorando varios ejes de señalización proinflamatorios y angiogénicos vinculados a la proliferación y supervivencia de células epiteliales intestinales.

Producción Científica

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

Producción Científica

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

En este periodo se analizó los niveles de GRK2 y socios relevantes como HuR en respuesta a tratamientos de la citoquina pro-inflamatoria PGE2, un factor clave en la progresión del CCR. En base a los niveles basales de GRK2 en un panel de líneas CCR se seleccionaron aquellas con expresión diferencial de GRK2 en estadio temprano (alto nivel, Caco2 versus bajo nivel, SW480) y en estadio tardío (alto nivel SW620, versus bajo nivel, HCT116). Los perfiles de expresión de HuR varían en respuesta a PGE2 diferencialmente dependiendo del tipo celular. La potencia de inducción de HuR por PGE2 parece correlacionar positivamente con similares cambios en los niveles de GRK2, compatible con un feedback positivo entre ambas proteínas, excepto en la línea HCT116 donde los cambios son opuestos. Estamos abordando el tipo de interrelación entre ambas proteínas, y extendiendo el estudio a otros interactores como endoglina, cuyos resultados ayudarán a desvelar nuevos mecanismos de acción de PGE2 en cáncer de colon.

BIOINTERACTÓMICA DE LA RESPUESTA AL DAÑO EN EL ADN EN HOMEOSTASIS Y LA ENFERMEDAD

Investigadora principal: Irene Díaz Moreno

Centro de investigación: Universidad de Sevilla

La reparación del ADN conlleva una compleja red de señalización celular que asegura la integridad del genoma denominada Respuesta al Daño del ADN (*DDR*, de sus siglas en inglés), donde las modificaciones post-traducción de las proteínas implicadas son cruciales. Los avances previos del grupo *Biointeractiva*, en el contexto del presente proyecto, permitió identificar un conjunto de proteínas relacionadas con la *DDR*, nucleares y citoplasmáticas, que interactúan con el citocromo c respiratorio (Cc). Las funciones del Cc están, además, reguladas por la fosforilación de sus tirosinas 48 y 97, entre otras. De hecho, los mutantes fosfomiméticos del Cc revelaron cambios estructurales y dinámicos significativos que afectan a la funcionalidad de la hemoproteína y la interacción con sus dianas.

En este proyecto se propone un papel para el Cc extramitocondrial que va más allá de la señalización de la apoptosis. La migración del Cc al núcleo poco después del daño en el ADN, incluso antes de la activación de las caspasas y la formación del apoptosoma en el citoplasma, permite la interacción de este con una variedad de chaperonas de histonas bien conocidas, tales como ANP32A/B, NPM and SET-TAF-I β , involucradas en la remodelación de la cromatina y la respuesta al daño del ADN. Los resultados obtenidos muestran que el Cc nuclear afecta a los eventos de desfosforilación y desencadena la activación de p53 durante la reparación del ADN dañado. Las conclusiones son relevantes y se han publicado en revistas de alto impacto.

El objetivo final del proyecto es dilucidar cómo responden las células al daño del ADN y contribuir a esclarecer las bases moleculares del cáncer y las enfermedades neurodegenerativas. El desarrollo del proyecto nos permitirá asimismo determinar si la fosforilación del Cc en residuos específicos podría usarse como biomarcador de enfermedades humanas, abriendo la puerta al diseño de nuevos fármacos.

INTERACCIONES ENTRE BACTERIAS Y CÉLULAS DE MAMÍFERO: PAPEL DE LOS ESFINGOLÍPIDOS Y UN NUEVO ENFOQUE EXPERIMENTAL

Investigador principal: Félix María Goñi Urcelay

Centro de investigación: Universidad del País Vasco (UPV-EHU)

La vía de señalización de los esfingolípidos proporciona una respuesta a las situaciones de estrés celular, a partir de la hidrólisis de la esfingomielina por la esfingomielinasa ácida, produciendo ceramida y, finalmente, conduciendo a la apoptosis. La infección bacteriana

Producción Científica

- 14** Artículos generados en revistas
- 3** Comunicaciones en congresos nacionales
- 26** Comunicaciones en congresos internacionales

es una causa importante de estrés, derivada de la interacción entre la célula procariota y la eucariota, en la que se está encontrando que los esfingolípidos como la esfingomielinina y la ceramida juegan un papel muy importante. En el segundo año de este proyecto, centramos nuestra investigación en la citocina interferón-gamma (IFN- γ). IFN- γ es un regulador clave de la inmunidad innata y adaptativa, involucrado en un gran conjunto de enfermedades humanas que van desde la aterosclerosis hasta el cáncer. El IFN- γ ejerce su efecto de señalización al unirse a un receptor específico localizado en la membrana plasmática celular, denominado receptor de interferón-gamma (IFN- γ R).

Hemos investigado el papel que los lípidos bioactivos como el colesterol (Chol), los esfingolípidos (SP) y la fosfatidilcolina (PC), todos ellos abundantes en la membrana plasmática, tienen en la activación del IFN- γ . Primero llevamos a cabo experimentos de fotoafinidad *in vivo* utilizando lípidos radioactivos y fotoactivables, para caracterizar la unión de lípidos a IFN- γ R en su entorno nativo. Utilizamos esfingosina bifuncional (Sph), un precursor lipídico de SP, Chol bifuncional y PC. Los experimentos de competición se realizaron administrando por separado a las células los análogos bifuncionales y cantidades crecientes de los correspondientes lípidos nativos competidores. En esta etapa, consideramos que hemos descifrado el papel que desempeña el colesterol en la modulación de las funciones de IFN- γ R de la superficie celular, e identificado la interacción IFN- γ R2TMD-Chol como un posible objetivo farmacológico para la regulación del eje de señalización IFN- γ /IFN- γ R1/IFN- γ R2/Chol en un gran número de enfermedades en las que la señalización por IFN- γ se halla íntimamente involucrada.

Producción Científica

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

6. SEGURIDAD ALIMENTARIA Y BIOTECNOLOGÍA

FÓRMULAS NUTRICIONALES PARA EL CONTROL DEL DÉFICIT DE ÁCIDO DOCOSAHEXAENOICO (DHA) Y ÁCIDO ARAQUIDÓNICO (AA) EN NIÑOS EXTREMADAMENTE PREMATUROS

Investigador principal: Miguel Sáenz de Pipaón Marcos

Centro de investigación: Instituto de Investigación Biomédica. Hospital Universitario La Paz

Objetivo 1. Desarrollo de fórmulas nutricionales biodisponibles de DHA y AA para niños extremadamente prematuros: Estudio de la emulsión utilizada en ensayo clínico en un modelo de digestión *in vitro*. Una vez terminada la fase intestinal, se centrifuga el producto de la digestión y se obtienen tres fases. La fase micelar es la fase bioaccesible y la fase oleosa representa la porción no digerida del aceite. La fase oleosa está compuesta principalmente por diacilgliceroles y triacilgliceroles. Esta fase oleosa corresponde a ca. 30% de todo el aceite digerido lo que indica muy mala digestibilidad de este aceite.

Objetivo 2. Validación clínica y molecular de fórmulas nutricionales biodisponibles de DHA y AA para extremadamente prematuros.

Objetivo 3. Mecanismos moleculares implicados en el resultado clínico de fórmulas nutricionales biodisponibles de DHA y AA para lactantes extremadamente prematuros. Se seleccionaron 50 genes, clasificados en vías genéticas, y 60 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) posiblemente funcionales y previamente asociados con el metabolismo, la salud metabólica y el sistema inmunológico. Se ha llevado a cabo la recogida de muestras y extracción de ADN de 35 pacientes, a 19 de ellos (54.3%) se les ha administrado el tratamiento (n=7, dosis de 60 mg/kg y n=12 dosis de 80 mg/kg) y a 16 de ellos (45.7%) se les ha administrado placebo. Actualmente se está realizando el genotipado de dichas muestras.

Producción Científica

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

ESTUDIO DE LA CONEXIÓN ENTRE LA HOMEOSTASIS DE ROS/RNS Y LA RED DE SEÑALIZACIÓN CIRCADIANA: MÁS ALLÁ DEL NIVEL GENÉTICO

Investigadora principal: María del Carmen Martí Ruiz

Centro de investigación: Centro de Edafología y Biología Aplicada del Segura (CEBAS)-CSIC

Las plantas, mediante su reloj circadiano, pueden medir el tiempo y, predecir y adaptarse a los cambios ambientales. En plantas, el reloj circadiano regula la expresión de numerosos genes, estando así involucrado en numerosos procesos biológicos y fisiológicos. Comprender cómo la red circadiana regula estos procesos y afecta a la productividad de las cosechas posee un gran interés agronómico.

Los estreses abióticos como la salinidad, gozan de un interés creciente debido a su impacto en la producción de alimentos, en un escenario de reducción de tierra cultivable y recursos hídricos, y de cambio climático.

Las células vegetales generan especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ROS/RNS) implicadas en el metabolismo general, pudiendo ser dañinas para los componentes celulares e implicadas en señalización celular, promoviendo la defensa frente a situaciones adversas. Es importante que la homeostasis de ROS/RNS y los ciclos diarios de luz y oscuridad estén en sintonía para favorecer la productividad de los cultivos.

Este proyecto estudia la conexión entre la homeostasis de ROS/RNS y la red circadiana. Por un lado, pretende determinar el alcance de la regulación de la homeostasis de ROS por la red circadiana de Arabidopsis y si esta también se encuentra involucrada en la homeostasis de RNS y en las respuestas de ROS/RNS a estrés salino. Finalmente, se pretende transferir estos resultados a una especie de interés agronómico como es el almendro con el objetivo de identificar genes que mejoren su productividad. Hasta la fecha, hemos puesto a punto la metodología y llevado a cabo las determinaciones, en ciclos de luz-oscuridad de 24 h, de los niveles de transcritos, actividades enzimáticas y metabolitos del ciclo ascorbato-glutatión, así como las de los mismos implicados en la homeostasis de RNS. Además, hemos comenzado a estudiar la posible conexión entre las modificaciones postraduccionales dependientes de ROS/RNS con los ritmos diarios.

Producción Científica

2 Artículos generados en revistas

7. CAMBIO CLIMÁTICO Y ENERGÍAS RENOVABLES

IMPACTOS DEL CAMBIO CLIMÁTICO SOBRE LAS RESERVAS Y FLUJOS DE NUTRIENTES Y EFECTOS RETROACTIVOS SOBRE ECOSISTEMAS Y CULTIVOS - ELEMENTAL CLIMATE

Investigador principal: Josep Peñuelas Reixach

Centro de investigación: Centro de Investigación Ecológica y Aplicaciones Forestales (CSIC-CREAF)

ELEMENTAL-CLIMATE tiene como objetivo identificar y cuantificar los cambios en los elementos de suelos, aguas, y ecosistemas en las últimas cinco décadas y sus relaciones y retroalimentaciones con el cambio climático y la producción de alimentos. ELEMENTAL-CLIMATE tiene como objetivo adicional identificar y codificar los efectos profundos pero inciertos de estos cambios ambientales biogeoquímicos y estequiométricos en la composición elemental, la estructura y el funcionamiento de los organismos, comunidades y ecosistemas. El calentamiento y la sequía modifican fuertemente las existencias y los flujos de todos los bioelementos. Además, las disponibilidades de C, a partir del aumento de los niveles

Producción Científica

67 Artículos generados en revistas

3 Comunicaciones en congresos nacionales

25 Comunicaciones en congresos internacionales

atmosféricos de dióxido de carbono, y de N, a partir de diversos aportes inducidos por el hombre en los ecosistemas, están aumentando continuamente, pero estos aumentos no son paralelos a aumentos similares en otros elementos como el P o el K. El cambio inexorable en la estequiometría de C y N en relación con P y K, pero también entre los otros bioelementos, Ca, Mg, S,... no tiene equivalente en la historia de la Tierra.

Las implicaciones globales de los cambios crecientes en los flujos y existencias de bioelementos están arrojando luz sobre un campo de investigación prácticamente inexplorado hasta ahora, pero que es muy relevante para la vida, el sistema terrestre y la sociedad. Estos cambios tienen grandes implicaciones en la biosfera y la calidad de vida humana con múltiples retroalimentaciones sobre el cambio climático, porque los bioelementos son determinantes cruciales de la estructura y función de los organismos vivos y el ecosistema, y la producción y calidad de los alimentos. Estamos integrando observaciones, experimentación, teoría y modelización a diferentes escalas temporales y espaciales para evaluar, predecir y brindar posibles soluciones a los desequilibrios antropogénicos en los elementos y sus efectos sobre el clima y la seguridad alimentaria. El proyecto proporciona nuevos métodos metabólicos y de teledetección para detectar cambios en organismos y ecosistemas, tanto en respuesta al cambio climático como a desequilibrios nutricionales, lo que permite mejorar los modelos mediante una incorporación más precisa y completa de los principales factores controladores de los sumideros de carbono y la propia retroalimentación del cambio climático, y también herramientas más precisas para validar los resultados del modelo.

También estamos encontrando impactos negativos de los desequilibrios en las proporciones N:P y N:K en la seguridad alimentaria y la estabilidad económica y geopolítica global, con efectos de retroalimentación y también sinérgicos con los principales factores controladores del cambio ambiental global, como son niveles crecientes de CO₂, el calentamiento climático y el aumento de la contaminación.

MICROGENERADOR TERMOELÉCTRICO PARA OBTENER ENERGÍA PORTÁTIL Y SOSTENIBLE (MICROTENERGY)

Investigadora principal: Olga Caballero Calero

Centro de investigación: Instituto de Micro y Nanotecnología (CSIC)

Actualmente, en nuestra sociedad, existe una necesidad creciente por encontrar nuevas formas de energía sostenible y no contaminante, tal y como recoge el objetivo de desarrollo sostenible 7 (energía asequible y no contaminante). Esto está íntimamente relacionado con el principal objetivo del proyecto MicroTENERGY: generar una alternativa al uso de baterías convencionales para alimentar microdispositivos a partir de fuentes de calor residual, basado en el efecto termoeléctrico. Una de las aplicaciones más interesantes es la sustitución de baterías en dispositivos tales como relojes inteligentes, biosensores, o incluso, marcapasos, utilizando el calor desprendido por nuestro cuerpo como fuente de energía. Por ello, los generadores deben ser flexibles, ligeros, no tóxicos, y sin mantenimiento.

En una primera etapa del proyecto MicroTENERGY estudiamos la viabilidad de conseguir, por métodos fácilmente escalables, la producción de un meta-material nano-estructurado basado en telururo de bismuto (Bi₂Te₃) con buenas propiedades termoeléctricas. En el transcurso de este año, además de continuar con la fabricación de estas nanoestructuras termoeléctricas dentro de matrices poliméricas, nos hemos centrado en el desarrollo de los contactos eléctricos del dispositivo, mejorando por técnicas electroquímicas los contactos superior e inferior. Además, se ha diseñado e implementado una estación de medida para comenzar con la caracterización de la eficiencia y las propiedades intrínsecas de los meta-materiales y dispositivos fabricados a partir de ellos, que se encuentra en fase de pruebas.

Producción Científica

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

Así mismo, este año hemos explorado una manera alternativa de conseguir nano-estructuras de Bi_2Te_3 sin necesidad de utilizar una matriz como plantilla. Este novedoso meta-material se produce controlando de manera precisa los parámetros de crecimiento electroquímico, obteniéndose una nanoestructura formada por planos interconectados. Este estudio fundamental, que comenzó como una forma de acceder a las propiedades termoeléctricas de nuestro material en la nanoescala, está avanzando hacia una nueva manera de fabricar y desarrollar los dispositivos propuestos en el proyecto.



8. NUEVOS MATERIALES: FUNDAMENTOS Y APLICACIONES

MANIPULACIÓN REGIOSELECTIVA DE ESFERAS DE CARBONO PARA REVOLUCIONAR LA EFICIENCIA DE LAS CELDAS SOLARES (REGIOSOLAR)

Investigador principal: Xavier Ribas Salamaña

Centro de investigación: Universitat de Girona

El desarrollo de nuevas generaciones de celdas solares más eficientes requiere de estrategias novedosas en cuanto a la disponibilidad de derivados regioisoméricamente puros de fulerenos para su aplicación como materiales transportadores de electrones (ETM). El objetivo de este proyecto es la síntesis de regio-isómeros puros de poli-adtuctos de fulerenos mediante la técnica pionera de las máscaras supramoleculares, capaces de presentar la regio-funcionalización del fullereno confinado a través de sus aperturas.

En la fase inicial del proyecto, se diseñaron nuevas nanocápsulas supramoleculares de tamaño variable y modulable en cavidad interior y aperturas. Fruto de esto fue la síntesis de nanocápsulas de segunda y tercera generación, para la encapsulación de C_{60} y fulerenos de mayor tamaño. (Org. Chem. Front., 2021, 8, 4101). Sobre la funcionalización regioselectiva de C_{60} mediante reacciones de ciclopropanación y/o cicloadición para la síntesis de isómeros puros (segundo objetivo), hemos reportado la bis-ciclopropanación Bingel de C_{60} de manera regioselectiva con una nanocápsula de segunda generación (Nature Chemistry

Producción Científica

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

2021, 420(13), 420-427). Además, en este 2022 hemos publicado la síntesis ortogonal de bis-homo-adiuctos Diels Alder (cicloadiciones) dependiendo del tamaño del aceno utilizado, así como de la síntesis de hetero-adiuctos combinando Diels Alder con Bingel (Cell Rep. Phys. Sci. 2022, 3, 100992), así como un artículo divulgativo sobre la regiofuncionalización de fullerenos.

En este año 2023 se ampliará el abanico de heteroaductos puros del C_{60} (incluyendo ciclopropanaciones PCBM y Bingel, y cicloadiciones Diels Alder), se aplicará poli-funcionalización regioselectiva Bingel al C_{70} y, como última fase del proyecto, se seleccionarán derivados específicos de C_{60} y C_{70} para su implementación en celdas solares basadas en perovskitas (PSC).

