

# PROYECTO CIENTÍFICO COOPERATIVO

Plan Estratégico de Investigación IdiPAZ 2015 – 2019

**IdiPAZ**  
Instituto de Investigación  
Hospital Universitario La Paz



## Índice

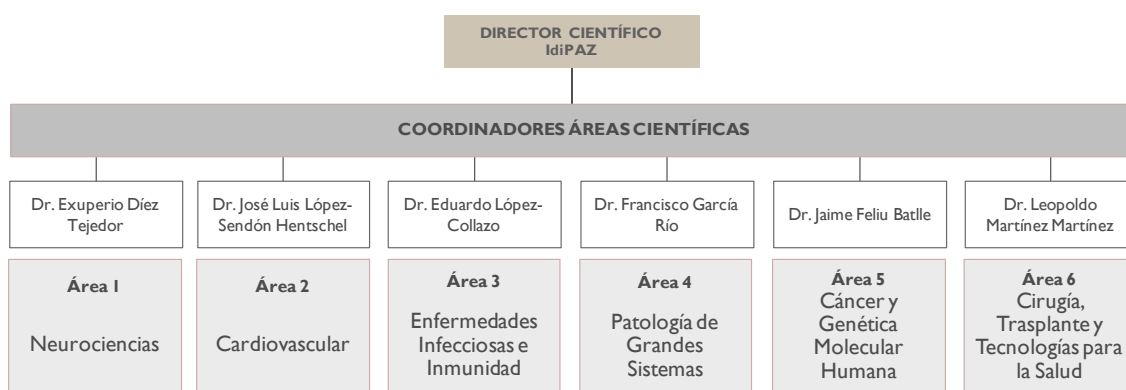
.....	4
.....	5
.1 Psiquiatría y Salud .....	7
.2 Neurología y Enfermedades .....	9
.3 Bases Neurológicas del Sueño y del Procesamiento .....	14
.4 Estrategias neuroprotectoras en enfermedades .....	16
.5 Proteostasis Celular y Enfermedades .....	20
.6 Estructura, Neuroquímica Y Plasticidad de los Circuitos Neuronales de la Corteza Cerebral y el .....	22
.7 Neurobiología de la respuesta .....	25
.30 Implicación de los sistemas glicérgico y glutamatérgico en patologías del sistema nervioso .....	27
.....	29
.8 Investigación en cardiología clínica e invasiva – ICCI-.....	32
.9 Epidemiología clínica y prevención de las enfermedades .....	36
.10 Epidemiología Cardiovascular y .....	39
.11 Unidad Metabólico .....	41
.13 Hormonas sexuales y función .....	45
.14 Coagulopatias y alteraciones de la .....	48
.15 Fisiología y farmacología vascular.....	51
. ENFERMEDADES INFECCIOSAS E .....	55
.16 Sida y enfermedades .....	57
.18 Microbiología .....	59
.19 Inmuno- .....	63
.20 Respuesta Inmune .....	65
.21 Diagnóstico y tratamiento de patologías asociadas a alteraciones del sistema del .....	68
.22 Fisiopatología Linfocitaria en .....	71
. PATOLOGÍA DE GRANDES .....	73
.17 Disfunción y fallo orgánico en la agresión. ....	79
.23 Enfermedades .....	81
.24 Regulación de la expresión génica por .....	84
.25 .....	87
.26 .....	90

.27 Envejecimiento y fragilidad en el .....	94
.28 Hepatología .....	97
.44 Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades .....	100
.47 .....	106
.48 Ginecología y .....	108
.49 Urgencias y emergencias. Patologías de grandes .....	110
. CÁNCER Y GENÉTICA HUMANA .....	112
.29 Instituto de Genética Médica y Molecular - .....	115
.31 Genética Molecular de las .....	120
.32 Oncología .....	123
.33 Terapias Experimentales y Biomarcadores en .....	126
.34 Investigación en .....	129
.35 Anatomía Patológica y oncología. Cáncer de Mama y .....	132
.36 Mecanismos de Progresión .....	135
.37 Modelos Animales y Celulares para la Detección y Caracterización de Células Madre .. .....	142
.45 Investigación y Diagnóstico de Enfermedades Metabólicas .....	148
. CIRUGÍA, TRANSPLANTES Y TECNOLOGÍAS PARA LA SALUD.....	151
.12 Investigación en Nutrición y Alimentos Funcionales – .....	153
.38 Cirugía de Malformaciones .....	158
.39 Cirugía .....	162
.40 Fisiopatología Ósea y .....	166
.42 Ingeniería .....	170
.43 Farmacología .....	172
.46 Investigación de Cirugía OsteoArticular – .....	175

## INTRODUCCIÓN

El Instituto de investigación sanitaria Hospital Universitario La Paz (IdiPaz) fue constituido el 15 de diciembre del 2009 a raíz de la estrecha relación entre el Hospital Universitario La Paz (HULP) y la Universidad Autónoma de Madrid (UAM). La vinculación de los grupos de investigación procedentes de ambas entidades le ha permitido disponer de grupos multidisciplinares con capacidad de abordar proyectos de investigación que promuevan la traslación de la investigación biomédica, a la sociedad, el mundo científico y al sistema económico.