INGENIERÍA DE VESÍCULAS EXTRACELULARES-EXOSOMAS MEDIANTE TECNOLOGÍA DE MICROFLUIDOS PARA SU APLICACIÓN EN BIOMEDICINA: EXOFLUIDTT

Investigador principal: Víctor Sebastián Cabeza

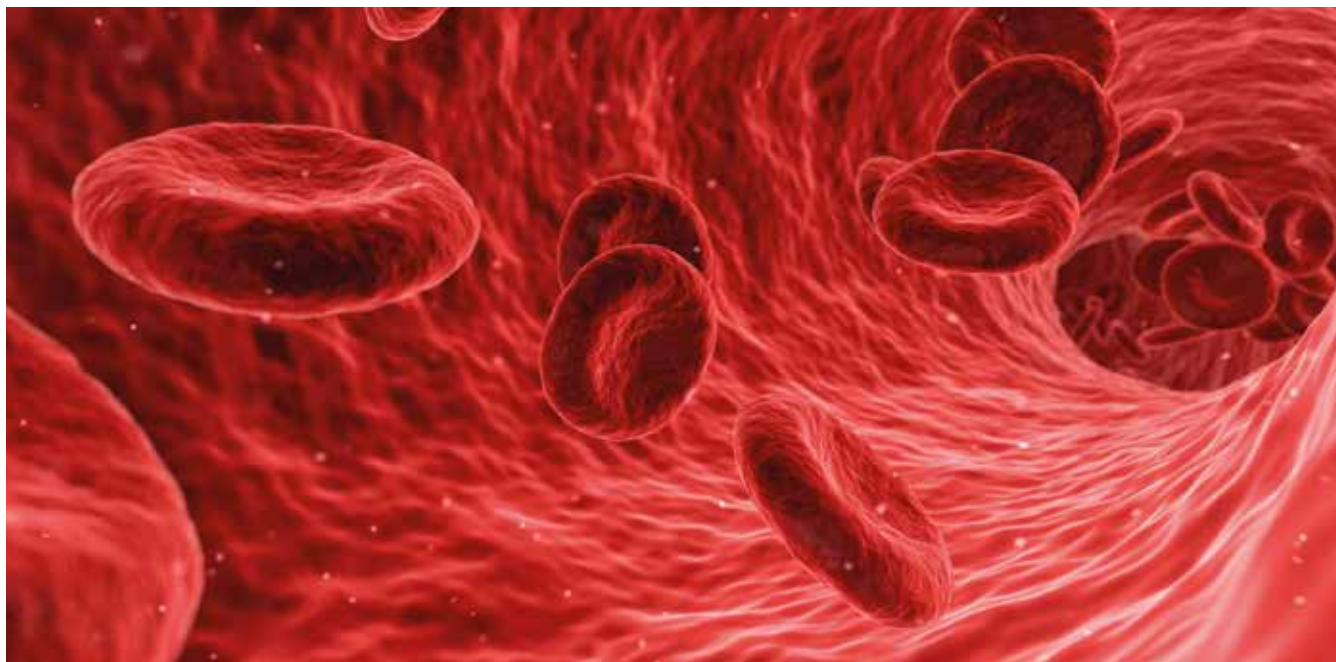
Centro de investigación: Universidad de Zaragoza

ExofluidTT pretende aportar un nuevo procedimiento para el tratamiento de enfermedades donde es esencial dirigir la terapia de forma local, como por ejemplo el cáncer. Sin embargo y tras años de trabajo, los vectores desarrollados no son lo suficientemente eficientes para esta labor. Entre las causas de la baja eficiencia en el direccionamiento a las células dianas están: la opsonización, la formación de la corona de proteínas, la dificultad de acceso a las membranas celulares o el tiempo de circulación reducido. Todas estas causas se producen porque los materiales usados para producir estos vectores no están lo suficientemente avanzados para el direccionamiento selectivo. Es por este motivo que Exofluid TT está utilizando como vectores terapéuticos a las vesículas extracelulares (exosomas) generadas por las propias células y cuya estructura y composición es tan compleja, que no es posible su producción por procedimientos sintéticos. Estas vesículas son de tamaño nanométrico y aunque la aplicación de estas vesículas está siendo una revolución en los tratamientos celulares, ya que permiten hacer frente a los problemas en los que los nanovectores artificiales fracasan, su uso clínico es complejo por la dificultad en su producción, aislamiento y reconfiguración para el tratamiento de enfermedades como el cáncer.

Es en este aspecto en el que ExoFluidTT está desarrollando diferentes procedimientos para adaptar estas vesículas a usos terapéuticos posteriores mediante el crecimiento selectivo en el interior del exosoma de nanopartículas. Los resultados obtenidos son muy relevantes, obteniéndose los siguientes avances: 1) Se han encapsulado nanopartículas de oro sensibles a la radiación NIR en el interior del exosoma. El exosoma ha logrado direccionar estas nanopartículas al tumor y una vez en él, se ha producido un proceso de hipertermia local mediante radiación NIR. Esta hipertermia local ha eliminado las células tumorales. 2) Se han encapsulado nanopartículas de Pt que mimetizan el comportamiento terapéutico del fármaco cisplatino. Se han transportado al tumor y han sido igual de efectivas que el fármaco libre, pero mucho menos tóxicas para el organismo.

Producción Científica

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



1. ENFERMEDADES RARAS

TROMBOSIS INDEPENDIENTE DE ATEROSCLEROSIS Y DAÑO MULTIORGÁNICO EN EL SÍNDROME PROGÉRICO DE HUTCHISON-GILFORD: DE LOS MECANISMOS A LA TERAPIA

Investigador principal: Vicente Andrés García

Centro de investigación: Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC)

El síndrome progérico de Hutchinson-Gilford (HGPS) es una enfermedad genética ultra-rara causada por progerina, una forma mutante de la proteína nuclear lamina A que provoca envejecimiento prematuro y muerte. Desde el primer o segundo año de vida el daño celular inducido por progerina causa retraso en el crecimiento y procesos degenerativos en múltiples tejidos y órganos (alopecia, esclerodermia, lipodistrofia, displasia esquelética, contracturas de las articulaciones y alteraciones cardiovasculares). Aunque la mayoría de pacientes no presentan factores de riesgo cardiovascular tradicionales, mueren normalmente en la adolescencia principalmente debido a complicaciones trombóticas de la aterosclerosis (infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca o ictus cerebral).

Basándonos en datos preliminares sólidos, nuestra hipótesis es que la expresión de progerina promueve también la formación de trombos de un modo independiente de la ruptura/erosión de placas de ateroma, comprometiendo la microcirculación y perfusión tisular y provocando daño multiorgánico incluyendo daño cardíaco. Una terapia anticoagulante en

etapas tempranas de la vida podría ayudar a prevenir la degeneración tisular y la disfunción cardíaca, mejorando la calidad de vida y alargando la supervivencia en pacientes con HGPS. Realizaremos estudios *in vivo* con ratones HGPS para definir los mecanismos moleculares y celulares, así como los factores intrínsecos y extrínsecos al sistema hematopoyético que provocan procesos trombo-inflamatorios en HGPS. Para acelerar la traslación de la investigación básica a la clínica, ensayaremos la eficacia de fármacos anticoagulantes en ratones HPGS, bien como monoterapia o en combinación con Ionafarnib, el único fármaco aprobado por la FDA (US Federal Drug Administration) y la Agencia de Medicinas Europea para tratar HGPS. Complementando estas acciones de investigación, tres asociaciones de pacientes HGPS organizarán actividades para promover la interacción con pacientes y la comunicación de resultados al público general. Además de su importancia para HGPS, los resultados de este proyecto prometen arrojar luz sobre el envejecimiento normal y otras enfermedades protrombóticas.

NANOMEDICINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE LAFORA: USO DE NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS CARGADAS DE ARNM COMO TERAPIA DE REEMPLAZO INNOVADORA

Investigador principal: Jordi Duran Castells
Centro de investigación: Universidad Ramón Llull

La enfermedad de Lafora (EL) es una grave enfermedad neurodegenerativa que afecta a adolescentes. Los primeros síntomas aparecen en forma de crisis epilépticas, pero la patología progresa rápidamente con un deterioro generalizado de las funciones neurológicas y acaba causando la muerte pocos años después de su aparición. Se trata de una enfermedad minoritaria para la cual actualmente no existe ningún tratamiento. Esta urgente necesidad terapéutica es el objetivo de este proyecto. La EL es una enfermedad hereditaria, causada por mutaciones en dos genes: malina y laforina.

Pacientes con mutaciones en uno de los dos genes presentan la misma enfermedad, lo que indica que ambos participan en el mismo proceso fisiológico. Como enfermedad hereditaria, un posible tratamiento para la EL sería la terapia génica basada en la reintroducción de una copia funcional del gen mutado. En este sentido, nuestros resultados recientes con modelos animales indican que esta podría ser una estrategia efectiva. El objetivo de este proyecto es validar el uso de nanopartículas cargadas de mRNA codificando el gen mutado (malina o laforina) para restaurar su expresión como terapia de reemplazo para la EL. Para ello contamos con un equipo multidisciplinar con reconocida experiencia tanto en el estudio de la EL como en la generación de nanopartículas como vehículos terapéuticos. Por todo ello este proyecto está en una posición excelente para significar un importante paso adelante en el tratamiento de la EL.

DEFICIENCIA MÚLTIPLE DE ACIL-COA DESHIDROGENASAS (MADD): UN MODELO ANIMAL PRECLÍNICO PARA EL DISEÑO RACIONAL DE FÁRMACOS DIRIGIDOS AL METABOLISMO MITOCONDRIAL

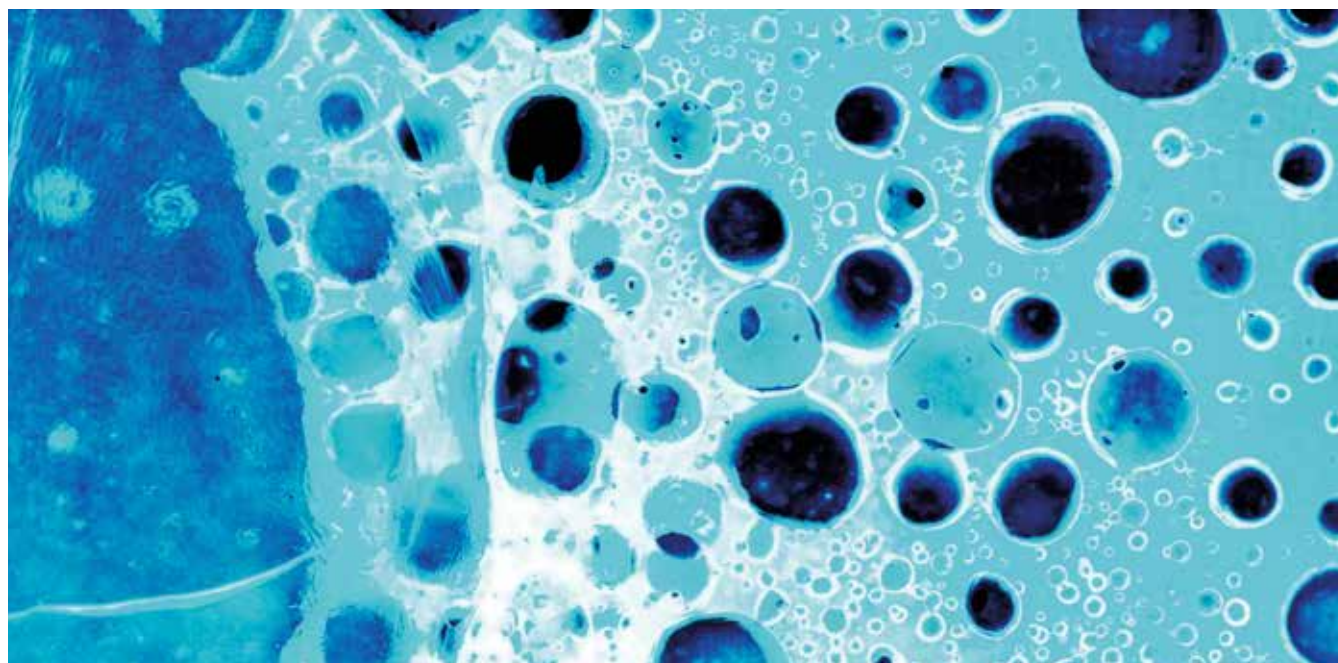
Investigadora principal: Laura Formentini
Centro de investigación: Fundación Severo Ochoa, CBM

Mutaciones en el gen ETFDH dan origen a la Deficiencia Múltiple de Acil-CoA Deshidrogenasas (MADD; OMIM #231680), un trastorno autosómico recesivo del metabolismo de los ácidos grasos, los aminoácidos y la colina. Las manifestaciones clínicas del MADD son heterogéneas e incluyen un fenotipo severo de acidosis metabólica, hipoglucemia e hiperamonemia –que lleva a miocardiopatía hipertrófica y muerte perinatal– o la presentación

más común caracterizada por miopatía, intolerancia al ejercicio y descompensación metabólica con episodios de rabdomiólisis.

Debido a la falta de modelos animales, los mecanismos patogénicos del MADD se conocen solo parcialmente y hoy en día no existe una cura para esta patología. Recientemente hemos generado en el laboratorio el primer ratón ETFDH-ko condicional y específico de músculo esquelético que reproduce varios aspectos de la enfermedad MADD, incluyendo el aumento de la lipogénesis, la acidosis metabólica, la presencia de gotas lipídicas intrafibras y las disfunciones musculares. Por tanto, estos animales representan un buen modelo preclínico para testar moléculas destinadas a restaurar la homeostasia del músculo esquelético y de todo el organismo.

El objetivo de este proyecto es caracterizar el fenotipo del ratón, identificando nuevas dianas moleculares mitocondriales y terapias innovadoras para el MADD. Esto podría significar la identificación de nuevas moléculas capaces de potenciar la actividad de las mitocondrias del músculo esquelético o el reposicionamiento de fármacos ya utilizados en terapia para diferentes indicaciones. El reposicionamiento de fármacos reduce la carga socioeconómica de las enfermedades raras surgiendo como estrategia alternativa para superar los costes y el tiempo invertido en el descubrimiento de fármacos. Por tanto, este enfoque puede conducir a nuevas terapias con efectos secundarios conocidos y aceptables, pudiendo mejorar la calidad de vida de los pacientes en tiempos más cortos.



2. TERAPIA PERSONALIZADA, INMUNOTERAPIA Y CÁNCER

USO DE MICRORNAS PARA LA INMUNOTERAPIA DEL CÁNCER

Investigadora principal: Alicia González Martín

Centro de investigación: Universidad Autónoma de Madrid (UAM)

Las inmunoterapias contra el cáncer han logrado remisiones tumorales duraderas en algunos pacientes, pero aún muchos otros responden mal o no responden a las estrategias actuales. Esto implica la necesidad de identificar nuevas dianas terapéuticas que permitan

potenciar la inmunidad antitumoral en estos pacientes. La mayor parte de las investigaciones en inmunología tumoral se han centrado en genes que codifican proteínas, que representan menos del 2% del genoma humano. Sin embargo, el papel de los RNAs no codificantes en este proceso apenas se conoce. Los microRNAs (miRNAs) son dianas atractivas para potenciar la inmunidad antitumoral debido a su capacidad para controlar rápida y eficientemente a las células del sistema inmune mediante la regulación simultánea de una red de genes diana que codifican proteínas. Este proyecto estudiará la función antitumoral y potencial terapéutico de un microRNA y sus genes diana en modelos preclínicos de cáncer, con el objetivo de proporcionar nuevas dianas terapéuticas que permitan diseñar inmunoterapias mejoradas que beneficien a un mayor número de pacientes.

IDENTIFICACIÓN A NIVEL DE CÉLULA DE LOS MECANISMOS MOLECULARES Y METABOLÓMICOS QUE GOBIERNAN LA RESPUESTA ANTITUMORAL A TERAPIAS BASADAS EN CAR T EN PACIENTES CON MM (M4CART)

Investigadora principal: Idoia Ochoa Álvarez
Centro de investigación: Universidad de Navarra

Las estrategias terapéuticas basadas en linfocitos T receptores de antígenos quiméricos (células CAR T) se han convertido en una opción real para pacientes con determinadas enfermedades hematológicas. A pesar de la gran respuesta positiva de este tratamiento, los pacientes con mieloma múltiple (MM) tratados con terapias CAR T han mostrado recaídas significativas asociadas con la falta de persistencia de CAR T y un mecanismo adicional de resistencia. Sin embargo, los mecanismos moleculares y metabólicos que gobiernan la función y la persistencia de las células CAR T aún no se comprenden por completo, y faltan estudios, especialmente después de la infusión de células CAR T en los pacientes.

Gracias a los avances en la secuenciación de células individuales (*single-cell*), actualmente es posible adquirir datos de expresión génica para cada célula individual en muestras que contienen miles de células. Estas células se pueden agrupar en diferentes estados, que se caracterizan por mecanismos reguladores y metabólicos similares, pero lo suficientemente distintos. Sin embargo, los métodos de inferencia regulatoria actuales no logran capturar estas dinámicas regulatorias, que en última instancia están vinculadas a la heterogeneidad de las células. Del mismo modo, los métodos actuales basados en el concepto de letalidad sintética para la inferencia de dependencias y vulnerabilidades metabólicas en las células tumorales no se adaptan a los datos de células individuales.

La hipótesis de este trabajo es que la eficacia de las terapias CAR T depende de complejas Redes de Regulación Génica (GRN) y mecanismos metabólicos que afectan la viabilidad celular. Por lo tanto, el objetivo general de este proyecto es diseccionar los mecanismos reguladores y metabólicos que gobiernan la respuesta antitumoral de las terapias CAR T en MM después de la infusión de células a los pacientes. Usaremos información de células individuales junto con nuevos métodos de aprendizaje automático para identificar los elementos reguladores clave que instruyen y gobiernan las células CAR T durante las terapias CAR T. Además, profundizaremos en la comprensión de cómo se subvierten estos mecanismos en aquellos pacientes refractarios o que presentan fracaso terapéutico. Juntos, este trabajo proporcionará una imagen amplia de los mecanismos que controlan la función CAR T y puede conducir a la identificación de factores con valor pronóstico o que podrían modularse para mejorar la eficacia terapéutica de las terapias CAR T en pacientes con MM.

3. INFECCIÓN: ALERTA PRECOZ, PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

NANOMATERIALES MULTIFUNCIONALES PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES DE PRÓTESIS OSTEOARTICULARES (NANO4INFECTION)

Investigadora principal: Isabel Izquierdo Barba

Centro de investigación: Universidad Complutense de Madrid

Nano4Infection es un proyecto multidisciplinar que pretende optimizar el diseño de nanomateriales para el tratamiento de prótesis osteoarticulares infectadas. Se propone la utilización de nanopartículas basadas en vidrios mesoporosos bioactivos (MBGs) debido a su capacidad para liberar diferentes agentes antimicrobianos, al mismo tiempo que regeneran el tejido óseo. Nano4Infection ofrece una alternativa a la revisión de las prótesis infectadas mediante el diseño de nanopartículas para un tratamiento integral y local de infecciones. Estas nanopartículas incluyen: la liberación de antibióticos y la regeneración del tejido óseo periimplantario. Todo ello integrado en un mismo nanosistema.

Nano4Infection es un proyecto innovador ya que amplía el ámbito de aplicación de estas biocerámicas, comúnmente utilizadas como injertos óseos en el relleno de defectos, hacia el tratamiento local e integral de la infección protésica. El equipo multidisciplinar de Nano4Infection está compuesto por químicos, biólogos y farmacéuticos que tienen una demostrada experiencia en el diseño, síntesis, caracterización y evaluación de biocerámicas bioactivas. Este proyecto implica una gran repercusión en el ámbito de la salud con grandes implicaciones socioeconómicas ya que ofrece un cambio de paradigma en el tratamiento de infecciones protésicas evitando el reemplazo de la prótesis infectada. Esto supone un ahorro considerable en el Sistema Nacional de Salud, así como una mejora en la calidad de vida de los pacientes afectados.

EXOVESÍCULAS CIRCULANTES COMO MARCADORES DE DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

Investigador principal: Luis Miguel Pablos Torró

Centro de investigación: Universidad de Granada

El proyecto planteado pretende estudiar el posible papel del secretoma microparticulado de *Trypanosoma cruzi*, constituido por Exovesículas (EVs) procedentes del parásito y de las células infectadas del hospedador en el diagnóstico precoz de la Enfermedad de Chagas. Esta enfermedad, con 8 a 10 millones de personas infectadas, es endémica del continente americano y se encuentra en expansión debido a movimientos migratorios a países como España. Para el diagnóstico y evaluación, especialmente en neonatos, así como de la fase crónica de la enfermedad caracterizada por una baja parasitemia, es necesario una detección precoz del parásito o de sus productos de secreción. En el presente proyecto, y en base a estudios previos, pretendemos estudiar el potencial de las Exovesículas (EVs) y sus inmunocomplejos (EVs-ICs) específicos del parásito para el diagnóstico inmunológico y molecular de la Enfermedad de Chagas.

Para ello, se optimizará la metodología de purificación de EVs y/o EVs-ICs desde plasma, saliva y orina para evaluar su potencial uso como biomarcadores. La presencia de proteínas antigénicas y ADN en EVs es de especial interés debido a su mayor exposición lo que ayudará a determinar la presencia/ausencia del parásito en fases de la enfermedad con baja parasitemia, en neonatos potencialmente infectados por transmisión transplacentaria o en el seguimiento tras el tratamiento farmacológico de los pacientes. El proyecto cuenta

con un equipo con experiencia en purificación de EVs, diagnóstico inmunológico y molecular, así como con especialistas dedicados a la investigación clínica de la enfermedad de Chagas que aseguran la viabilidad del proyecto.



4. ENVEJECIMIENTO Y ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

GUT-FINDER, UNA TECNOLOGÍA BASADA EN INTELIGENCIA ARTIFICIAL PARA PROMOVER EL ENVEJECIMIENTO SALUDABLE

Investigador principal: José Alberto Díaz-Ruiz Ruiz

Centro de investigación: IMDEA-FOOD

Descifrar los elementos fundamentales que subyacen el proceso de envejecer es indispensable para entender las relaciones que existen entre el envejecimiento y la enfermedad y para desarrollar intervenciones eficaces que promuevan el envejecimiento saludable. En los últimos años, el uso de inteligencia artificial ha permitido desarrollar predictores de la edad biológica real, así como la construcción de redes *'in silico'* que son de gran utilidad para la identificación de biomarcadores y mecanismos asociados al envejecimiento. La modulación *'in silico'* de estos factores permite, de manera personalizada, desarrollar alternativas terapéuticas para promover la salud enfocada a la población senior.

En este contexto, el microbioma intestinal proporciona un control crítico sobre la preservación de la homeostasis fisiológica, y las intervenciones terapéuticas enfocadas a la modulación del microbioma han surgido con fuerza como estrategias viables para contrarrestar las condiciones clínicas que afectan la salud, incluido el envejecimiento.

El carácter innovador de esta propuesta reside en la construcción de un reloj predictor de la edad biológica derivado de la integración de datos metagenómicos procedentes del microbioma intestinal y de datos metabólicos procedentes de la sangre. Acoplado al reloj, el equipo de investigación pretende desarrollar una herramienta denominada *'Gut-Finder'* para identificar *'in silico'* los probióticos y/o metabolitos de preferencia para potenciar la

salud y rejuvenecer el microbioma de forma personalizada. Respaldado por su experiencia en los campos de Metabolismo, Envejecimiento, y Biología Computacional, el equipo investigador tiene la intención de conocer nuevos mediadores intestinales con un profundo impacto en los campos del envejecimiento y con implicaciones clínicas y transferibles como agentes antienvjecimiento. La caracterización extensa de estos factores podría representar una herramienta prometedora para descifrar el envejecimiento biológico y comprender las relaciones entre el envejecimiento y la enfermedad.

REPROGRAMACIÓN Y REJUVENECIMIENTO NEURONAL PRECISO *IN VIVO* EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Investigador principal: Albert Giral Torroella
Centro de investigación: Universidad de Barcelona

La enfermedad de Alzheimer es incurable, compleja y multifactorial. Los costos de la atención de estos pacientes en la Unión Europea oscilan entre 100 y 160 mil millones por año. Debido al continuo fracaso de los ensayos clínicos orientados a su tratamiento se requiere del diseño de estrategias terapéuticas novedosas y más efectivas.

En nuestro laboratorio trabajamos con modelos de ratón de la enfermedad de Alzheimer y recientemente hemos puesto a punto un modelo animal de reprogramación *in vivo* viable con el objetivo de rejuvenecer o retrasar la progresión de la enfermedad.

Nuestros resultados preliminares obtenidos en ratones salvajes/control nos indican que la reprogramación intracerebral específica en ratones induce una facilitación o potenciación de ciertas habilidades cognitivas sin efectos secundarios adversos asociados a la reprogramación *in vivo* como la formación de teratomas y muerte del espécimen (ratón).

El hecho de que nuestro modelo haya funcionado en ratones silvestres/control, sin provocar efectos adversos y potenciando sus habilidades cognitivas nos lleva a hipotetizar si ese diseño pudiera revertir la progresión de la enfermedad en modelos de Alzheimer amiloides y de taupatía y de profundizar en los mecanismos moleculares subyacentes a las enfermedades neurodegenerativas asociadas al envejecimiento.

En este sentido, nuestros principales objetivos en el presente proyecto serán:

1. Inducir una reprogramación *in vivo* controlada a nivel de tiempo y de región cerebral (Hipocampo) en ratones modelos amiloides de Alzheimer (5xFAD).
2. Inducir una reprogramación *in vivo* controlada a nivel de tiempo y de región cerebral (hipocampo) en ratones modelos de taupatía (P301S).
3. Identificar los mecanismos moleculares subyacentes a las potenciales mejoras y que estén asociados a la reprogramación *in vivo* en ambos modelos.

ESTUDIO DE LA FUNCIÓN DE LA METILACIÓN DEL ARN EN EL CONTROL DE ELEMENTOS TRANSPONIBLES DURANTE EL ENVEJECIMIENTO (RNAMETAGEING)

Investigadora principal: Diana Guallar Artal
Centro de investigación: Universidad de Santiago de Compostela

El envejecimiento es un proceso multifactorial complejo compartido por todos los organismos vivos, y que representa el mayor factor de riesgo para la mayoría de las enfermedades humanas en las sociedades occidentales. A pesar de la gran cantidad de estudios sobre el envejecimiento, su complejidad intrínseca ha dificultado el desarrollo de estrategias clínicas exitosas para contrarrestarlo. A nivel celular, el envejecimiento se acompaña de una pérdida global de las marcas epigenéticas represivas, que conducen a la expresión aberrante de loci genómicos como los de elementos transponibles (ET).

El epitranscriptoma, que se refiere a modificaciones químicas en el ARN, desempeña fun-

ciones clave en todos los pasos de la biología del ARN, y su desregulación está relacionada con trastornos relacionados con la edad. Aunque mis datos preliminares muestran que los transcritos de ET pueden metilarse (m5C) y que las proteínas involucradas en la regulación de m5C se alteran con el envejecimiento, la contribución de esta marca epitranscriptómica a la alteración de ET con la edad permanece actualmente sin explorar. El proyecto RNAMETAGEING propone adoptar un enfoque novedoso para investigar la desregulación de ET relacionada con el envejecimiento a través de las lentes de la Epitranscriptómica. Para este propósito, caracterizaremos (1) la distribución y la dinámica de la modificación de m5C en los ARN de ET durante el envejecimiento y (2) los reguladores clave que orquestan la modificación de m5C en las moléculas de ARN de ET. Dado que la metilación del ARN es reversible, propongo diseccionar la combinación mínima de moduladores epitranscriptómicos que podrían usarse para revertir las características del envejecimiento a través de la modulación ET. El proyecto RNAMETAGEING dilucidará nuevos mecanismos subyacentes al envejecimiento, proporcionando nuevos biomarcadores y estrategias para abordar esta inevitable consecuencia de la vida.

5. DIÁLOGO INTERCELULAR E INTERACTOMA: IMPLICACIONES PATOLÓGICAS

BLOQUEO DE LA COMUNICACIÓN INTERCELULAR MEDIADA POR VESÍCULAS EXTRACELULARES: UN ENFOQUE RACIONAL PARA EL TRATAMIENTO DE LA METÁSTASIS DEL CÁNCER

Investigador principal: Santiago Ramón y Cajal Agueras
Centro de investigación: Institut de Recerca Vall d'Hebron

El proyecto se centra en el estudio de factores de la comunicación intercelular en el contexto del desarrollo de las metástasis que constituyen el 90% de las muertes asociadas a cáncer.

En los últimos años, hemos estudiado la formación de los tumores y metástasis, aportando datos sobre la relevancia de la comunicación de clones tumorales entre sí y con células de microambiente. En este sentido, descubrimos que la integrina beta3, junto con glicoproteínas heparansulfato (HSPGS) son cruciales para la captación de exosomas y para la formación de colonias inducidas *in vitro* y en la generación de metástasis en modelos murinos.

En este proyecto nos centramos en la inhibición de la captación de exosomas vía integrina beta3 y los HSPGS. Estudiamos la comunicación intercelular y la inhibición de metástasis mediante anticuerpos que se están desarrollando contra diferentes dominios de la integrina, así como un péptido que bloquea la captación de los exosomas vía los HSPGs.

Realizaremos el estudio preclínico a nivel de modelos murinos *in vivo* y en protocolos combinándolos con quimioterapia, radioterapia o inmunoterapia, según el tipo de tumor y el estadiaje.

A continuación, se confirmará la expresión de las proteínas-diana propuestas en una serie de pacientes con enfermedad metastásica para constatar la relevancia clínica de dichas proteínas.

Por último, con los datos obtenidos se hará la propuesta de nuevos abordajes de tratamiento del cáncer y las metástasis, con la inhibición de la comunicación celular con los inhibidores validados en este proyecto.

LA INVASIÓN DEL TROFOBLASTO: NUEVAS PERSPECTIVAS EN LA METÁSTASIS DEL CÁNCER USANDO PLACENTA HUMANA

Investigador principal: Vicente Pérez García

Centro de investigación: Centro de Investigación Príncipe Felipe

La placenta es un órgano transitorio que conecta al embrión con la madre durante el embarazo con la función de suministrar nutrientes y oxígeno para sostener el crecimiento normal. Por tanto, la placenta orquesta los resultados del desarrollo y el crecimiento fetal. La funcionalidad completa de la placenta depende de los primeros pasos durante la placentación cuando las células trofoblásticas, el componente básico de la placenta, invaden el endometrio para establecer la interfaz materno-fetal definitiva. Varias complicaciones del embarazo, como el aborto espontáneo y la preeclampsia, son causadas por defectos en el proceso de invasión del trofoblasto. A pesar de la extensa investigación sobre el desarrollo de la placenta, los mecanismos moleculares precisos que regulan la correcta diferenciación e invasión del trofoblasto son poco conocidos.

Curiosamente, las células trofoblásticas poseen características similares con los carcinomas que tienen su origen en los tejidos epiteliales. Estas similitudes incluyen la capacidad de invadir tejidos sanos, la formación de nuevos vasos y la promoción de un entorno inmunotolerante. En este contexto una pregunta biológica clave subyace: ¿las células tumorales reutilizan los mismos genes y mecanismos que son críticos para la invasión del trofoblasto? INVADE probará la hipótesis de que las células trofoblásticas y cancerosas explotan mecanismos moleculares similares que les confieren sus propiedades proliferativas e invasivas. Usaremos la tecnología de edición del genoma CRISPR/Cas9 para manipular células madre del trofoblasto humano, células cancerosas y organoides con el fin de:

- 1) Identificar las firmas moleculares características de las células placentarias invasivas humanas.
- 2) Desentrañar las vías moleculares comunes entre la invasión del trofoblasto y la metástasis del cáncer. Los resultados de INVADE proporcionarán información fundamental sobre los mecanismos invasivos celulares que coordinan la placentación humana y la implicación potencial de estos mismos mecanismos en la metástasis tumoral. La identificación de estrategias placentarias clave que regulan la invasión del trofoblasto abrirá nuevas vías hacia la identificación y desarrollo de nuevas terapias para los trastornos placentarios y el cáncer.

INTERACTOMA DE G α Q EN LA HOMEOSTASIS Y COMUNICACIÓN CELULAR: REPERCUSIÓN EN LA REMODELACIÓN DE LA ARQUITECTURA TISULAR Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

Investigadora principal: Catalina Ribas Núñez

Centro de investigación: Fundación Severo Ochoa (CBM)

Los receptores acoplados a proteína G (GPCR) que actúan a través de las proteínas Gq son clave para la homeostasis vascular y están involucrados en patologías relacionadas con disfunción endotelial. G α q activa su efector canónico PLC β , estimulando PKC y movilización de Ca²⁺. Existen evidencias que indican la existencia de efectores alternativos implicados en las funciones fisiológicas de G α q. Hemos descrito una nueva región efectora en G α q capaz de interactuar con proteínas que contienen dominios PB1, como PKC ζ o p62. Recientemente hemos identificado un novedoso papel de G α q como modulador central de mTORC1 y autofagia (MA) a través de la interacción de G α q con la proteína con dominios PB1, p62, que actúa como un efector de G α q. Dado el papel de la señalización de Gq-GPCR en disfunción endotelial y señales mecánicas, las conexiones emergentes entre la autofagia endotelial, la liberación de exosomas, inflamación y la remodelación de la

matriz extracelular, junto con nuestros resultados preliminares utilizando modelos de ratón que sugieren que esta nueva región efectora $G\alpha q$ modula la función endotelial en respuesta a estímulos inflamatorios, el objetivo de este proyecto es profundizar en la implicación de las redes de $G\alpha q$ en la disfunción endotelial, mediante la exploración de las conexiones entre las vías Gq, caveolina, estiramiento mecánico e interacciones entre la secreción de exosomas y autofagia.

Planeamos investigar: 1) la implicación de los interactomas de $G\alpha q$ tanto canónicos como nuevos en la modulación integrada de procesos de autofagia, tráfico de exosomas, la remodelación de la matriz extracelular e inflamación, así como la identificación de estímulos y mecanismos implicados; y 2) la implicación de estas redes de $G\alpha q$ en la disfunción endotelial *in vivo*. La identificación de nuevas vías de señalización que relacionan $G\alpha q$ y la intercomunicación entre las maquinarias de homeostasis y comunicación celular, proveerá una mejor comprensión del impacto de una incorrecta activación de las vías de Gq-GPCRs en condiciones patológicas, permitiendo el diseño de terapias dirigidas y más específicas.

6. SEGURIDAD ALIMENTARIA Y BIOTECNOLOGÍA

BACTERIAS DE METABOLISMO PROGRAMABLE PARA LA VALORIZACIÓN DE RESIDUOS PLÁSTICOS (PROGSTRAIN)

Investigador principal: Sergio Bordel Velasco
Centro de investigación: Universidad de Valladolid

Este proyecto busca desarrollar una cepa bacteriana (*Paracoccus denitrificans*) capaz de utilizar residuos de una gran variedad de poliésteres para producir compuestos químicos de alto valor añadido. Gracias a un sistema basado en la tecnología CRISPR, la cepa será capaz de redirigir sus flujos metabólicos hacia el producto deseado, con la introducción de un simple plásmido diseñado específicamente para el producto de interés.

EFFECTOS TRANSGENERACIONALES Y EPIGENÉTICOS DERIVADOS DE LA INGESTA DE NANOPLÁSTICOS

Investigadora principal: María del Carmen López de las Hazas Mingo
Centro de investigación: IMDEA-FOOD

Alrededor del 80% de los residuos plásticos acaban incorporándose de manera indiscriminada al ecosistema. A lo largo del tiempo, los plásticos son fragmentados por agentes externos generando pequeñas partículas clasificadas según su tamaño. Los microplásticos (MP) varían de 1 a 5.000 μm y los nanoplásticos (NP) varían de 0,001 a 1 μm . A pesar de su difícil análisis se han detectado en diversos organismos, incluyendo en heces, placenta y plasma humanos. Sin embargo, el efecto biológico de los NPs sobre la salud humana aún está por estudiar.