El presente documento describe las seis áreas de investigación que conforman el IdiPAZ y, la actividad que desarrolla en ese campo, los grupos integrados en cada una de ellas. A continuación se estructuran las seis áreas con su respectivo responsable de la coordinación:



Como información relevante para cada área se presenta un resumen de la actividad investigadora entre 2010-2013, de acuerdo a la producción científica, el factor de impacto y artículos publicados. En cuanto a los grupos se presenta la siguiente información:

- Objetivos estratégicos.
- Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años.
- Relación y colaboración con otros grupos de investigación.
- Previsión y actividad para los próximos años (necesidades inmediatas, líneas de investigación a desarrollar, previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación nacionales e internacionales, plan de impacto basado en previsión de publicaciones y financiación que plantean conseguir, así como posibles avances generados)

El presente Proyecto Científico Cooperativo del IdiPAZ permite definir el grado de la investigación realizada en cada una de las seis áreas priorizadas.

## I. NEUROCIENCIAS

**Coordinador: Prof. Exuperio Díez Tejedor**

- **Cargo del Coordinador de Área:** Jefe de Servicio de Neurología y Centro de Ictus
- **E-mail:** exuperio.diez@salud.madrid.org

Grupo	Nombre de grupo	Responsable de grupo
<b>Consolidados</b>		
Cód. 2	Neurología y Enfermedades Cerebrovasculares	Dr. Exuperio Díez Tejedor
Cód. 3	Bases Neurológicas del Sueño y del Procesamiento Sensorial	Dra. Isabel de Andrés de la Calle
Cód. 4	Estrategias Neuroprotectoras en Enfermedades Neurodegenerativas	Dr. Antonio Cuadrado Pastor
Cód. 5	Proteostasis Celular y Enfermedades Conformacionales	Dr. José González Castaño
Cód. 6	Estructura, Neuroquímica Y Plasticidad de los Circuitos Neuronales de la Corteza Cerebral y el Tálamo	Dr. Francisco Clascá Cabré
Cód. 7	Neuroinmunología de la Respuesta Inflamatoria	Dr. Francisco Arnalich Fernández
Cód. 30	Implicación de los Sistemas Glicérgico y Glutamatérgico en Patologías del Sistema Nervioso Central	Dr. Cecilio Giménez Martín
<b>Emergentes</b>		
Cód. 1	Psiquiatría y Salud Mental	Dra. Beatriz Rodríguez Vega

### Objetivos generales del Área:

El Área de Neurociencia tiene como objetivos generales el fomento de la docencia, la investigación y la difusión de los conocimientos en el campo de las neurociencias y enfermedades neurológicas, particularmente en lo referente a las neurociencias clínicas

### Líneas de investigación y grupos implicados en cada una de ellas:

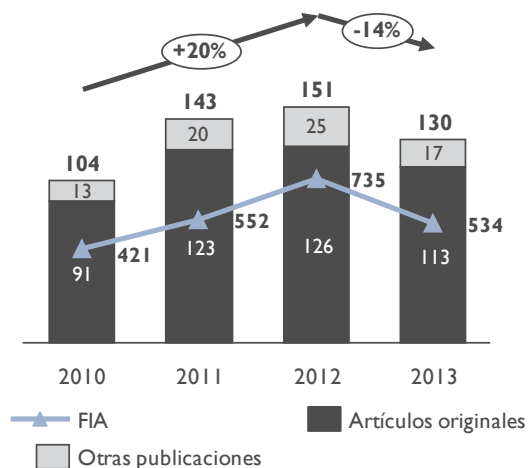
Esta Área está conformada por grupos básicos y clínicos, consolidados y emergentes:

- Psiquiatría y salud mental.
- Neurología y enfermedades cerebrovasculares.
- Bases neurológicas del sueño y del procesamiento sensorial.
- Estrategias neuroprotectoras en enfermedades neurodegenerativas
- Proteostasis celular y enfermedades conformacionales
- Estructura, neuroquímica y plasticidad de los circuitos neuronales de la corteza cerebral y el tálamo
- Neurobiología de la respuesta inflamatoria