La ingestión de MPs se asocia al desarrollo de diferentes problemas intestinales y al aumento de la respuesta inflamatoria local. Sin embargo, se desconoce lo que ocurre a nivel sistémico. El presente proyecto pretende demostrar si el consumo accidental de NPs a través de la dieta puede tener un rol en los trastornos metabólicos y estudiar sus efectos transgeneracionales.

Para ello, el presente proyecto aborda: i) evaluar el potencial efecto biológico tanto en células intestinales como en células hepáticas; ii) estudiar el efecto producido a nivel sistémico.

mico *in vivo* tras la exposición oral sostenida de NPs vehiculizados en la dieta; iii) estudiar el impacto transgeneracional derivado de una exposición oral sostenida de NPs durante el embarazo; y iv) estudiar el potencial efecto epigenético a través del estudio del perfil de los microARNs circulantes en respuesta a su consumo.

Los resultados de este proyecto determinarán si el consumo accidental de NPs influye en el desarrollo de enfermedades crónicas e impacta en la salud del consumidor. De esta forma, contribuirán a establecer nuevas políticas de regulación y salud pública.



7. CAMBIO CLIMÁTICO Y ENERGÍAS RENOVABLES

AMONIACO RENOVABLE COMO VECTOR ENERGÉTICO (AMORE)

Investigador principal: Francisco Pelayo García Arquer

Centro de investigación: Instituto de Ciencias Fotónicas (ICFO)

AMORE persigue el desarrollo de amoniaco renovable como nuevo vector energético limpio alternativo. La lucha contra el calentamiento global requiere de la transición hacia fuentes de energía renovable, recursos sostenibles y economías circulares. El desarrollo de combustibles líquidos a partir de energía renovable que combinen alta densidad energética y coste reducido (incluyendo generación, transporte y almacenaje) representa una alternativa para desplazar combustibles fósiles y reducir las emisiones de gases efecto invernadero. AMoniaco Renovable como vector Energético (AMORE), se centra en el desarrollo de catalizadores y sistemas que permitan la electrosíntesis directa de amoniaco verde a partir de aire y electricidad renovable (eNRR).

Como vector energético, el amoniaco presenta varias ventajas en comparación con el H₂ en cuanto a facilidad y coste de transporte y almacenamiento, así como una mayor densidad energética. Como vector químico, la electrosíntesis verde de amoniaco tiene el potencial de desplazar procesos existentes para la generación de fertilizantes, basados en el uso gas metano y de una alta intensidad energética y de emisiones de gases efecto

invernadero. AMORE persigue estos retos a través de la mejora del entendimiento de los procesos involucrados en eNRR utilizando espectroscopias *in situ* para diseñar nuevos electrocatalizadores nano/micro-estructurados basados en compuestos de metales y polímeros que aumenten la eficiencia del proceso hacia su viabilidad tecnoeconómica.

AVANZANDO EN LA ELECTROCATÁLISIS DE CO₂ PARA GENERAR COMBUSTIBLES RENOVABLES MEDIANTE EL DESARROLLO AUTOMATIZADO DE CATALIZADORES (ELECTROFUEL)

Investigador principal: Julio Lloret Filloi

Centro de investigación: Institut Català d'Investigació Química (ICIQ)

El desarrollo de métodos de producción más sostenibles es crucial para alcanzar una sociedad sostenible. En este sentido, los procesos electroquímicos alimentados por fuentes de energía renovable, como la energía solar o eólica, pueden transformar moléculas abundantes como el agua y el CO₂ en combustibles y productos químicos sintéticos de manera sostenible. Específicamente, la reducción electrocatalítica de CO₂ (CO₂RR) ofrece la posibilidad de producir combustibles renovables de manera sostenible y económicamente viable. Sin embargo, los electrocatalizadores actuales aún no cumplen con los requisitos necesarios para su aplicación industrial. Es en este contexto que ElectroFuel busca desarrollar nuevos catalizadores altamente activos, selectivos y robustos basados en materiales reticulares, en particular *Covalent Organic Frameworks*, (COFs) para la CO₂RR electrocatalítica. La investigación se enfocará en aprender los principios básicos de los mecanismos de reducción de CO₂, lo que nos servirá como guía en el diseño racional de catalizadores. Descubrir nuevos catalizadores es una tarea exigente, tediosa y que requiere mucho tiempo, lo que implica décadas de investigación y desarrollo. Para reducir el tiempo y los costos necesarios para llevar catalizadores avanzados al mercado, es posible adoptar el cribado de alto rendimiento (HTE), el laboratorio autónomo, la digitalización y la inteligencia artificial. Automatizar la investigación en el laboratorio es el primer paso clave hacia este objetivo. Por ejemplo, el abordaje de la CO₂RR electrocatalítica automática requiere un análisis detallado de las muestras de reacción para alcanzar los límites de detección.

En este contexto, ElectroFuel prevé acelerar el descubrimiento de catalizadores mediante el uso de HTE y el estudio autónomo de reacciones electrocatalíticas para la CO₂RR, así como la digitalización de la investigación química relacionada con la electroquímica. ElectroFuel planea construir una plataforma automatizada para la experimentación de alto rendimiento en la investigación de reducción de CO₂. La plataforma se diseñará para que sea abierta y replicable, y los datos resultantes se almacenarán y estarán disponibles para el aprendizaje automático.

8. NUEVOS MATERIALES: FUNDAMENTOS Y APLICACIONES

FUENTES ULTRABRILLANTES DE FOTONES EN CAVIDADES ABIERTAS (ULTRA-BRIGHT)

Investigador principal: Carlos Antón Solanas

Centro de investigación: Universidad Autónoma de Madrid

La expansión y el impacto de la tecnología en fotónica cuántica depende de la eficiencia de generación de fotones individuales, estos son las unidades cuánticas (qubits) esenciales para transportar y controlar la información cuántica.

Los materiales cuánticos en el estado sólido permiten emitir fotones individuales de gran pureza (“uno a uno”) de forma determinística, convirtiéndose en candidatos prioritarios como fuentes eficientes de fotones individuales. El acoplamiento de estos emisores a una cavidad fotónica incrementa drásticamente el brillo del material y mejora las propiedades cuánticas (pureza e indistinguibilidad) de los fotones emitidos.

Este proyecto persigue, por primera vez en España, el desarrollo de una fuente ultrabrillante de fotones individuales operativa a temperatura ambiente y criogénica. Para ello, se implementará una cavidad óptica abierta acoplada a dos tipos de materiales cuánticos. Se identifican dos objetivos principales:

– Objetivo 1. Emisión de fotones individuales para comunicaciones cuánticas (distribución cuántica de claves) en el espacio libre (longitud de onda en el rango visible): acoplamiento de emisores individuales en hBN a un modo fotónico confinado individual a temperatura ambiente.

– Objetivo 2. Generación de fotones individuales altamente coherentes para aplicaciones en computación cuántica (muestreo de bosones en un bucle): acoplamiento de un punto cuántico (InGaAs) a un modo fotónico confinado individual a temperatura criogénica.

Como resultado de las investigaciones de ULTRA-BRIGHT, el prototipo de cavidad abierta se patentará y podría ser comercializable para constituir una fuente ultra-eficiente de fotones individuales u otros estados cuánticos de luz.

NANOMEDICINAS BASADAS EN SURFACTANTE PULMONAR PARA TRATAMIENTOS DIRIGIDOS AL PULMÓN

Investigadora principal: Susana Carregal Romero

**Centro de investigación: Centro de Investigación Cooperativa en Biomateriales
CIC biomaGUNE**

La administración de terapias dirigidas es uno de los retos actuales de la medicina moderna que mejoraría la supervivencia y calidad de vida de muchos pacientes. Existen varios métodos para conseguirlo entre los que se incluye la administración local de fármacos. En este contexto, aunque la eficiencia de fármacos dirigidos a enfermedades pulmonares mejoraría con su administración pulmonar, la realidad es que el número de fármacos que se aprueban para este tipo de administración es muy reducido. Esto se debe a la dificultad de diseñar excipientes adecuados para su apropiada distribución pulmonar.

El proyecto NanoSurf producirá nuevos nanomateriales basados en surfactante pulmonar para mejorar esa distribución y así aumentar la eficiencia de fármacos dirigidos al tratamiento de enfermedades pulmonares. Estos nanomateriales se fabricarán con sistemas de microfluídica y métodos de fácil manejo para su implementación en clínica. El interés en este material proviene de estudios previos que demuestran su rápido desplazamiento en la interfase aire-líquido y su capacidad para liberar fármacos intracelularmente.

Estudiaremos la mejora en la biodistribución pulmonar de los nuevos materiales y comprobaremos su eficiencia en la mejora de tratamientos usando como ejemplo la fibrosis pulmonar idiopática. Una enfermedad letal, sin cura actualmente, y cuyos factores de riesgo están asociados al envejecimiento y el tabaquismo entre otros.

INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS SOCIALES

En 2022 se convocó el XXI Concurso Nacional de Ayudas a la Investigación en Ciencias Sociales, en el marco del cual se adjudicaron seis ayudas de 36.000 euros cada una. Estos fondos se dedicarán a financiar durante tres años una serie de proyectos de investigación liderados por investigadores menores de 40 años que se desarrollarán en universidades españolas. Los investigadores principales (IP) de cada uno de estos proyectos son los siguientes:

Estrella Gómez Herrera, de la Universidad de las Islas Baleares, quien presentó el proyecto “Implicaciones de la Tentación y la Paciencia en el Mercado Laboral: Evidencia y Teoría”.

Esta investigación parte de la idea de que, para la mayoría de las personas, elegir su nivel de inversión en capital humano o decidir qué parte de su tiempo dedicar al trabajo son decisiones clave, que no solo determinan su bienestar, sino que tienen consecuencias relevantes para la economía en su conjunto. Estas decisiones intertemporales requieren comparar el valor presente de cada elección y los flujos de utilidad futura que se derivarán de cada alternativa. En el modelo macroeconómico estándar, los flujos de utilidad futuros se descuentan utilizando un factor constante y geométrico. Sin embargo, la evidencia sugiere que los individuos están sujetos a la tentación y que la tasa de descuento no es constante, sino que disminuye con la riqueza. Esto sugiere que los individuos se comportarán en la práctica de manera muy diferente a las predicciones de la Macroeconomía estándar sobre la toma de decisiones intertemporales.

Este proyecto tiene como objetivo estudiar los patrones de decisión de los trabajadores en un contexto intertemporal. En él se propone analizar cómo reaccionan los trabajadores a las perturbaciones que afectan sus decisiones presentes y futuras y sus consecuencias en el mercado laboral, tanto desde una perspectiva teórica como empírica. Para ello, es importante tener en cuenta el papel de la impaciencia y el autocontrol.

Este proyecto se divide en dos partes. En la primera se estudiará el efecto que tienen las herencias en la paciencia de los trabajadores y sus implicaciones para el mercado laboral. En la segunda parte del proyecto, se explorará el papel que juega la impaciencia en la inversión en capital humano.

Los resultados de este proyecto pueden tener importantes implicaciones en cuanto a la comprensión de la dinámica de acumulación de capital humano y para el diseño de políticas relacionadas con el sistema educativo y el mercado laboral.

Jacobo Gómez Conde, de la Universidad Autónoma de Madrid, propuso la investigación “Consecuencias inesperadas de la regulación de la información: un análisis en tres laboratorios naturales”.

Esta investigación parte de la idea, ampliamente aceptada en Economía, de que la información disciplina los comportamientos de los directivos y ajusta sus incentivos. Aunque esta evidencia es robusta, en este proyecto se analiza cómo regular la información puede dar lugar a consecuencias inesperadas o, incluso, no deseadas. Para ello, se utilizan tres laboratorios naturales.

El primer laboratorio natural surge de un cambio reciente en las normas internacionales de información financiera sobre cómo reportar los ingresos (NIIF 15). En este caso se argumenta un potencial efecto positivo de los cambios derivados del reconocimiento de ingresos. Dado el debate y la resistencia a la implementación de esta norma, tiene interés señalar los potenciales beneficios de los cambios en los sistemas de información mediante mejoras en la eficiencia; por ejem-

plo, de gestión de clientes, de la cadena de suministro o de inventarios.

El segundo es una Directiva Europea de 2014, que regula la información no financiera que deben emitir las empresas. Esta regulación supranacional, con transposiciones a nivel país, tiene el foco en la divulgación de información y en la medición y gestión interna de los recursos medioambientales, sociales y de gobernanza que las empresas controlan. Este control debe realizarse mediante sistemas de información que la literatura indica de forma clara que fomentan la innovación. Dado que estos sistemas son de adopción obligatoria, no estarán adaptados al contexto de la empresa, al menos en los primeros años de ajuste. La consecuencia no esperada de la Directiva es la reducción de productos eco-innovadores, dada la rigidez generada por estos sistemas.

El tercero es un laboratorio natural en un contexto de alta competitividad y presión externa, como es el campeonato de Fórmula 1. En el año 2016 la dirección de esta competición decidió regular la cantidad y tipo de



Los proyectos adjudicados en Ciencias Sociales en 2022 se desarrollan en la Universidad de las Islas Baleares, Universidad Autónoma de Madrid, Universidad Pompeu Fabra, Universidad Complutense de Madrid y Universidad Carlos III de Madrid

información que el piloto recibía por radio durante la carrera. Esta regulación de la información pretendía reducir los incentivos para gestionar la carrera y aumentar la competitividad. El potencial efecto no deseado es el aumento de los riesgos para el piloto y las distracciones generadas, por ejemplo, al utilizar carteles en las zonas de boxes.

Björn Richter, de la Universidad Pompeu Fabra, es el IP del proyecto “La financiación exterior de la deuda de los hogares y las administraciones públicas”.

En las economías modernas, los ahorradores y los prestatarios suelen estar ubicados en diferentes países, pero están vinculados a través del sistema financiero mundial. Una amplia literatura se ha centrado en los determinantes y las consecuencias del endeudamiento en el lado del prestatario, pero sabemos mucho menos sobre los ahorradores finales que tienen derechos sobre, por ejemplo, la deuda de los hogares o del gobierno. Sin embargo, comprender quién aportó el capital en última instancia y por qué, puede ayudar a entender la acumulación de endeudamiento en primer lugar y permitir evaluar las vulnerabilidades asociadas.

En el contexto internacional se ha argumentado, por ejemplo, que el comportamiento de ahorro de los hogares alemanes y del gobierno chino estaba estrechamente relacionado con la acumulación de deuda en España y Estados Unidos antes de la gran crisis financiera. Documentar estos vínculos es notoriamente difícil, ya que no se dispone de datos sobre los complejos flujos de capital financiero entre prestamistas y prestatarios finales. Este proyecto documentará las fuentes

extranjeras de fondos que están detrás de las expansiones del crédito y el endeudamiento de los gobiernos en las economías de la OCDE, e investigará la importancia de estos vínculos para los resultados económicos. La investigación aportará información a los debates sobre los motores subyacentes de la creciente financiarización y los altos niveles de endeudamiento de las entidades privadas y públicas por igual. Al mismo tiempo, será posible vincular los episodios de creciente endeudamiento con la oferta de capital de contrapartes específicas en el sistema financiero mundial.

Nuria Rodríguez Priego, de la Universidad Autónoma de Madrid, propuso el proyecto “Evasión fiscal, deshonestidad y altruismo”. Como es sabido, el fraude fiscal supone un grave perjuicio para el orden económico y, además, atenta contra los principios defendidos en el artículo 31 de la Constitución Española, para el sostenimiento de los servicios sociales y las cargas públicas del Estado de Bienestar. En este contexto, la evasión fiscal se considera una forma de deshonestidad por parte de los agentes económicos. El enfoque estándar de la economía del crimen, explica la decisión de evadir como resultado de una comparación entre el beneficio esperado y el coste que conlleva ser deshonestos. Sin embargo, estudios recientes han proporcionado nueva evidencia sobre la aversión a la deshonestidad o la culpa. En este sentido, el proyecto estudiará la aversión a la deshonestidad y su relación con la evasión fiscal en el marco del mental accounting. En una segunda etapa, se investigará el efecto que puede tener la naturaleza de la

renta declarada en los niveles de evasión fiscal. Si bien los Juegos de Evasión Fiscal muestran distintos métodos en cuanto a la dotación inicial de incentivos, en este proyecto se analizará si las decisiones de evasión fiscal se ven afectadas por la fuente de la que proviene dicha dotación.

En tercer lugar, la literatura experimental en torno al altruismo ha generado multitud de artículos científicos en torno a los juegos del dictador y el ultimátum. La teoría económica predice que los sujetos en el rol de dictador se quedarían con toda la asignación inicial, enviando cero unidades monetarias al otro jugador. No obstante, en la realidad esto no se cumple. En cuanto a las variables que explican dicha desviación respecto a las predicciones de la teoría económica, se suele apuntar al altruismo, derechos de propiedad, carácter de la transferencia y otras variables sociodemográficas. En la presente propuesta consideramos distintos propósitos en cuanto al dinero que puede ser transferido antes de tomar la decisión de evadir o no.

Beatriz Rodríguez Sánchez, de la Universidad Complutense de Madrid, propuso el proyecto “Salud, bienestar subjetivo y disonancia ideológica: una perspectiva internacional y generacional”.

Su propuesta parte de la literatura sobre los determinantes del bienestar psicológico y la satisfacción con la vida, que ha puesto de relieve que existen eventos vitales (como nacimientos, muertes, pérdidas de empleo, entre otros) y situaciones sociales (como la ansiedad por la inestabilidad del mercado laboral, la situación económica del país de

residencia, etc.) que afectan sustancialmente al bienestar subjetivo. Muchos de estos eventos o variables asociadas al bienestar subjetivo acaban produciendo efectos sobre la salud. La situación política y las políticas implementadas en cada país son susceptibles de causar beneficios o perjuicios a determinados grupos. Por este motivo parece razonable pensar que la carga psicológica asociada al perjuicio o beneficio que producen las acciones de los gobiernos pueda afectar a la salud mental. Pese a su potencial relevancia, no existe literatura que haya estudiado esta cuestión de forma sistemática. Teniendo en cuenta este vacío en la literatura disponible, en este proyecto se pretende analizar si la distancia ideológica entre la ciudadanía y su gobierno produce una mejora o empeoramiento de su salud mental. Dicho análisis se llevará a cabo en un contexto internacional a nivel europeo y Estados Unidos, considerando en el análisis una veintena de países. Para ello, se utilizarán la Encuesta de Salud, Envejecimiento y Jubilación en Europa (SHARE, *Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe*) que actualmente cuenta con datos durante un marco temporal longitudinal comprendido entre los años 2006 a 2017 y, por otro, datos provenientes del Estudio Longitudinal Nacional de la Salud Adolescente hasta la Edad Adulta (AddHealth, *National Longitudinal Study of Adolescent to Adult Health*), con información longitudinal desde el año 1994 hasta el año 2018. Estos datos se combinarán con la información facilitada por la base de datos sobre la Composición del Gobierno y el Parlamento (ParlGov, *Parliament and Government composition database*).