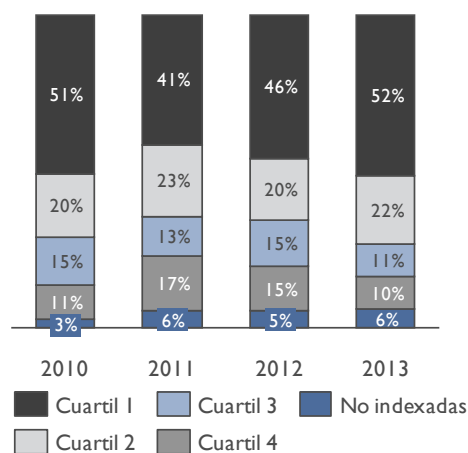
- Implicación de los sistemas glicérgico y glutamatérgico en patologías del sistema nervioso central

## Resumen de la actividad investigadora del Área I: 2010-2013

Producción científica y factor de impacto



Artículos originales publicados por cuartiles



## Previsión de desarrollo en los próximos 5 años

- Cohesión entre diferentes disciplinas (investigación biomédica, ingeniería).
- Motivación en investigación del personal sanitario en general que, en ocasiones, perciben la investigación como algo negativo.
- Innovación y transferencia tecnológica.

## I.1 Psiquiatría y Salud Mental

### Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** Dra. Beatriz Rodríguez Vega
- **E-mail:** consuelo.dios@salud.madrid.org

Perfil profesional	Nº personas
Investigador Postdoctoral	I
Investigador Colaborador	II
Investigador Predoctoral	I
Técnico de laboratorio	-
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo: 13</b>	

### **Origen del grupo de investigación:**

El grupo nace del interés de un grupo de personas con dedicación fundamentalmente asistencial en llevar adelante proyectos conjuntos de investigación, fundamentalmente en el área de la psicoterapia y los trastornos mentales, además de búsqueda de factores biológicos que puedan ser mediadores o marcadores en estos procesos.

### **Objetivos estratégicos:**

- Evaluar la eficacia de las técnicas psicoterapéuticas como complemento a otros tratamientos específicos en los trastornos mentales y en otras enfermedades médicas.
- Estudiar la eficacia y efectividad de técnicas, como Mindfulness, y evaluar posibles mediadores en la respuesta y biomarcadores, como los factores neurotróficos o los factores relacionados con la respuesta inflamatoria.
- Evaluación de nuevos tratamientos o de nuevas indicaciones en enfermedades mentales a través de la participación en ensayos clínicos.

### **Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:**

Intervenciones psicoterapéuticas en los trastornos mentales.

### **Relación y colaboración con otros grupos de investigación:**

En la actualidad colaboran con los siguientes grupos:

- Grupo 7 del IdiPAZ: Neurobiología de la respuesta inflamatoria, dirigido por el Dr. Francisco Arnalich Fernández.

- Grupo de Investigación del Hospital de Vitoria-Gasteiz, dirigido por la Dra. González Pinto.
- Grupo G25 de CIBERSAM, en el que la responsable del grupo es miembro.

## **Previsión de recursos y actividad para los próximos años**

### ***Necesidades más inmediatas***

Personal específico dedicado a tiempo parcial o completo.

### ***Líneas de investigación a desarrollar***

- Eficacia de la psicoterapia en los trastornos mentales.
- Estudio de biomarcadores asociados a la eficacia de las intervenciones psicoterapéuticas.
- Estudio de los mecanismos moleculares que subyacen al desarrollo del trastorno bipolar.

### ***Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación***

El grupo proyecta un trabajo de investigación común con la Universidad de Alcalá de Henares – específicamente con el Servicio de Psiquiatría del Hospital de Alcalá de Henares– que obligará estrechar lazos de colaboración. También, con el Servicio de Psiquiatría del Hospital Clínic de Barcelona (Unidad de Trastorno Bipolar); El Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Oviedo y participación directa en uno grupo de trabajo Task Force del International Society for Bipolar Disorders.

### ***Plan de impacto***

En la actualidad disponen de una beca del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), para el período 2014-2017, su propósito a futuro es solicitar nuevamente financiación al FIS para la continuación del proyecto en otra fase del estudio. Asimismo, han solicitado las ayudas económicas a grupos emergentes del IdiPAZ. Y aspiran publicar en revistas de impacto de primer cuartil.