En el proyecto se emplearán distintas técnicas estadísticas para la estimación de los resultados, dependiendo la naturaleza de la medida de resultado de interés, aprovechando la ventaja de disponer de datos de panel para la explotación de la variación intra e inter-individuos respecto a la proximidad ideológica individual y del gobierno tras la celebración de elecciones a lo largo del marco temporal analizado.

Por último, **Felix Wellschmied**, de la Universidad Carlos III de Madrid, propuso una investigación sobre los “Flujos de empleo y empleo temporal en España”.

En España, el 25% de los ocupados trabajan con contratos de duración determinada.

Los beneficios y costos de permitir que las empresas ofrezcan este tipo de contratos está en el centro de un debate político activo. Este proyecto contribuirá a este debate, tanto empírica como teóricamente.

En la parte empírica, el proyecto estudiará la demanda de contratos de duración determinada. Para ello, se describirá la distribución de los contratos fijos e indefinidos en las empresas españolas y se vinculará esta distribución a características de las empresas como su tamaño, salario medio y sector. Comprender la distribución permitirá responder preguntas como: ¿Los contratos de duración determinada están concentrados en algunos empleadores o la mayoría de los empleadores dependen de ellos? ¿Existen tipos específicos de empresas que dependen en gran medida de los contratos a plazo fijo, como empresas jóvenes y de rápido crecimiento, o algunas empresas maduras han desarrollado una estrategia comercial que se

basa permanentemente en contratos a plazo fijo? Además de comprender de dónde proviene la demanda de contratos de duración determinada, comprender su concentración también me permite comprender mejor la sustituibilidad entre los contratos de duración determinada y los permanentes.

El proyecto también estudiará la dinámica de la demanda laboral de contratos de duración determinada, mediante el análisis de los flujos de trabajo. Estudiar la dinámica de los contratos de duración determinada permitirá analizar si las empresas los convierten en contratos permanentes, es decir, los utilizan como un dispositivo de detección. De nuevo, el proyecto pondrá especial énfasis en el uso heterogéneo en la dinámica de los contratos de duración determinada. Por ejemplo, se tratará de entender si hay empresas que utilizan contratos de duración determinada consecutivamente sin convertir los contratos en contratos permanentes.

El proyecto utilizará los conocimientos de la parte empírica sobre la demanda laboral para construir un modelo económico estructural de las decisiones dinámicas de empleo de las empresas. Este modelo permitirá realizar simulaciones contrafactuales para estudiar las implicaciones macroeconómicas de reformas del mercado laboral, como la de 2012, que aumentó la disponibilidad de contratos de duración determinada para las empresas. En este caso se trata de analizar cómo afectó dicha reforma a la cantidad de contratos de duración determinada en el mercado laboral, los costos de las empresas, los resultados agregados del empleo y la asignación agregada de trabajadores en empresas heterogéneas.



1. ECONOMÍA INTERNACIONAL

RELACIÓN ENTRE LOS CDS Y LA RENEGOCIACIÓN DE PRÉSTAMOS

Investigador principal: Alfredo Martín-Oliver

Centro de investigación: Universidad de las Islas Baleares

Este proyecto analiza la relación entre el mercado de préstamos bancarios y el mercado de CDS, prestando especial atención a la renegociación de préstamos. En la Memoria se proponía como objetivo la publicación de 4 artículos académicos en revistas de alto impacto dentro de las áreas de Economía y Finanzas, así como la presentación en congresos de ámbito internacional. A fecha de enero de 2023, se han cumplido todos los objetivos planteados, y se han abierto nuevas vías de trabajo que han dado lugar a varios documentos de trabajo en estado avanzado y a la publicación de un capítulo de libro. A continuación, se resumen los resultados del proyecto en forma de publicaciones hasta la fecha:

The CDS market reaction to loan renegotiation announcements. Artículo publicado en la revista *Journal of Banking and Finance* (Impact Factor 3.539, Q2 Business, Finance), en el que se analiza cuál es la reacción de anuncios de renegociación en el mercado de CDS y en el mercado de acciones, y se encuentra que domina el efecto de certificación.

How does bank competition affect credit risk? Evidence from loan level data, publicado en la revista *Economics Letters* (Impact Factor 1.745, Q2 Economics). En el artículo se analizan los determinantes del riesgo de los préstamos, que es un elemento clave en el análisis de la cobertura de riesgos de los CDS.

Trade credit duration and optimal order quantities under buyer capacity constraints, publicado en *European Journal of Operational Research* (Impact Factor 6,363; Q1 Operational

Producción Científica

- 4** Artículos generados en revistas
- 1** Comunicaciones en congresos nacionales
- 10** Comunicaciones en congresos internacionales

Research and Management Science). En este artículo se propone un modelo teórico de opciones reales para examinar el diseño y la regulación de los contratos de crédito comercial. *Vertical integration: A real options approach*, publicado en *Applied Economics Letters* (Impact Factor 1,287; Q4 Economics). En este artículo se propone un modelo teórico de opciones reales para explorar las ventajas e inconvenientes entre la integración vertical y el suministro y contratación externa.

DISEÑO E IMPLEMENTACIÓN DE ÍNDICES COMPUESTOS: UNA PROPUESTA EN EL ÁMBITO DE LA SOSTENIBILIDAD

Investigadora principal: Patrizia Pérez Asurmendi

Centro de investigación: Universidad Complutense de Madrid

El proyecto presentado establecía cuatro objetivos:

1. Diseño de un índice compuesto basado en el Índice de Sostenibilidad Social (SSI) por medio de la Integral de Choquet. Se ha construido un índice, basado en la Integral de Choquet, aplicado a los datos del SSI donde el peso de cada indicador toma el Valor de Shapley y considera sus interrelaciones con los demás indicadores bajo dos modelos que se diferencian en la consideración o no de las correlaciones entre los indicadores. En ambos casos, se establece el nivel de compensación entre los indicadores que va a tolerarse.
2. Extensión de la propuesta a otros índices en el ámbito de la economía y a la decisión multicriterio. La propuesta se ha aplicado en el Índice de Desarrollo Humano (HDI) y a la decisión multicriterio para pequeños comités.
3. Implementación y difusión del diseño de índices propuesto por medio de la aplicación Shiny (R-Studio). La propuesta para el SSI y el HDI se ha implementado en R y Shiny y, en el caso de R, se ha generalizado el código para que pueda usarse con otros indicadores.
4. Extensión de la propuesta teniendo en cuenta funciones más generales que el coeficiente de correlación lineal de Pearson para representar las interrelaciones entre indicadores. Se ha analizado la aplicación del coeficiente de Spearman al indicador. A pesar de que este coeficiente recoge relaciones no lineales, no se han encontrado resultados diferentes a los obtenidos utilizando el coeficiente de correlación lineal de Pearson.

Producción Científica

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

2. ECONOMÍA PÚBLICA

LA TOMA DE DECISIONES DE LOS HOGARES EN EFICIENCIA ENERGÉTICA: DETERMINANTES Y DISEÑO DE POLÍTICAS

Investigadora principal: Amaya de Ayala Bilbao

Centro de investigación: Universidad del País Vasco (UPV-EHU)

El objetivo principal del proyecto se centra en la comprensión de los factores que explican la toma de decisiones de los consumidores en temas de eficiencia energética (EE).

El proyecto combina la investigación socioeconómica cualitativa y cuantitativa, y se centra en los electrodomésticos como indicadores del consumo de energía en el hogar. En cuanto a la investigación cualitativa, se ha llevado a cabo una revisión de literatura gris y convencional y 33 entrevistas en profundidad (11 a ciudadanos, 10 a vendedores y 12 a expertos).

En cuanto a la investigación cuantitativa, con datos declarados de hogares españoles, se ha estimado la probabilidad de comprar una lavadora altamente eficiente en función de

Producción Científica

- 7** Artículos generados en revistas
- 2** Comunicaciones en congresos nacionales
- 5** Comunicaciones en congresos internacionales

distintas variables explicativas. Además, se ha diseñado un experimento de laboratorio para el estudio del comportamiento del consumidor.

Los principales resultados que se han obtenido hasta el momento pueden resumirse en: (i) la etiqueta de EE es una de las medidas más utilizadas y efectivas para hacer frente a los fallos de información; (ii) su principal debilidad radica en su contenido (la falta de comprensión con respecto a la información sobre el consumo energético y los datos técnicos) y no tanto en su diseño; (iii) puede llevar a compras de electrodomésticos (lavadoras y frigoríficos) de mayor eficiencia energética; (iv) los individuos parecen realizar compras de lavadoras altamente eficientes cuando valoran la EE y el medioambiente, tienen en cuenta la etiqueta en su compra, han podido disfrutar de un descuento, poseen buenos hábitos para el ahorro energético y ya han realizado inversiones en EE, entre otros; (v) la compra de lavadoras energéticamente eficientes no implica directamente un comportamiento de ahorro energético; y (vi) observamos un “efecto memoria” de los programas de subvención, como el Plan Renove Español, en la toma de decisiones de compra de electrodomésticos.

INCENTIVOS MONETARIOS Y DE PROMOCIÓN EN ORGANIZACIONES PÚBLICAS JERÁRQUICAS: EVIDENCIA EXPERIMENTAL DEL PROGRAMA DE TRABAJADORES DE SALUD COMUNITARIOS EN SIERRA LEONA

Investigador principal: Gianmarco León-Ciliotta

Centro de investigación: Universidad Pompeu Fabra. Barcelona

Objetivos:

El proyecto plantea el estudio de dos formas claves y típicamente poco exploradas de proveer incentivos a los trabajadores de primera línea para la provisión de servicios públicos: los incentivos para progresar en la carrera pública y los incentivos monetarios por performance. Nuestro estudio se lleva a cabo en el contexto de una organización estatal grande en un país en desarrollo: el programa de trabajadores comunitarios de salud en Sierra Leona. En esta organización, los trabajadores están organizados en equipos, en los que un supervisor está a cargo de entre 2 y 18 trabajadores de salud. Cada uno de estos trabajadores tiene una capacitación limitada para proveer servicios de salud preventiva a los miembros de su comunidad.

Reporte del avance:

Las intervenciones aleatorizadas y la recolección de datos para las dos evaluaciones han sido completadas, se ha terminado el análisis de datos, hemos producido dos documentos de trabajo con los resultados de estos estudios y han sido presentados en distintos foros académicos de primer nivel. A este punto, estamos en el proceso de enviar los documentos para su publicación en revistas académicas. Adicionalmente, hemos viajado a Sierra Leona para compartir los resultados con hacedores de política relevantes y sembrar las semillas de futuros proyectos que sigan la línea de aquellos que completamos gracias a la ayuda de la fundación.

Resultados Principales:

En el primer proyecto, estudiamos los efectos de tener ascensos meritocráticos y progresión vertical en el pago de trabajadores sobre la productividad de los mismos. Nuestros resultados muestran que la meritocracia en las decisiones de ascensos dentro de la organización produce un incremento en la productividad, y este aumento es mayor cuando se percibe que los salarios del rango superior son más altos. Por el contrario, esquemas no meritocráticos reducen la productividad cuando se percibe que la brecha salarial es mayor, lo cual se explica por un efecto moral negativo.

En nuestro segundo proyecto estudiamos la distribución óptima de la compensación monetaria entre las distintas capas de una organización. Nuestros resultados muestran que

Producción Científica

24 Comunicaciones en congresos internacionales

los incentivos compartidos entre supervisores y trabajadores generan un aumento en la productividad que es 61% más alto que cuando los incentivos se dan únicamente a los supervisores o a los trabajadores. El mayor incremento en la productividad se explica por la presencia de complementariedades en la producción y fallas de mercado que impiden la redistribución de los incentivos.

LA REGULACIÓN DEL TURISMO MÉDICO: EVIDENCIA DEL CASO ESPAÑOL

Investigadora principal: Judit Vall Castelló

Centro de investigación: Universidad de Barcelona e Instituto de Economía de Barcelona (IEB) y CRES-UPF

La atención médica transfronteriza, definida como atención facilitada por un proveedor sanitario local en virtud de acuerdos regionales preestablecidos, ha ido en aumento. Cuando la atención médica recibida por el paciente extranjero se realiza en centros de titularidad pública esta es reembolsable o se paga directamente por el gobierno del país de origen. Sin embargo, debido a las diferencias en el grado de cobertura sanitaria en los diferentes países, estos gastos a menudo solo se reembolsan entre gobiernos de manera parcial. La carga financiera resultante para algunos países puede ser grande y no recíproca, lo cual provoca tensiones en las finanzas regionales y nacionales.

Así, en este proyecto analizamos la eficacia de una medida legislativa adoptada por una región española con el fin de frenar la atención médica transfronteriza. En enero de 2012 la Comunidad Autónoma de Valencia aprobó un decreto que forzaba el pago anticipado del tratamiento necesario cuando un paciente extranjero acudía a los servicios de salud públicos de esta Comunidad Autónoma. Posteriormente, el paciente debía proceder a la solicitud de reembolso directamente con las autoridades de su país de origen.

Para evaluar el impacto de esta nueva medida legislativa, utilizamos un amplio conjunto de datos administrativos de todos los procedimientos médicos realizados en España entre 2008 y 2015, y nos centramos en los efectos sobre las hospitalizaciones y los costes totales para el sistema sanitario. Estimamos un modelo de diferencias en diferencias donde comparamos la evolución de estas dos variables en la Comunidad Autónoma afectada por la reforma respecto a las otras no afectadas, antes y después de la implementación de la nueva legislación.

Nuestros resultados muestran una drástica disminución en el número de hospitalizaciones de extranjeros y una reducción de 4,8 millones de euros/trimestre en los costes hospitalarios a personas no residentes en España.

Producción Científica

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

3. ECONOMÍA LABORAL

DIFERENCIAS DE GÉNERO EN PRODUCTIVIDAD Y COLABORACIÓN

Investigador principal: Lorenzo Ductor Gómez

Centro de investigación: Universidad de Granada

Los principales objetivos del proyecto son evaluar las diferencias de género en la productividad académica y la colaboración. En el primer artículo basado en este proyecto, “*Gender and Collaboration*” (coautorado con Sanjeev Goyal y Anja Prummer), encontramos que las mujeres tienen una producción científica en el campo de la economía un 27% inferior a los hombres. Sorprendentemente, esta brecha de género se ha mantenido estable desde 1990

y no ha disminuido a pesar de la mayor representatividad de las mujeres en la profesión. Una parte importante de esta brecha se debe a las diferentes pautas de colaboración entre hombres y mujeres: las mujeres tienen menos colaboradores diferentes, trabajaban más con los mismos colaboradores y están más conectadas entre ellas. Estas características de colaboración están asociadas a un menor rendimiento en investigación y explican un 18% de la brecha de producción científica entre hombres y mujeres. Este artículo ha sido aceptado en el “Review of Economics and Statistics”. Relacionado con este objetivo, en el artículo “When a co-author joins an editorial board” (coautorado con Bauke Visser) publicado en el “*Journal of Economic Behaviour & Organization*” en 2022, nos centramos en las colaboraciones académicas con los editores de revistas científicas. Los resultados demuestran que el número de publicaciones del autor en una revista aumentan en un 7% cuando su coautor pasado forma parte del consejo editorial de la revista, además los hallazgos revelan que este efecto no depende del género del autor.

El segundo objetivo del proyecto trata de indagar en los factores causantes de las diferentes pautas de colaboración entre hombres y mujeres utilizando experimentos. En este artículo (coautorado con Antonio Cabrales, Ismael Rodríguez Lara y Ericka Rascón) estudiamos cómo las expectativas sobre el desempeño que hombres y mujeres tienen en tareas numéricas, verbales, lógicas y de percepción podrían afectar a las pautas de colaboración. Los resultados preliminares sugieren que no existen diferencias de género en el rendimiento de hombres y mujeres en las distintas tareas, pero sí hay diferencias en cuanto a expectativas. Finalmente, analizamos si hay diferencias de género en la probabilidad de formar parte del comité editorial de una revista científica. Nuestros resultados revelan que, tras controlar por el stock de producción científica, la experiencia y el campo de especialización, no existen diferencias de género.

PERMISO DE PATERNIDAD, CUIDADO INFANTIL Y CONCILIACIÓN

Investigadora principal: Jennifer Graves

Centro de investigación: Universidad Autónoma de Madrid

En este trabajo se analizan los cambios en el uso del tiempo dedicado al cuidado de los hijos y a las tareas domésticas antes y después del inicio del periodo de confinamiento en la primavera de 2020 en España como consecuencia de Covid-19. El confinamiento supuso un *shock* exógeno no anticipado que obligó a las familias a ajustar su asignación de tiempo entre trabajo remunerado y no remunerado. Este shock permite estudiar la reasignación familiar del trabajo doméstico en respuesta a esta carga conjunta de tener que seguir trabajando a menudo desde casa, y la imposibilidad de externalizar el cuidado de los hijos o las tareas domésticas. El análisis se realizó a partir de dos rondas de encuestas, una en mayo y otra en noviembre de 2020.

A partir de estos datos de encuesta, el análisis muestra que la pandemia dio lugar a un aumento de la brecha de género en el total de horas trabajadas, incluido el trabajo remunerado y no remunerado. Esto se debe al menor descenso de las horas de trabajo remunerado entre las mujeres, que no se vio compensado por un menor aumento del trabajo no remunerado. También examinamos el impacto del confinamiento en la especialización entre tareas dentro del hogar. Descubrimos que, aunque los hombres aumentaron ligeramente su participación en la producción doméstica, la carga siguió recayendo en las mujeres, independientemente de su situación en el mercado laboral. También aportamos pruebas de que las explicaciones tradicionales basadas en la ventaja comparativa o la disponibilidad de tiempo no pueden explicar plenamente las pautas de especialización observadas dentro de los hogares. Un análisis adicional apoya las normas de género como explicación plausible de nuestros resultados.

Producción Científica

- 2** Artículos generados en revistas
- 5** Comunicaciones en congresos nacionales
- 9** Comunicaciones en congresos internacionales

Producción Científica

- 6** Artículos generados en revistas
- 2** Comunicaciones en congresos nacionales
- 8** Comunicaciones en congresos internacionales

4. DISTRIBUCIÓN COMERCIAL

NEURONLINE: LA NEUROCIENCIA COMO HERRAMIENTA DE COMPRESIÓN DE LOS EFECTOS COGNITIVOS Y AFECTIVOS DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL DISEÑO WEB EN LA INTENCIÓN DE COMPRA ONLINE

Investigador principal: Luis Alberto Casado Aranda

Centro de investigación: Universidad de Granada

El objetivo fundamental de este proyecto es proponer una guía eficaz de diseño web, que incluya elementos de gran valor, confianza y recompensa para el consumidor durante el proceso de compra online o durante la percepción de elementos de tecnología y smart, en base al procesamiento consciente y, sobre todo, subconsciente de elementos del diseño web.

Objetivos específicos:

1. Conocer los efectos sobre el consumidor de entornos tecnológicos y smart a nivel general.
2. Analizar los procesos neuronales implicados en la toma de decisiones de consumo online.
3. Determinar las alternativas de diseño web más eficientes para promover la intención de compra online.

MEJORANDO LA EFECTIVIDAD DEL NUDGING: EL PAPEL DE LAS EMOCIONES Y DEL SELF

Investigador principal: Daniel Navarro Martínez

Centro de investigación: Universidad Pompeu Fabra. Barcelona

La arquitectura de la decisión o “*nudging*” hace referencia a la utilización de cambios en los entornos en los que la gente toma decisiones para influir en su comportamiento. En este proyecto, estudiamos dos aspectos especialmente relevantes para la efectividad del *nudging*: el estado emocional de las personas y el grado de conexión que se establece con el individuo (el “*self*”).

Los primeros años del proyecto han sido inusuales debido a la pandemia del Covid-19. Aún así, consideramos que hemos hecho buen progreso y tenemos las bases para llevar adelante el resto del proyecto en el año de extensión que se nos ha concedido (hasta octubre del 2023). Concretamente, hemos realizado toda una serie de experimentos acerca del *nudging* y de cómo se ve afectado por los estados emocionales en diferentes contextos. Dadas las circunstancias, hemos adaptado nuestra metodología para realizar los experimentos online a través de la plataforma *Prolific*. Una de nuestras conclusiones, hasta el momento, es que los estados emocionales que hemos estudiado tienen unos efectos menos potentes de lo que esperábamos y de lo que la literatura previa ha sugerido.

En el proceso de realizar nuestros experimentos hemos descubierto varios efectos importantes en relación al *nudging* y a las emociones, que estamos ahora explorando de forma sistemática y se han convertido en parte central del proyecto. En primer lugar, hemos obtenido efectos significativos del grado de emodiversidad (diversidad de emociones experimentadas) en la toma de decisiones.

Por el momento, un artículo relacionado ha sido publicado en la prestigiosa revista *PNAS*. En segundo lugar, varios de nuestros experimentos han demostrado que la emoción del aburrimiento no tiene los efectos sugeridos anteriormente en la literatura. Nuestros primeros resultados al respecto acaban de ser publicados en la revista *Judgment and Decision Making* y nos han llevado a explorar otros aspectos del aburrimiento. En tercer lugar, hemos descubierto que el horizonte temporal que se establezca para realizar pagos puede afectar de forma significativa a la disponibilidad a pagar de los consumidores y a los precios de

Producción Científica

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

Producción Científica

- 3** Artículos generados en revistas
- 7** Comunicaciones en congresos internacionales

venta. Esto introduce una posible herramienta de nudging bastante útil, basada en modificar los momentos de pago. Acabamos de publicar un artículo presentando estos resultados en la revista *Judgment and Decision Making*. En cuarto lugar, hemos obtenido resultados que indican que hacer que la gente justifique sus decisiones puede ser una herramienta muy útil para incrementar la efectividad de algunos tipos de nudging. Por último, hemos descubierto resultados interesantes en relación a la validez externa de algunos de los juegos económicos que hemos utilizado. En su conjunto, creemos que el proyecto acabará produciendo toda una serie de resultados importantes, que serán publicados en revistas internacionales y constituirán referencias importantes en sus respectivos ámbitos.

5. ECONOMÍA Y DERECHO

IMPLICACIONES ECONÓMICAS DE LAS NUEVAS MEDIDAS DE PROTECCIÓN DE DEUDORES HIPOTECARIOS Y ANÁLISIS DE LAS CONSECUENCIAS FAMILIARES, DEMOGRÁFICAS Y ECONÓMICAS DE LA PARTICIPACIÓN EN EL MERCADO DE LA VIVIENDA

Investigador principal: Rafael González Val

Centro de investigación: Universidad de Zaragoza

A partir del año 2008, cuando la tasa de desempleo aumentó rápidamente debido a la crisis económica, el número de desahucios y ejecuciones hipotecarias se disparó hasta alcanzar un máximo en el año 2015 que cuadruplicaba el valor del año 2008. El legislador, ante la presión social y del contexto económico de crisis, fue introduciendo una serie de normas de reforma del sector bancario y de protección de los deudores hipotecarios sin recursos en riesgo de exclusión.

Hemos realizado un análisis exhaustivo de los efectos del Real Decreto-ley 6/2012, de medidas urgentes de protección de deudores hipotecarios sin recursos, que incluía el Código de Buenas Prácticas para bancos e instituciones financieras, y sus posteriores modificaciones. Utilizando datos trimestrales de las provincias españolas desde 2001 a 2019, nuestros resultados revelan que esta reforma legal redujo significativamente el número de ejecuciones hipotecarias judiciales, pero que este efecto fue transitorio, desvaneciéndose seis años después de la reforma.

Sin embargo, el efecto negativo en el mercado de préstamos hipotecarios fue permanente (perduraba a finales de 2019): la reforma legal redujo el acceso al mercado del crédito. También encontramos importantes asimetrías espaciales entre las provincias en el efecto de la reforma legal tanto en las ejecuciones hipotecarias como en los préstamos hipotecarios: aunque el cambio en la ley afectó a todas las regiones al mismo tiempo, el efecto en las provincias fue desigual.

Además, analizamos el efecto de los cambios en el precio de la vivienda en algunas decisiones individuales cruciales para el bienestar de los individuos. Nuestros resultados, utilizando datos agregados de España a nivel regional (provincias) y local (municipios con más de 25.000 habitantes), revelan que existe una relación positiva significativa entre los precios de la vivienda y la tasa de divorcio (divorcios por mil habitantes) y la natalidad, mientras que la relación entre los precios de la vivienda y la tasa de matrimonio (matrimonios por mil habitantes) es significativa pero negativa.

Producción Científica

- 3** Artículos generados en revistas
- 10** Comunicaciones en congresos nacionales
- 19** Comunicaciones en congresos internacionales

VIOLENCIA DOMÉSTICA Y FUNCIONAMIENTO JUDICIAL: UN ANÁLISIS DE LOS EFECTOS DE LA CREACIÓN DE LOS JUZGADOS DE VIOLENCIA CONTRA LA MUJER

Investigadora principal: Marta Martínez Matute

Centro de investigación: Universidad Autónoma de Madrid

La violencia doméstica es un problema muy grave de las sociedades actuales, una de las principales causas de homicidio en las mujeres y la expresión más extrema de la desigualdad de género. Pese a la reciente atención de los poderes públicos y del mundo académico en la violencia doméstica, se conoce muy poco sobre qué intervenciones son efectivas para reducir la violencia sobre las mujeres. Entre las medidas orientadas a la lucha contra ella en España, los Juzgados de Violencia sobre la Mujer fueron creados en 2005 en cumplimiento de la Ley Orgánica 1/2004, contra la Violencia de Género. Este proyecto pretende contribuir a esta escasa literatura analizando el efecto de la creación de los Juzgados de Violencia sobre la Mujer, planteándonos cómo podría afectar la creación de estos juzgados específicos a la tasa de denuncia y a la incidencia de la violencia de género.

La estrategia empírica se centra en realizar un análisis de diferencias en diferencias estimando los efectos causales de la creación progresiva de los juzgados en diferentes ciudades a partir de 2005. Este trabajo pretende ser el primero en la literatura que provea evidencia rigurosa sobre el papel que el funcionamiento del sistema judicial en el tratamiento de la violencia de género puede tener sobre la incidencia de esta, generando evidencia de interés no solo para el diseño de políticas públicas en España sino en todo el mundo.

Los resultados preliminares de esta investigación apuntan a que la creación de juzgados especializados aumenta el número de denuncias de violencia sobre las mujeres y tiene efectos significativos en la mejora de la celeridad de estos casos. Por otro lado, entre nuestros próximos objetivos está también analizar qué ocurre con los homicidios, la tasa de condena y los casos graves de violencia sobre la mujer. Estos resultados permitirán evaluar el diseño e implementación de políticas públicas que traten de mejorar el marco jurídico de la violencia de género en España y el tratamiento y seguridad de sus víctimas.

Producción Científica

- 1** Artículos generados en revistas
- 10** Comunicaciones en congresos nacionales
- 20** Comunicaciones en congresos internacionales

6. HISTORIA ECONÓMICA

ORÍGENES HISTÓRICO-ECONÓMICOS DE LOS EFECTOS PARTIDISTAS DE LOS SISTEMAS ELECTORALES EN DEMOCRACIAS CONTEMPORÁNEAS

Investigador principal: Pedro Riera Sagra

Centro de investigación: Universidad Carlos III de Madrid

Este proyecto tiene como propósito indagar en las consecuencias partidistas de los sistemas electorales desde una perspectiva comparada. Los primeros resultados del proyecto se han visto plasmados en distintos artículos/documentos de trabajo coautorizados.

En ellos, demuestro que los sistemas electorales de representación proporcional favorecen a los partidos de izquierda en general, aunque existe mucha variación en este sentido en sistemas mayoritarios. En segundo lugar, se comprueba que una de las razones por las cuales este efecto se produce reside en las diferencias en el comportamiento electoral de las clases medias, que son más propensas a votar a partidos de izquierda en sistemas proporcionales. Por último, con una nueva base de datos de carácter histórico, he visto que, en contextos de transición democrática, los partidos vinculados al régimen autocrático previo son capaces de sobrerrepresentar con dosis extra de escaños aquellos territorios donde prevén obtener porcentajes más altos de votos.

Producción Científica

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



1. ANÁLISIS ECONÓMICO

APRENDIENDO DEL CLIENTE: ONLINE REVIEWS E INVERSIÓN CORPORATIVA

Investigador principal: Miguel Antón Sancho

Centro de investigación: IESE Business School. Universidad de Navarra

El proyecto de Amazon tiene como objetivo analizar el impacto de las calificaciones de los clientes en las decisiones de inversión de las empresas cotizadas en bolsa. Se recopiló información de Amazon.com desde mayo de 1996 hasta octubre de 2018 en la base de datos de la Universidad de California San Diego (UCSD). Estos datos constan de dos partes, metadatos y comentarios, que pueden ser vinculados a través del ID del producto. El objetivo del proyecto es vincular los productos a la compañía matriz que finalmente se beneficiase de la venta. Sin embargo, hay desafíos que deben abordarse, como la precisión de los nombres de las marcas, los valores faltantes, la disponibilidad de una lista exhaustiva de empresas cotizadas en bolsa a lo largo de los años, la información confiable sobre las marcas producidas por las empresas y el ajuste de los nombres de las marcas de la base de datos de UCSD con las marcas producidas por las empresas.

El primer paso en el proceso fue crear una lista de empresas públicas y marcas descargando los nombres de empresas públicas de Nanex y realizando una búsqueda en Google para encontrar las filiales relacionadas. Luego, los nombres de las filiales se compararon con el nombre de la empresa pública utilizando el paquete Fuzzywuzzy en Python. Los resultados de este proceso se filtraron para retener solo la información relevante. Después de una intensa manipulación de datos, el análisis preliminar muestra que los comentarios de Amazon son (a) capaces de predecir futuros rendimientos y (b) están correlacionados con el nivel de inversión en I+D y CAPX de las empresas que venden a través de Amazon.

EFECTOS FRONTERA, PROYECTOS PÚBLICOS Y PRODUCTIVIDAD

Investigador principal: Manuel J. García-Santana

Centro de investigación: Universidad Pompeu Fabra. Barcelona

Una característica notable de las compras del gobierno es el hecho de que están mucho más concentradas localmente, tanto entre países como entre regiones dentro de los países, que las compras de empresas privadas y hogares. En el año 2010, por ejemplo, menos del 5% del valor de los contratos de adquisición se adjudicaron a empresas extranjeras en países como Italia, Francia, España, Portugal o el Reino Unido. En la región española de Cataluña, por ejemplo, alrededor del 70% del valor de los contratos de adquisición se adjudicó a empresas ubicadas dentro de esa región.

Aislamos el papel de los gobiernos en la explicación de estos efectos fronterizos aplicando una estrategia novedosa que se basa en observar que el mismo establecimiento vende a varios destinos y diferentes tipos de gobierno dentro de un destino. Encontramos que el sesgo interno de los gobiernos explica una gran fracción de los efectos fronterizos observados.

Nuestros resultados muestran que los gobiernos subnacionales impulsan una gran parte de este efecto: establecer el sesgo interno estimado de los gobiernos subnacionales en las contrapartes de sus gobiernos nacionales disminuiría el efecto de frontera total en un 29,5%. Tanto el margen intensivo del sesgo interno, es decir, otorgar menos valor a las empresas participantes no locales, como el margen extensivo, es decir, mayores barreras de entrada para las empresas no locales, son cuantitativamente importantes para explicar los efectos de frontera observados.

Producción Científica

- 2 Comunicaciones en congresos nacionales
- 10 Comunicaciones en congresos internacionales

2. ANÁLISIS ECONÓMICO / DISTRIBUCIÓN COMERCIAL

MODELOS DE PANEL CAUSALES CON EXOGENEIDAD SECUENCIAL: UN ENFOQUE DE CONTRAPESOS

Investigador principal: Dmitry Arkhangelskiy

Centro de investigación: Fundación Centro de Estudios Monetarios y Financieros (CEMFI)

En el segundo año, he continuado trabajando en los dos proyectos que investigan las ideas planteadas en la propuesta inicial. Si bien los artículos aún no están listos, ha habido un desarrollo sustancial de ambos y espero que lo estén para la primavera.

El primer proyecto, “Sobre la evaluación de políticas en presencia de exogeneidad secuencial” se ha realizado junto con un estudiante de doctorado de la Universidad de Berkeley, Yahu Cong. En particular, explicamos cómo se pueden utilizar los datos previos al tratamiento para cuantificar el sesgo causado por las desviaciones de la exogeneidad estricta en el peor de los casos.

Para hacerlo, consideramos un régimen asintótico donde tales desviaciones son pequeñas y mostramos cómo emplear los datos observados sobre el proceso de adopción para calcular el sesgo en este régimen. Nuestros resultados permiten a los investigadores utilizar los algoritmos propuestos por Rambachan y Roth (2022) en modelos con exogeneidad secuencial y proporcionan una justificación basada en el diseño para su enfoque. Actualmente, estamos trabajando en una aplicación empírica y, una vez que esté finalizada, podremos componer el artículo.

Producción Científica

- 1 Comunicaciones en congresos nacionales
- 3 Comunicaciones en congresos internacionales

El segundo proyecto, conjunto con David Hirshberg y denominado “Inferencia basada en la aleatorización para estimadores con controles sintéticos”, se centra en las propiedades del Método de Control Sintético (SCM) en modelos con exogeneidad secuencial. Durante el último año, conseguimos obtener una caracterización más precisa del comportamiento asintótico de este estimador y demostrar que, sin una mayor regularización, siempre exhibe un sesgo asintótico, que domina la varianza y, por lo tanto, no se puede utilizar para la inferencia. Actualmente, estamos desarrollando una propuesta que aborda este problema mediante una regularización adecuada, básicamente asumiendo que los períodos recientes son más relevantes para la adopción de políticas que los más lejanos. Esperamos que el estimador modificado tenga mejores propiedades y actualmente trabajamos para demostrarlo formalmente.



3. ECONOMÍA APLICADA

¿EL IMPUESTO PERFECTO? UNA REVISIÓN DEL FUNCIONAMIENTO DEL IVA CON PERSPECTIVA INTERNACIONAL UTILIZANDO MICRODATOS

Investigador principal: Miguel Almunia Candela

Centro de investigación: Colegio Universitario de Estudios Financieros (CUNEF)

El objetivo principal de este proyecto es estudiar el desempeño del Impuesto sobre el Valor Añadido (IVA) en países con diferentes niveles de desarrollo económico, utilizando microdatos de fuentes gubernamentales. El IVA tiene, en teoría, dos ventajas sobre otros impuestos: asegura la eficiencia productiva y maximiza la eficiencia recaudatoria. A pesar de estas ventajas, el IVA también tiene una serie de limitaciones, incluidos los altos costes de cumplimiento para las empresas, los altos costes administrativos para el gobierno y la regresividad. La investigación académica ha prestado relativamente poca atención al IVA, lo que dificulta tener un debate informado sobre sus ventajas y limitaciones en la práctica para economías con diferentes niveles de desarrollo económico.