## I.2 Neurología y Enfermedades Cerebrovasculares

### Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** Dr. Exuperio Díez Tejedor
- **E-mail:** exuperio.diez@salud.madrid.org

Perfil profesional	Nº personas
Investigador Postdoctoral	3
Investigador Colaborador	56
Investigador Predoctoral	5
Técnico de laboratorio	1
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo: 65</b>	

### Origen del grupo de investigación:

El grupo de Neurología comenzó su labor investigadora en 1985, mucho antes de la constitución del IdiPAZ (2009). Desde sus comienzos, el grupo de Neurología realiza investigación tanto clínica como de experimentación animal, en el Hospital Universitario La Paz y en la Universidad Autónoma de Madrid. Además, desde el año 1995 el grupo cuenta con un laboratorio de experimentación animal para la realización de modelos animales de isquemia cerebral.

### Objetivos estratégicos:

La investigación de este grupo se divide según las áreas y de acuerdo a los siguientes objetivos:

- Realizar estudios traslacionales en las enfermedades cerebrovasculares, para aumentar el conocimiento de la patogenia y el desarrollo terapéutico, en el infarto cerebral cortical y subcortical, dirigido principalmente a la protección y reparación del cerebro, con especial énfasis en el desarrollo de la terapia celular, factores tróficos y sustancias remielinizadoras.
- Desarrollar estrategias innovadoras en el diagnóstico y tratamiento del ictus isquémico, a través de la creación de un dispositivo de ultrasonidos, operador-independiente, de visualización cerebral y de la vectorización mediante ultrasonidos de terapias farmacológicas (BDNF, anti-NogoA) a la zona de la lesión isquémica cerebral.
- Estudiar la conectividad y redes cerebrales mediante el análisis de señales funcionales (mediante EEG de superficie) y anatómicas de pacientes con diferentes trastornos neurológicos, así como su aplicabilidad.

- Analizar los datos de expresión del fenómeno de sensibilización central en diferentes cefaleas primarias y secundarias, así como análisis y búsqueda de potenciales biomarcadores diagnósticos y de respuesta a Toxina Botulínica tipo A en Migraña Crónica. Como también, analizar la eficacia y seguridad de la neuroestimulación occipital en cefaleas crónicas refractarias (fundamentalmente, cefalea en racimos crónica refractaria).
- Puesta en marcha y desarrollo de la terapia cognitiva y de los trastornos del comportamiento en enfermedades que cursan con deterioro cognitivo tanto en las enfermedades degenerativas como en otros procesos: demencia vascular, esclerosis múltiple, etc.
- Realizar estudios de cuantificación de telómeros y actividad de la telomerasa en pacientes con Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Alzheimer y ELA.
- Investigar las alteraciones del sueño en distintas enfermedades del SNC.
- Estudiar las sustancias remielinizadoras como biomarcador de lesión de sustancia blanca en pacientes y animales de experimentación de Esclerosis Múltiple y su aplicabilidad como terapia reparadora en modelo animal experimental.
- Realizar análisis de la eficacia y seguridad de la Toxina Botulínica en Migraña Crónica; estudios de potenciales marcadores clínicos y biomarcadores de respuesta al tratamiento.
- Investigar las alteraciones del Sistema Nervioso Autónomo en distintas enfermedades neurodegenerativas.
- Identificar genes asociados a la Enfermedad de Alzheimer mediante análisis genómico funcional de modelos celulares patogénicos.

#### ***Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:***

Las líneas de investigación se centran en el conocimiento de la patogenia de diferentes enfermedades neurológicas, así como, en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

- Enfermedades cerebrovasculares
- Enfermedades Neurodegenerativas
- Enfermedades Neuromusculares
- Neuroinmunología y esclerosis múltiple
- Cefaleas y algias faciales
- Neuroimagen funcional
- Análisis antropológico y social de percepción de enfermedades neurológicas: Ictus, Esclerosis Múltiple, Demencia, entre otras.

#### ***Relación y colaboración con otros grupos de investigación:***

El área de Neurología y Enfermedades Cerebrovasculares colabora con las siguientes entidades a nivel nacional:

- Hospital Universitario La Paz: Terapia celular (María Paz de Miguel); Inmunología experimental (Eduardo López Collazo); Servicio de Psiquiatría (Chelo de Dios Perrino, María Fe Bravo); Servicio de Endocrinología (Felipe Pallardo y Arturo Lisbona); Servicio de Hematología (Marta Morado, Aurora Viejo); Servicio de Hematología Analítica (María Jesús Blanco Bañares); Servicio de Inmunología (Dora Pascual); Servicio de Urología (M<sup>a</sup> J. García Matres).
- Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols: Laboratorio de imagen y espectroscopia por RM (Sebastián Cerdán).
- Centro Superior de Investigaciones Científicas (Carmen Guaza).
- Centro de Investigaciones Cardiovasculares: Laboratorio de proteómica cardiovascular (Juan Antonio López); Departamento de genómica (Ana Dopazo).
- Red de Investigación Neurovascular Española: RENEVAS/INVICTUS. Grupos de colaboración: Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela (PI: J. Castillo); Hospital Vall d'Hebron, Barcelona (PI: J. Montaner); Hospital Clínico Universitario, Salamanca (PI: A. Almeida); Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona (PI: J. Marti); Hospital Doctor Josep Trueta, Girona (PI: M. Castellanos); Clínica Universitaria, Pamplona (PI: E. Martínez Vila); Hospital Universitario La Fe, Valencia (PI: E. Alborch) (Aida Lago); Hospital Universitario Ramón y Cajal (María Alonso); Hospital Universitario Gregorio Marañón (Antonio Gil).
- Hospital San Pedro de Alcántaras, Cáceres (Juan Carlos Portilla).
- Hospital U. de Donostia (María Teresa Martínez Zabaleta).
- Hospital G. U. de Alicante (Susana Palao).
- Hospital U. Clínico de Valladolid (Juan Francisco Arenillas).
- Hospital G. U. de Albacete (Tomás Segura).
- Hospital Universitario de La Princesa (José Vivancos).
- Registro Nacional de Enfermedades Raras (REDAPED) de España (múltiples grupos).
- Red de atención a la ELA de la Comunidad de Madrid.
- Red nacional de identificación de genes causantes de la ELA.
- Registro europeo de Ataxias hereditarias (EFACTS).
- Centro de Tecnología Biomédica (CTB) de la Universidad Politécnica de Madrid: forma parte del grupo de investigación.
- Universidad Rey Juan Carlos (Alfonso Gil Martínez).
- Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (María Jesús Bullido Gómez-Heras).
- Consejo Superior de Investigaciones Científicas (Francisco Montero).
- CIBERNED.
- Consorcio Español para el Estudio Genético de las Demencias: DEMENTIA GENETICS SPANISH CONSORTIUM DEGESCO.

A nivel internacional con:

- NINDS, Estados Unidos.
- Universidad de Rostok, Alemania.
- Universidad de Nottingham, Reino Unido.
- Instituto Neurológico Karolinska, Suecia.

- European Alzheimer's Disease Initiative- EADI.
- Genetic and Environmental Risk in Alzheimer's Disease-GERAD.
- International Genomics of Alzheimer's Project- IGAP.

## **Previsión de recursos y actividad para los próximos años**

### ***Necesidades más inmediatas***

- Consolidación de los puestos de investigaciones básicos, incluyendo un contrato Miguel Servet.
- Concurrir a las siguientes convocatorias competitivas:
  - Públicas españolas, para la obtención de financiación para personal e infraestructuras: convocatorias del FIS; Ministerio de Ciencia e Innovación; Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
  - Proyectos Europeos Horizonte 2020
  - Privadas de España: Fundación Tatiana Pérez de Guzmán el Bueno, Fundación Mutua Madrileña, Fundación Universia, Fundación Mapfre, Fundación Ramón Areces, entre otras.
  - Privadas Internacionales: Fundación Leducq
- Obtención de financiación de industrias farmacéuticas a través de convenios de colaboración.

### ***Líneas de investigación a desarrollar***

Pretenden mantener las líneas desarrolladas en los últimos años.

### ***Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación***

Fortalecer las colaboraciones existentes a nivel nacional e internacional. En cuanto a estas últimas se tiene previsto estrechar lazos de colaboración con los siguientes investigadores:

- Olivier Detante. Unité Neuro-Vasculaire/Stroke Unit. Grenoble, Francia
- Jukka Jolkkonen. University of Eastern Finland. Institute of Clinical Medicine / Neurology. Finlandia
- Jukka Putaala. Helsinki University Central Hospital. Finlandia.
- Robert Mikulík. Neurology Department (R.M.) and the International Clinical Research Center, St Anne's Hospital, Brno, Czech Republic
- Keith Muir. Neurology Block. Southern General Hospital. Glasgow
- Giancarlo Forte. Integrated Cellular Therapy and Regenerative Medicine Centre at the St. Anne's University Hospital's International Clinical Research Center. Czech Republic
- Ulrich Dirnagl. Charité - Universitätsmedizin Berlin Center for Stroke Research and Departments of Neurology and Experimental Neurology Charitéplatz. Berlín, Alemania