Para estudiar cómo se compara el desempeño del IVA en la práctica con las predicciones teóricas, hemos recopilado registros administrativos a nivel micro de las declaraciones de

Producción Científica

- 1 Comunicaciones en congresos nacionales
- 2 Comunicaciones en congresos internacionales

IVA en 11 países, que tienen una población conjunta de 500 millones de personas y niveles de renta per cápita entre \$500 y \$45.000 anuales: Costa Rica, Eswatini, Etiopía, Francia, Guatemala, Honduras, Hungría, Pakistán, Senegal y Uganda.

Los resultados indican que las ventajas teóricas del IVA se ven atenuadas en países de renta baja debido a la falta de capacidad administrativa de sus gobiernos y a características de sus economías como la informalidad y la gran cantidad de microempresas. Hemos identificado y cuantificado cuatro hechos estilizados: los ingresos fiscales están muy concentrados en unas pocas empresas grandes; el tipo efectivo promedio varía ampliamente entre empresas de distinto tamaño; las cadenas de valor se rompen con mayor frecuencia por la informalidad y la evasión; y las autoridades tributarias imponen restricciones a las devoluciones del IVA para aumentar los ingresos fiscales a corto plazo. Todos estos patrones implican que el IVA es más distorsionador y menos eficiente para recaudar de lo que predice el modelo teórico, lo que explica por qué su desempeño es peor en países de renta baja.

ESTRUCTURA ÓPTIMA DE IMPUESTOS AL CONSUMO: ESTUDIO TEÓRICO, EVALUACIÓN EMPÍRICA Y DISEÑO DE POLÍTICAS CON IMPLICACIONES SOBRE LA RECAUDACIÓN Y LAS EXTERNALIDADES MEDIOAMBIENTALES

Investigador principal: Miguel Ángel Borrella Mas

Centro de investigación: Universidad de Navarra. Pamplona

Tal y como expusimos en la memoria original, el proyecto consta de varias líneas de investigación que vamos a seguir desarrollando durante el plazo de ejecución restante. El objetivo de la primera de ellas era estudiar cómo las diferencias que existen en las relaciones verticales empresariales afectan a la incidencia de un impuesto, ya que esto es clave para predecir los efectos (recaudatorio, disuasorio de consumo de bienes que generan externalidades, etc.) de ciertas políticas fiscales. Esta línea dio como resultado principal la publicación de un artículo en la revista *The Economic Journal*.

La segunda línea de investigación tiene por objetivo analizar si los gobiernos deberían imponer diferentes impuestos a diferentes tipos de consumidores, de forma similar a la conocida discriminación de precios. Los principales resultados obtenidos han sido de carácter teórico, y han derivado del desarrollo formal de un modelo que caracteriza el nivel óptimo de impuestos aplicable cuando las empresas discriminan en precios. En el siguiente paso pretendemos llevar este resultado teórico al análisis empírico usando datos de precios de estaciones de servicio en España, y documentar las posibles ganancias en términos de recaudación/eficiencia resultantes de implementar la imposición óptima que caracterizamos teóricamente.

En la tercera línea, surgida en el contexto actual de precios de combustibles relativamente elevados, queremos profundizar en el papel que juegan los impuestos sobre el bienestar social. En particular, estamos estudiando empíricamente el impacto que han tenido los múltiples cambios impositivos en diferentes Comunidades Autónomas sobre los accidentes de tráfico causados por la velocidad. Como resultados preliminares, hemos encontrado que allí donde se han implementado subidas de impuestos a los hidrocarburos, este tipo de accidentes se han reducido notablemente. Nuestro objetivo ahora es cuantificar el impacto de estos resultados, así como complementarlos con un estudio de posibles efectos heterogéneos por género, con el fin de guiar futuras políticas públicas.

Finalmente, al hilo de los distintos regímenes regulatorios medioambientales que hemos estudiado, este proyecto ha dado lugar a dos trabajos adicionales. En primer lugar, estamos estudiando el impacto sobre la venta de vehículos contaminantes de algunas de las políticas (ej., fiscalidad, subsidios, restricciones de acceso, etc.) introducidas por la Ley del Cambio Climático y Transición Energética de 2021. En segundo lugar, también hemos abordado

Producción Científica

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

el impacto que han tenido los cambios regulatorios recientes en la *descarbonización* del sector del transporte. Estos trabajos complementarios se encuentran igualmente en fase de desarrollo.

LA RAÍZ DE LA POLARIZACIÓN: INSTITUCIONES, MEDIA Y GEOGRAFÍA

Investigador principal: Agustín Casas

Centro de investigación: Colegio Universitario de Estudios Financieros (CUNEF)

Examinamos hasta qué punto las instituciones pueden ser un factor determinante de las preferencias de los individuos y de sus niveles de polarización. Nos enfocamos en tres ámbitos relevantes para la economía española, como son los medios audiovisuales, el Tribunal Constitucional y los efectos de la reubicación geográfica de los ciudadanos, dentro de un país o una ciudad. Metodológicamente, combinamos experimentos cuasi-naturales y encuestas para determinar el efecto causal de dichas instituciones sobre la polarización. Uno de los proyectos principales explica cierta polarización de preferencias en Cataluña como consecuencia de la sentencia del Tribunal Constitucional respecto al Estatuto de Autonomía en 2010. En lo que respecta a este año, más allá de todos los nuevos resultados que hemos obtenido en dicho *paper* (polarización en preferencias por independencia, en sentimiento nacional, etc), nuestro objetivo es producir uno o dos artículos más, relacionados con la polarización en España. Incluso, utilizando técnicas de *machine learning* (a la Gentzkow et al, varios años).

Otro proyecto, “Technological Change, Campaign Spending and Polarization” (con P.Balart y O.Troumpounis) ha sido publicado en *Journal of Public Economics*.

Similarmente, una reverberación de la publicación del año pasado (“Intergroup Contact and Nation Building: Evidence from Military Service in Spain”) ha sido publicada como capítulo de libro.

Producción Científica

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

LA MEDICIÓN DE LA EQUIDAD EDUCATIVA EN ESPAÑA Y EN LA OCDE: UN ANÁLISIS MULTIDIMENSIONAL UTILIZANDO INDICADORES COMPUESTOS

Investigadora principal: Gabriela Sicilia Suárez

Centro de investigación: Universidad de La Laguna

El objetivo de este proyecto de investigación es generar evidencia oportuna sobre la equidad educativa en España y en los países de la OCDE, a través del desarrollo de un indicador compuesto que refleje el grado de equidad de los sistemas educativos en base a un único criterio, sin perder su carácter multidimensional y respetando las diferentes prioridades y heterogeneidad de los sistemas educativos. El indicador sintético permitirá ofrecer una comparación global del desempeño, en términos de equidad educativa, de los diferentes países (y regiones) de la OCDE que hayan participado en las últimas ediciones de las evaluaciones educativas internacionales.

Para ello, en primer lugar, se seleccionaron los indicadores más adecuados para los análisis empíricos. En el último año, en concreto, se trabajó en el desarrollo metodológico para la agregación de los mismos, en base a la extensión condicional del modelo “*Benefit of the Doubt*”, con el fin de adaptarlo a las prioridades y características heterogéneas de los diferentes países de la OCDE que participaron en PISA 2018. La estimación se llevó a cabo considerando 3 dimensiones claves de la equidad: inclusión, igualdad de oportunidades y segregación. Los resultados revelan que las 3 dimensiones son complementarias, siendo la igualdad de oportunidades la que mayor margen de mejora posee. Las diferencias entre los sistemas educativos son sustantivas. Las regiones de Canadá y España y los países

Producción Científica

- 2** Comunicaciones en congresos nacionales
- 2** Comunicaciones en congresos internacionales

nórdicos son los más equitativos, mientras que los países menos desarrollados son los más inequitativos. Los resultados fueron presentados en 4 congresos internacionales y nacionales.

4. HISTORIA ECONÓMICA

EL IMPACTO DEL CRECIMIENTO ECONÓMICO MODERNO EN EL CAMBIO CLIMÁTICO (ESPAÑA, 1860-2020)

Investigador principal: Juan Infante Amate

Centro de investigación: Universidad de Granada

El principal objetivo del proyecto era realizar la primera estimación sobre la huella de carbono de la economía española y su relación con las dinámicas de crecimiento económico. Hasta la fecha, solo existían series de emisiones de CO₂ de combustibles fósiles en perspectiva histórica. En este proyecto hemos realizado la primera estimación de las emisiones totales, incluyendo las biogénicas (generadas en el sector agrario). Según nuestra estimación, las emisiones por combustibles fósiles no fueron las más relevantes hasta mediados del siglo XIX, lo que cuestiona el relato de los orígenes industriales del cambio climático. Con estos datos, observamos que la relación entre emisiones y crecimiento económico descrita en la literatura se ve profundamente alterada. Hasta la fecha, se asumía que en las primeras fases del crecimiento económico se generaban más impactos por unidad de PIB ('fase sucia' del crecimiento) y que, a partir de cierto momento, los impactos caían ('fase limpia' o de 'crecimiento verde').

Según nuestro estudio, la intensidad de carbono de la economía ha caído desde el principio de la Revolución industrial, esto es, desde que se inició el crecimiento económico moderno, la intensidad de carbono de la economía se ha reducido. Sin embargo, las emisiones totales han seguido creciendo. Ha tenido lugar un proceso de 'desacoplamiento relativo' continuado, pero no un proceso de 'desacoplamiento fuerte'. En este proyecto hemos identificado 5 fases diferenciadas en las relaciones entre emisiones y crecimiento económico. En segundo lugar, estamos en proceso de calcular las transferencias de emisiones en el comercio internacional para calcular la huella de carbono. En este sentido, se suele asumir que la transferencia de emisiones no fue relevante en perspectiva histórica. Según nuestros datos, en el caso de España empezó a ser significativa desde los años 60 debido a la importación de productos manufacturados de países europeos y de productos agrarios de América (los cuales generaban altas emisiones por los procesos de deforestación asociados).

Producción Científica

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



1. ANÁLISIS ECONÓMICO

CAMBIO CLIMÁTICO, DESIGUALDAD Y MIGRACIONES FORZOSAS. RESPONSABILIDAD A LO LARGO DE LAS CADENAS GLOBALES DE LA PRODUCCIÓN

Investigadora principal: **Guadalupe Arce González**

Centro de investigación: **Universidad de Castilla-La Mancha. Albacete**

El cambio climático es un fenómeno que cambia las reglas del juego en todas las esferas de la vida. Un gran número de personas migran de forma involuntaria debido a las presiones climáticas que afectan su calidad de vida, su fuente de ingresos o ambas cosas. Dada la magnitud y el calado del problema al que nos tendremos que enfrentar los próximos años, este proyecto pretende abordar el reto de las migraciones forzadas climáticas proporcionando a la literatura de referencia e instituciones nuevas evidencias científicas y una caracterización más certera sobre los flujos migratorios esperados.

Hasta ahora se han abordado los objetivos uno y dos del proyecto, que hacían referencia a la obtención y explotación de una base de datos sobre migraciones climáticas y el análisis de la relación existente entre desigualdad y vulnerabilidad con las migraciones forzadas por causa climática.

En esta primera fase nos hemos centrado en dos zonas muy vulnerables como son los deltas Bangladesh y Ghana, utilizando y depurando una base de datos cuantitativa y cualitativa obtenida a partir de encuestas. Con esta información, hemos determinado los principales *drivers* de las migraciones, revelando si la motivación subyacente de la migración está relacionada con el cambio climático a pesar de que los hogares no lo identifican explí-

Producción Científica

- 1** Artículos generados en revistas
- 1** Comunicaciones en congresos nacionales

citamente como la razón principal de la migración, pues suelen referir motivos económicos. Otra de las patas importantes de este proyecto es el afán de divulgar los principales resultados para involucrar y concienciar a la sociedad. En este sentido, en este primer año de proyecto se han llevado a cabo tres acciones de transferencia de resultados a la sociedad, donde hemos tenido muy presentes a los niños y jóvenes.

DESAÍOS EN EL ANÁLISIS DEL BIENESTAR: ¿CÓMO MEDIR LA DESIGUALDAD CUANDO LA INFORMACIÓN ES LIMITADA?

Investigadora principal: Vanesa Jordá Gil
Centro de investigación: Universidad de Cantabria

La contribución principal de este proyecto es desarrollar modelos que nos permitan medir la desigualdad desde una óptica multidimensional, considerando conjuntamente aspectos económicos y no monetarios, como la salud y la educación. Debido a las limitaciones en la disponibilidad de datos, especialmente en las dimensiones no monetarias, se plantea estimar la distribución multidimensional del bienestar por medio de cópulas, haciendo uso de la información limitada disponible.

El proyecto se estructura en torno a cuatro objetivos principales:

(1) Propuesta, estimación y contraste de modelos paramétricos para modelizar las distribuciones de cada una de las dimensiones del bienestar. Se han definido diferentes estrategias de estimación de los modelos paramétricos para las variables renta, educación y tiempo de vida en función de la información disponible. En concreto, los modelos que presentan mejor bondad del ajuste son la distribución beta generalizada de segunda especie para representar la distribución de la renta, la distribución gamma generalizada para la distribución de la educación, mientras que para el tiempo de vida se ha estimado una mezcla de las distribuciones Fisk y Weibull.

(2) Propuesta de estimación de las cópulas a partir de datos agregados sobre la estructura de dependencia. Se han analizado las cópulas paramétricas que representen correctamente la estructura de dependencia entre la renta, la educación y la salud a partir de datos agregados sobre la estructura de dependencia. Hemos encontrado que la cópula gaussiana ofrece una representación de la dependencia muy conveniente por la propiedad aditiva de la descomposición de la covarianza. También se han estudiado los límites de Fretchet, que no precisan definir una estructura paramétrica para estudiar la dependencia entre las tres dimensiones.

Los objetivos (3) y (4) están todavía en progreso, ya que no se ha programado su finalización hasta finales de 2024.

LIQUIDEZ DE MERCADO Y LIQUIDEZ DE FINANCIACIÓN: DETERMINANTES Y EFECTOS REALES

Investigador principal: Jesper Rüdiger
Centro de investigación: Universidad Carlos III de Madrid

Subproyecto 1: *Treasury Bill Liquidity: the Value of Market Making*. El objetivo es desarrollar un modelo dinámico para estimar el valor de ser creador de mercado. El modelo ha sido desarrollado y el proyecto se ha presentado recientemente en la conferencia *Allied Social Science Associations 2023* por un coautor. Estamos usando los comentarios recibidos para revisar las últimas partes del artículo antes de publicar la primera versión del *working paper*.

Subproyecto 2: *Style Investing and Stock Liquidity*. El objetivo es estudiar el efecto de 'style investing' sobre la liquidez y la volatilidad de acciones. El análisis empírico básico

Producción Científica

2 Comunicaciones en congresos internacionales

Producción Científica

9 Comunicaciones en congresos internacionales

ha sido completado. El proyecto se ha hablado con otros investigadores académicos que trabajan sobre temas parecidos y sus comentarios se han recibido. Actualmente estamos trabajando sobre una extensión del análisis empírico (usando datos más detallados a nivel de 'mutual fund') y estamos desarrollando un modelo para explicar los resultados, usando los comentarios recibidos.

Subproyecto 3: Credit Shocks, Employment and Firm Organization. El objetivo es estudiar cómo las interrupciones en la provisión de liquidez dentro del sector bancario pueden afectar los resultados reales y la organización de las empresas. Hay dos trabajos en preparación. El primero tiene como objetivo mostrar que las rigideces en el ajuste de los costos laborales de las empresas pueden convertirse en una fuente relevante de 'leverage' operativo, impulsando el riesgo a nivel de empresa y la mala asignación de recursos. El segundo analiza cómo las empresas ajustan los niveles organizativos de su fuerza laboral en respuesta a los choques crediticios. Ambos documentos se encuentran en la etapa de envío a revistas académicas y se presentaron en conferencias y seminarios invitados el año pasado.



2. DISTRIBUCIÓN COMERCIAL

OPTIMIZACIÓN DE LA TRANSPARENCIA EN LOS CONTRATOS ONLINE PARA UNA INNOVACIÓN ECONÓMICA EN LA INDUSTRIA MINORISTA: INVESTIGACIÓN INTERDISCIPLINAR A TRAVÉS DEL ANÁLISIS JURÍDICO Y EXPERIMENTOS EMPÍRICOS SOBRE EL COMPORTAMIENTO DEL CONSUMIDOR

Investigadora principal: María Natalia Mato Pacín

Centro de investigación: Universidad Carlos III de Madrid

El objetivo del proyecto de investigación interdisciplinar es analizar el proceso de contratación del comercio minorista online desde la perspectiva del Derecho, la Psicología del consumidor y el Marketing. Al integrar las perspectivas jurídica y de Marketing, se pretende proponer diseños de contratos online óptimos en términos de rentabilidad y transparencia para que las empresas minoristas se beneficien simultáneamente de una mayor confianza y lealtad de los consumidores.

Producción Científica

- 4** Artículos generados en revistas
- 4** Comunicaciones en congresos internacionales

Tras un primer año de proyecto, se está ultimando un esquema de proceso de contratación online que identifica el número de pantallas en el que dividir la operación del consumidor así como el contenido de cada una de ellas que es jurídicamente necesario para cumplir con la normativa. En este sentido, se están teniendo en cuenta ya las novedades exigidas por la Ley de Servicios Digitales, en vigor desde finales de noviembre de 2022 y que en los próximos años será de aplicación en España. En el diseño de este “itinerario del consumidor” se integra la tradicional información textual con la visual, incluyendo iconos, elementos gráficos o formatos uniformes, que favorecen la transmisión del mensaje al consumidor en los distintos entornos utilizados para la contratación (ordenador, teléfono, Tablet). También se discrimina la información precontractual que debe aparecer de manera resaltada y aquella secundaria que puede proporcionarse a través de hipervínculos.

Por otra parte, han sido objeto de análisis las técnicas de diseño de páginas web y aplicaciones informáticas que aprovechan el Big Data y la IA para influenciar el comportamiento del consumidor (“dark patterns”). Se han identificado los patrones más utilizados en la práctica a fin de estudiar su eficacia real, la respuesta del consumidor y, en su caso, los mecanismos legales que supondrían un límite a su implantación en el proceso de diseño del modelo de contratación.

3. ECONOMÍA APLICADA

UNA MIRADA MÁS ALLÁ DE LO SUPERFICIAL DE LA SUPERVISIÓN BANCARIA: SUS MÚLTIPLES EFECTOS SOBRE PRESTAMISTAS Y PRESTATARIOS

Investigador principal: Pedro Jesús Cuadros Solas

Centro de investigación: Colegio Universitario de Estudios Financieros. CUNEF

El objetivo del proyecto de investigación es contribuir al conocimiento científico existente sobre los efectos de la supervisión bancaria. En particular, nuestra investigación pretende proporcionar evidencia empírica acerca de las múltiples consecuencias que tienen los regímenes de supervisión bancaria en diferentes niveles diferentes.

En la actualidad, se han elaborado 2 documentos de trabajo titulados “*The effect of bank supervision on banks’ boards*” y “*Banking supervisory architecture and sovereign risk*”. Estos trabajos evidencian empíricamente que i) los bancos ajustan su gobernanza y la composición de su consejo de gobierno en respuesta a diferentes regímenes de supervisión y que ii) el diseño de un marco de supervisión bancaria supranacional reduce los niveles de riesgo soberano. En concreto, en relación al primer estudio sobre la supervisión bancaria y el gobierno corporativo se observa que al establecerse un supervisor bancario centralizado (SSM) se produjo una reducción en el tamaño de los consejos, una mayor presencia de directores independientes y una presencia reducida de directores con experiencia profesional previa en el sector público. Por lo que respecta al trabajo sobre supervisión bancaria y riesgo soberano se evidencia cómo el riesgo soberano, medido por ratings soberanos, se reduce cuando los bancos más grandes y significativos están supervisados supranacionalmente. Además, dicho efecto sobre el riesgo soberano está determinado por las características del sector bancario y el marco institucional del país siendo la mejora en la estabilidad bancaria provocada por el establecimiento de un supervisor supranacional el canal subyacente que explica los resultados.

Producción Científica

- 1 Comunicaciones en congresos internacionales

Ambos trabajos están siendo enviados para su presentación en distintos congresos y se encuentran en fase de evaluación por revistas en el ámbito de la economía bancaria.

4. HISTORIA ECONÓMICA

UNA APROXIMACIÓN HISTÓRICA AL DESARROLLO ECONÓMICO DE LOS MUNICIPIOS ESPAÑOLES: LA DICOTOMÍA RURAL-URBANO DURANTE EL SIGLO XX HASTA LA ACTUALIDAD

Investigador principal: Ignacio Cazcarro Castellano
Centro de investigación: Universidad de Zaragoza

El proyecto tiene como principal objetivo el análisis y evaluación de los factores que han incidido en la evolución de la población en los municipios españoles en el siglo XX hasta la actualidad, así como en las implicaciones y consecuencias que de ello se pueden derivar, especialmente ante retos demográficos, como la despoblación, principalmente rural. Ello implica cubrir una gran carencia en cuanto a bases de datos sistemáticas y coherentes, y literatura asociada. La investigación consta de 4 objetivos específicos: 1) Elaboración y análisis por municipios de España de una base de datos históricos de la población, las superficies de regadío, secano y pastos, así como de variables climáticas y geográficas asociadas durante el siglo XX hasta la actualidad. 2) Elaboración y análisis de variables que cuantifiquen la actividad económica municipal hasta la actualidad. 3) Análisis y evaluación de factores explicativos de cambio demográfico municipal en España, con especial énfasis en el papel del regadío, y otras industrias y desarrollos en el largo plazo. 4) Análisis de propuestas de desarrollo y opciones de futuro.

En el presente primer año se ha completado el primer objetivo específico, habiendo desarrollado una base de datos históricos de la población, de los usos de la tierra, de clima y otras variables geográficas, para todo el siglo XX hasta la década de 2010 (según permitían los últimos datos de usos de la tierra, y a falta de incorporar el censo de 2021 –todavía no disponible)–. Además, se ha iniciado, encontrándose en un estadio intermedio, el segundo de los objetivos, la elaboración y análisis de alguna variable de índole económica a nivel municipal que nos permita estudiar cuestiones socioeconómicas con cierta perspectiva histórica. Dada la disponibilidad de ciertos datos primarios hallados (especialmente en los censos históricos del INE), se están trabajando variables de población activa y empleo por actividad desde 1950 a la actualidad.

Producción Científica

- 4 Comunicaciones en congresos internacionales

1. ANÁLISIS ECONÓMICO

CONSECUENCIAS INESPERADAS DE LA REGULACIÓN DE LA INFORMACIÓN: UN ANÁLISIS EN TRES LABORATORIOS NATURALES

Investigador principal: Jacobo Gómez Conde
Centro de investigación: Universidad Autónoma de Madrid

La divulgación de información disciplina los comportamientos de los directivos, así como ajusta sus incentivos. Aunque esta evidencia es robusta, en este proyecto pretendo analizar cómo puede tener algunas consecuencias no esperadas o, incluso, no deseadas.

Utilizo tres laboratorios naturales que permiten analizar cómo la regulación de la información puede tener consecuencias no intencionadas. El primero hace referencia a un cambio reciente en las normas internacionales de información financiera sobre cómo reportar los ingresos (NIIF 15). En este caso se argumenta un potencial efecto positivo de los cambios derivados del reconocimiento de ingresos. Dado el debate y la resistencia a la implementación de esta norma, señalar los potenciales beneficios de los cambios en los sistemas de información, lo que permite mejoras en la eficiencia (por ejemplo, de gestión de clientes, de la cadena de suministro o de inventarios), es una cuestión de interés.

El segundo es una Directiva Europea de 2014 que regula la información no financiera que deben emitir las empresas. Esta regulación supranacional, con transposiciones a nivel país, tiene el foco en la divulgación de información y en la medición y gestión interna de los recursos medioambientales, sociales y de gobernanza que las empresas controlan. Este control debe realizarse por parte de sistemas de información que la literatura indica de forma clara que fomentan la innovación. Dado que estos sistemas son de adopción obligatoria, no estarán adaptados al contexto de la empresa, al menos en los primeros años de ajuste. La consecuencia no esperada de la Directiva es la reducción de productos eco-innovadores, dada la rigidez generada por estos sistemas.

El tercero es un laboratorio natural en un contexto de alta competitividad y presión externa, como es el campeonato de Fórmula 1. En el año 2016 la dirección de esta competición decidió regular la cantidad y tipo de información que el piloto recibía por radio durante la carrera. Mientras que con esta regulación de la información que recibe el usuario se pretendía reducir los incentivos para gestionar la carrera y aumentar la competitividad, el potencial efecto no contemplado es el aumento de los riesgos para el piloto y las distracciones generadas (por ejemplo, al utilizar los equipos carteles en las zonas de boxes).

LA FINANCIACIÓN EXTERIOR DE LA DEUDA DE LOS HOGARES Y LAS ADMINISTRACIONES PÚBLICAS

Investigador principal: Björn Richter
Centro de investigación: Universidad Pompeu Fabra

En las economías modernas, los ahorradores y los prestatarios suelen estar ubicados en diferentes países, pero están vinculados a través del sistema financiero mundial. Una amplia lite-

ratura se ha centrado en los determinantes y las consecuencias del endeudamiento en el lado del prestatario, pero solemos saber mucho menos sobre los ahorradores finales que tienen derechos sobre, por ejemplo, la deuda de los hogares o del gobierno. Sin embargo, comprender quién aportó el capital en última instancia y por qué, puede ayudar a entender la acumulación de endeudamiento en primer lugar y permitir evaluar las vulnerabilidades asociadas.

En el contexto internacional se ha argumentado, por ejemplo, que el comportamiento de ahorro de los hogares alemanes y del gobierno chino estaba estrechamente relacionado con la acumulación de deuda en España y Estados Unidos antes de la gran crisis financiera. Documentar estos vínculos es notoriamente difícil, ya que no se dispone de datos sobre los complejos flujos de capital financiero entre prestamistas y prestatarios finales.

Este proyecto documentará las fuentes extranjeras de fondos que están detrás de las expansiones del crédito y el endeudamiento de los gobiernos en las economías de la OCDE, e investigará la importancia de estos vínculos para los resultados económicos. La investigación aportará información a los debates sobre los motores subyacentes de la creciente financiarización y los altos niveles de endeudamiento de las entidades privadas y públicas por igual. Al mismo tiempo, será posible vincular los episodios de creciente endeudamiento con la oferta de capital de contrapartes específicas en el sistema financiero mundial.

FLUJOS DE EMPLEO Y EMPLEO TEMPORAL EN ESPAÑA

Investigador principal: Felix Wellschmied

Centro de investigación: Universidad Carlos III de Madrid

En España, el 25% de los ocupados trabajan con contratos de duración determinada. Los beneficios y costos de permitir que las empresas ofrezcan contratos de duración determinada constituyen un debate político activo. Este proyecto contribuirá a este debate tanto empírica como teóricamente.

En la parte empírica, el proyecto estudiará la demanda del empleo de las empresas por contratos de trabajo de duración determinada. Para ello, describirá la distribución de los contratos fijos e indefinidos en las empresas españolas y vinculará esta distribución a características de las empresas como su tamaño, salario medio y sector. Comprender la distribución me permite responder preguntas como: ¿Los contratos de duración determinada están concentrados en algunos empleadores o la mayoría de los empleadores dependen de ellos? ¿Existen tipos específicos de empresas que dependen en gran medida de los contratos a plazo fijo, como empresas jóvenes y de rápido crecimiento, o algunas empresas maduras han desarrollado una estrategia comercial que se basa permanentemente en contratos a plazo fijo? Además de comprender de dónde proviene la demanda de contratos de duración determinada, comprender su concentración también me permite comprender mejor la sustituibilidad entre los contratos de duración determinada y los permanentes.

El proyecto también estudiará la dinámica de la demanda laboral de contratos de duración determinada mediante el análisis de los flujos de trabajo. Estudiar la dinámica de los contratos de duración determinada me permite ver si las empresas los convierten en contratos permanentes, es decir, los utilizan como un dispositivo de detección. De nuevo, el proyecto pondrá especial énfasis en el uso heterogéneo en la dinámica de los contratos de duración determinada. Por ejemplo, trataré de entender si hay empresas que utilizan contratos de duración determinada consecutivamente sin convertir los contratos en contratos permanentes.

El proyecto utilizará los conocimientos de la parte empírica sobre la demanda laboral para construir un modelo económico estructural de las decisiones dinámicas de empleo de las empresas. Este modelo me permitirá realizar simulaciones contra fácticas para estudiar las implicaciones macroeconómicas de las reformas del mercado laboral, como la reforma de 2012 que ha hecho que los contratos de duración determinada estén más disponibles para

las empresas. El objetivo es comprender cómo dicha reforma afecta la cantidad de contratos de duración determinada en el mercado laboral, los costos de las empresas, los resultados agregados del empleo y la asignación agregada de trabajadores en empresas heterogéneas.

2. ECONOMÍA APLICADA

IMPLICACIONES DE LA TENTACIÓN Y LA PACIENCIA EN EL MERCADO LABORAL: EVIDENCIA Y TEORÍA

Investigadora principal: Estrella Gómez Herrera

Centro de investigación: Universidad de las Islas Baleares

Para la mayoría de las personas, elegir su nivel de inversión en capital humano o decidir qué parte de su tiempo dedicar al trabajo son decisiones clave que no solo determinan el desempeño futuro del mercado laboral y el bienestar futuro, sino que también tienen grandes consecuencias macroeconómicas para la economía en su conjunto. Estos tipos de decisiones intertemporales involucran la comparación, no solo del valor presente de cada elección, sino también de los flujos de utilidad futuros que se derivarán de cada alternativa. En el modelo macroeconómico estándar, los flujos de utilidad futuros se descuentan utilizando un factor constante y geométrico. Sin embargo, la evidencia empírica ha demostrado que los individuos están sujetos a la tentación. Además, existe una gran evidencia de que la tasa de descuento no es constante, sino que disminuye con la riqueza. Todo esto sugiere que los individuos pueden comportarse de manera muy diferente a lo que predice el modelo macroeconómico estándar al tomar decisiones intertemporales.

Este proyecto tiene como objetivo estudiar los patrones de decisión de los trabajadores en un contexto intertemporal. Proponemos analizar cómo los trabajadores (oferta y/o salarios) reaccionan a las perturbaciones que afectan sus decisiones presentes y futuras y sus consecuencias en el mercado laboral, tanto desde una perspectiva teórica como empírica. Para ello, es importante tener en cuenta el papel de la impaciencia y el autocontrol. Este proyecto se divide en dos partes. En la primera parte, estudiaremos el impacto que recibir herencias tiene en la paciencia de los trabajadores y sus implicaciones para el mercado laboral. En la segunda parte del proyecto, proponemos explorar el papel que juega la impaciencia en la inversión en capital humano.

Los resultados de este proyecto tienen importantes implicaciones en cuanto a la comprensión de la dinámica de acumulación de capital humano. En particular, este proyecto de investigación tiene implicaciones cruciales para las políticas relacionadas con el sistema educativo y el mercado laboral.

EVASIÓN FISCAL, DESHONESTIDAD Y ALTRUISMO

Investigadora principal: Nuria Rodríguez Priego

Centro de investigación: Universidad Autónoma de Madrid

El fraude fiscal supone un grave perjuicio para el orden económico y, además, atenta contra los principios constitucionales defendidos en el artículo 31 de la Constitución Española para el sostenimiento de los servicios sociales y las cargas públicas que generan el denominado Estado de Bienestar. En este contexto, la evasión fiscal se considera una forma de deshonestidad por parte de los agentes económicos. El enfoque estándar de la economía del crimen explica la decisión de evadir como resultado de una comparación entre

el beneficio esperado y el coste que conlleva ser deshonestos. Sin embargo, estudios recientes han proporcionado alguna evidencia de aversión a la deshonestidad o la culpa. En este sentido, estudiamos la aversión a la deshonestidad y su relación con la evasión fiscal en el marco del *mental accounting*.

En una segunda etapa, nos interesa conocer el efecto que puede tener la naturaleza de la renta declarada en los niveles de evasión fiscal. Si bien los Juegos de Evasión Fiscal muestran distintos métodos en cuanto a la dotación inicial de incentivos, en este proyecto pretendemos analizar si la toma de decisiones de evasión fiscal se ve afectada por la fuente de la que proviene dicha dotación.

En tercer lugar, la literatura experimental en torno al altruismo ha generado multitud de artículos científicos en torno a los juegos del dictador y el ultimátum. La teoría económica predice que los sujetos en el rol de dictador se quedarían con toda la asignación inicial, enviando cero unidades monetarias al otro jugador. No obstante, en la realidad esto no se cumple. En cuanto a las variables que explican dicha desviación respecto a las predicciones de la teoría económica, se suele apuntar al altruismo, derechos de propiedad, carácter de la transferencia y otras variables sociodemográficas. En la presente propuesta consideramos distintos propósitos en cuanto al dinero que puede ser transferido antes de tomar la decisión de evadir o no.

SALUD, BIENESTAR SUBJETIVO Y DISONANCIA IDEOLÓGICA: UNA PERSPECTIVA INTERNACIONAL Y GENERACIONAL

Investigadora principal: Beatriz Rodríguez Sánchez

Centro de investigación: Universidad Complutense de Madrid

La literatura sobre los determinantes del bienestar psicológico y la satisfacción con la vida ha puesto de relieve que existen eventos vitales (como nacimientos, muertes, pérdidas de empleo, entre otros) y situaciones sociales (como la ansiedad por la inestabilidad del mercado laboral, la situación económica del país de residencia, etc.) que afectan sustancialmente al bienestar subjetivo. Muchos de estos eventos o variables que se asocian con el bienestar subjetivo acaban produciendo también efectos en las condiciones de salud. La situación política y las políticas implementadas en cada país son susceptibles de causar beneficios o perjuicios a determinados grupos. Por este motivo parece razonable pensar que la carga psicológica asociada al perjuicio o beneficio que producen las acciones de los gobiernos pueda afectar a la salud mental. Pese a su potencial relevancia, no existe literatura que haya estudiado esta cuestión de forma sistemática. Teniendo en cuenta este vacío en la evidencia disponible, en este proyecto de investigación se pretende analizar si la distancia ideológica entre la ciudadana y su gobierno produce una mejora o empeoramiento de su salud mental.

Dicho análisis se llevará a cabo en un contexto internacional a nivel europeo y Estados Unidos, considerando en el análisis una veintena de países. Para ello, se utilizarán la Encuesta de Salud, Envejecimiento y Jubilación en Europa (SHARE, *Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe*) que, actualmente, cuenta con datos durante un marco temporal longitudinal comprendido entre los años 2006 a 2017 y, por otro, datos provenientes del Estudio Longitudinal Nacional de la Salud Adolescente hasta la Edad Adulta (AddHealth, *National Longitudinal Study of Adolescent to Adult Health*), con información longitudinal desde el año 1994 hasta el año 2018. Estos datos se combinarán con la información facilitada por la base de datos sobre la Composición del Gobierno y el Parlamento [Parliament and Government composition database (*ParlGov*)]. Se emplearán distintas técnicas estadísticas para la estimación de los resultados, dependiendo la naturaleza de la medida de resultado de interés, aprovechando la ventaja de disponer de datos de panel para la explotación de la variación intra e inter-individuos respecto a la proximidad ideológica individual y del gobierno tras la celebración de elecciones a lo largo del marco temporal analizado.

Depósito legal

M-19824-2023

Fotografías

James Webb Space Telescope Prelaunch _ Launch teams monitor (Pág.4)
Agencia Espacial Europea (Págs.4 y 123)
Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) (Pág.4)
Fundación Santa María la Real (Págs.4 y 11)
Observatorio Global de Cuidados Paliativos ATLANTES de la Universidad de Navarra (Pág.32)
Instituto de Astrofísica de Canarias (Pág.40)
Fundación Albéniz (Pág.74)
Casa Real (Pág.77)

Fotógrafos

Alejandro Amador
Antonio Marcos

Diseño y maquetación

Omnívoros. Compite con Ventaja

Fotomecánica

Izaro Films S.A.U.

Imprime

V.A. Impresores S.A.

Calle Vitruvio, 5
28006 Madrid
España
fundacionareces.es
fundacionareces.tv