- Matthias Endres. Charité - Universitätsmedizin Berlin Klinik für Neurologie Charitéplatz, Berlin, Alemania
- S. Thomas Carmichael. Department of Neurology, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA.
- Sunghee Cho. Burke/Cornell Medical Research Institute, NY
- Martin E. Schwab. Brain Research Institute, University and ETH Zurich
- IMSCOG. International Multiple Sclerosis Cognition Society

### **Plan de impacto**

Impulsar la investigación realizada con el fin de seguir publicando en revistas científicas de alto impacto en las que el grupo ya ha publicado trabajos previos en el campo de las neurociencias, como lo son:

Neurology, Stroke, Lancet of Neurology, Cerebrovascular Diseases, European Journal of Neurology, Journal of Stroke, International Journal of Stroke, PlosOne, BMC neurol, Stem Cell Research&Therapy, Discovery Medicine, Journal of Neurological Science, Journal of Translational Medicina, Journal of Neuroscience Reserch, Neuroscience, etc..

En cuanto al tema de financiación, buscar vías para mantener el contrato del personal de investigación (cuatro biólogos). De igual manera para adquisición de material fungible a través de instituciones como: ISCIII (FIS, red INVICTUS), MINECO, convenios con empresas, entre otras.

El grupo cuenta con una infraestructura apropiada para llevar a cabo los objetivos y las líneas de investigación planteadas tanto en IdiPAZ como en los centros con los que colabora.

En la actualidad desarrolla la guía de manejo de la glucemia en Ictus de la ESO y ha participado en la elaboración de Guías de recomendaciones de práctica clínica de sociedades científicas internacionales y nacionales.

### 1.3 Bases Neurológicas del Sueño y del Procesamiento Sensorial

#### Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** Isabel de Andrés de la Calle
- **E-mail:** Isabel.deandres@uam.es

Perfil profesional	Nº personas
Investigador Postdoctoral	1
Investigador Colaborador	-
Investigador Predoctoral	-
Técnico de laboratorio	2
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo:</b>	<b>3</b>

#### **Origen del grupo de investigación:**

Los profesores/investigadores que integran este grupo llevan trabajando juntos en las líneas de investigación entre 15 a 20 años. En la actualidad son personal fijo del Departamento Anatomía, Histología y Neurociencia de la Facultad Medicina de la UAM.

#### **Objetivos estratégicos:**

- Llevar a cabo un enfoque multidisciplinario de los mecanismos neurobiológicos presentes en la generación de los estados de vigilia y de sueño y en los del procesamiento sensorial y plasticidad sináptica mediante técnicas anatómicas, electrofisiológicas y comportamentales.

#### **Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:**

- Línea 1: Bases hodológicas, ultraestructurales electrofisiológicas y neuroquímicas en los mecanismos del sueño-vigilia mediados por el tegmento pontino.
- Línea 2: Modulación colinérgica de los procesos somatosensoriales y atencionales.
- Línea 3: Plasticidad sináptica mediada por los sistemas colinérgico y endocannabinoide

#### **Relación y colaboración con otros grupos de investigación:**

- Colaboración con el laboratorio de la Dra. Virginia Pickel de la Universidad de Cornell New York (USA) en la línea 1 y relación con mecanismos colinérgicos ultraestructurales presentes en el sueño y la vigilia.

- También hay colaboraciones con grupos del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la UAM (línea 2) y con grupos del Instituto CAJAL del CSIC (líneas 2 y 3).
- Además de mantener las colaboraciones anteriormente señaladas recientemente -en relación con objetivos de la línea 2- se ha iniciado otra colaboración con el Prof. Alexandro de la Villa de la Universidad del Lausanne (Suiza).

## **Previsión de recursos y actividad para los próximos años**

### ***Necesidades más inmediatas***

Contar con un presupuesto para contratar o becar a investigadores pre- y postdoctorales.

### ***Líneas de investigación a desarrollar***

Pretenden mantener las líneas desarrolladas en los últimos años.

### ***Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación***

Mantendrán las colaboraciones que el grupo de investigación viene desarrollando durante los últimos años.

### ***Plan de impacto***

- En los próximos años proyectan seguir publicando en revistas neurocientíficas de alto impacto (tal como el grupo viene haciendo): *Frontiers in Neuroscience*, *Neuroscience*, *Journal of European Neuroscience*, *Sleep*, *Journal of Sleep Research*, entre otras.
- En relación con financiación para las líneas 1 y 3 se han conseguido en la convocatoria de 2013 sendas ayudas de investigación concedidas por el Ministerio de Economía y Competitividad (Proyectos I+D Excelencia: Línea 1: BPU 2013-43741-P; Línea 3: BPU 2013-43668-P). La línea 2 cuenta con una ayuda concedida por este Ministerio que termina en 2015 (SAF2009-10339). En la convocatoria de proyectos de investigación de 2015 solicitaran de nuevo una ayuda para continuar esta línea.

## I.4 Estrategias neuroprotectoras en enfermedades neurodegenerativas

### Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** Antonio Cuadrado Pastor
- **E-mail:** antonio.cuadrado@uam.es

Perfil profesional	Nº personas
Investigador Postdoctoral	8
Investigador Colaborador	-
Investigador Predoctoral	6
Técnico de laboratorio	2
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo: 16</b>	

### Origen del grupo de investigación:

El grupo del Dr. Cuadrado se originó en 1997 cuando obtuvo su plaza de funcionario, en el área de Bioquímica y Biología Molecular, y se unió al IdiPAZ desde su fundación. La trayectoria del grupo se basa en la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas de cerebroprotección para la enfermedad de Parkinson y, más recientemente, para la de Alzheimer. En los últimos años el grupo se ha reforzado con la incorporación del grupo de la Dr. M<sup>a</sup> Ángeles Valverde, experta en metabolismo hepático y en retinopatía. Aunque pudiera parecer que la inclusión de la Dra. Valverde esta fuera del objetivo del grupo en enfermedades neurodegenerativas, hay que destacar que la asociación está basada en el estudio de mecanismos moleculares comunes que afectan a enfermedades degenerativas. Así, por ejemplo la asociación entre diabetes y Alzheimer son aspectos que nos interesa explorar conjuntamente. Los beneficios sinérgicos se pueden apreciar en los estudios publicados.

### Objetivos estratégicos:

- Caracterización de los mecanismos moleculares que participan en la etiopatología de las enfermedades neurodegenerativas.
- Identificación de mecanismos comunes y co-morbilidades en enfermedades degenerativas y neurodegenerativas.
- Dentro de los mecanismos comunes nos interesa el papel del estrés oxidativo la neuroinflamación y los productores terminales de glicación avanzada.
- Validación de nuevas dianas terapéuticas de cerebroprotección para las enfermedades de Parkinson y Alzheimer.



- La principal diana terapéutica en la que están trabajando es el factor de transcripción NRF2, regulador maestro de la homeostasis redox.

***Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:***

- Papel del estrés oxidativo en muerte neuronal y neuroinflamación en enfermedades neurodegenerativas. En esta línea se estudia por un lado los mecanismos de protección antioxidante activados por señales extracelulares y por otro cómo esta respuesta podría regularse farmacológicamente para aportar un beneficio terapéutico en estas enfermedades.
- El factor de transcripción Nrf2 como nueva diana terapéutica en la enfermedad de Parkinson. El interés de esta línea está orientado en identificar compuestos que cruzan la barrera hematoencefálica y que exhiban suficiente biodisponibilidad para activar Nrf2 en los ganglios basales para analizar en modelos preclínicos su beneficio en terapia combinada con levodopa. También han estudiado la contribución de este factor de transcripción en la protección frente a daño oxidativo y neuroinflamación en modelos tóxicos (MPTP y 6-OHDA) y genéticos (alfa-sinucleína) de la enfermedad de Parkinson y en ratones transgénicos (TauP301L y APPV717I) de la enfermedad de Alzheimer. Además, han demostrado un papel del eje Nrf2/HO-1 en neuroprotección frente al estrés oxidativo inducido por 6-OHDA y MPTP y frente a la neuroinflamación inducida por lipopolisacárido.
- Bases moleculares de la retinopatía diabética.

***Relación y colaboración con otros grupos de investigación:***

A continuación se destacan las siguientes colaboraciones nacionales:

- El grupo ha planteado una colaboración con los Doctores Ana Frank y Exuperio Díez Tejedor del servicio de Neurología del IdiPAZ, para analizar biomarcadores de progresión de deterioro cognitivo ligero a Alzheimer en el contexto de la firma transcripcional de Nrf2.
- Con el Dr. Francisco Vivancos y el Dr. Exuperio Díez Tejedor han proyectado un estudio clínico para la utilización del sulforafano como terapia de neuroprotección en pacientes con Parkinson temprano. En la actualidad se está replanteando la estrategia para implicar a una compañía biofarmacéutica que ha desarrollado y patentado un compuesto análogo.

En las colaboraciones internacionales:

- Colaboración con los Doctores Cristina M. Rondinone, Joseph Grimsby y Anish Konkar de Medimmune (Gainthsburg, MA, USA) en el estudio de las acciones de moléculas agonistas del GLPIR en la progresión de la enfermedad hepática no alcohólica y su posible impacto en procesos neurodegenerativos.

- Con los Doctores Rafael Simó y Cristina Hernández del Hospital Val'd Hebrón en el papel de la microglía en la evolución de la retinopatía diabética.
- Colaboración con los Doctores Alfredo Martínez y María Jesús Moreno-Aliaga en el desarrollo de un modelo experimental in vivo de administración de ácido lipoico en ratas obesas, siendo la obesidad un factor de riesgo para Alzheimer.
- El grupo ha conseguido un proyecto de los Centros de Excelencia en Neurodegeneración (COEN) dentro del JPND que lidera Antonio Cuadrado. En el que participan dos referentes internacionales para el estudio de la enfermedad de Alzheimer: James Woodgett (Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute, Mount Sinai Hospital, Toronto) y Simon Lovestone (Institute of Psychiatry, King's College London UK).

## **Previsión de recursos y actividad para los próximos años**

### ***Necesidades más inmediatas***

Estabilidad de personal cualificado que puedan liderar las líneas de investigación.

### ***Líneas de investigación a desarrollar***

- Evaluación de la eficacia de distintos agonistas del receptor de GLP-I en la progresión de la enfermedad hepática no alcohólica.
- Estudio de la polarización de la microglía en modelos experimentales de retinopatía diabética.

### ***Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación***

Consolidar la colaboración con los Doctores Cristina M Rondinone, Joseph Grimsby y Anish Konkar de Medimmune (Gainthsbury, MA, USA) y con los Doctores Rafael Simó y Cristina Hernández del Hospital Val'd Hebrón.

### ***Plan de impacto***

- Previsión de mantener la colaboración y financiación con la empresa Medimmune y de publicación de un estudio, ya en fase avanzada, sobre el efecto beneficioso de un agonista dual de los receptores de GLP1 y glucagón en la regeneración hepática tras la hepatectomía parcial en un modelo de esteatohepatitis no alcohólica. Tienen previsto enviar el manuscrito durante el primer trimestre de 2015 a la revista Hepatology.
- Publicación en Free Radical Biology & Medicine del estudio de los efectos beneficiosos del ácido lipoico en la lipoapoptosis inducida por ácido palmítico en los hepatocitos: "Modulación de la respuesta antioxidante mediada por Nrf2". Este trabajo se encuentra en fase de preparación de versión revisada.

- Estudio de los mecanismos moleculares de sensibilidad y resistencia a la insulina en modelos celulares y animales. En la actualidad se está preparando la versión revisada de un manuscrito para Journal of Biological Chemistry y otros dos trabajos estaban en fase de preparación para ser enviados en enero de 2015 a Diabetes y Diabetología.

## I.5 Proteostasis Celular y Enfermedades Conformacionales

### Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** José González Castaño
- **E-mail:** joseg.castano@uam.es

Perfil profesional	Nº personas
Investigador Postdoctoral	2
Investigador Colaborador	1
Investigador Predoctoral	2
Técnico de laboratorio	1
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo:</b>	<b>6</b>

### **Origen del grupo de investigación:**

El grupo surge en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid por el interés de investigar el recambio de proteínas y de factores de transcripción implicador en la Enfermedad de Parkinson.

### **Objetivos estratégicos:**

Este grupo se centra en el estudio de la utilización de proteínas por la vía de la ubiquitina-proteosoma. Recientemente, aunque no exclusivamente, Están trabajando en el recambio de proteínas y de factores de transcripción implicados en la Enfermedad de Parkinson, como enfermedad referente de stress celular provocado por un defecto de proteostasis en la que participan tanto las chaperonas como las vías de degradación de proteínas.

### **Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:**

Estudio de las bases cuantitativas para la comprensión de los mecanismos de regulación del recambio de proteínas con tendencia a agregación.

### **Relación y colaboración con otros grupos de investigación:**

El grupo mantiene colaboración con el grupo Neurología y Enfermedades Cerebrovasculares del área de Neurociencias.

## **Previsión de recursos y actividad para los próximos años**

### ***Necesidades más inmediatas***

A pesar de ser un grupo pequeño apuestan por la realizar con cierto éxito de las tareas propuestas siempre y cuando puedan contar con los recursos de personal y materiales de forma continuada en los próximos 5 años, tanto por la experiencia previa (demostrada por publicaciones en el área propuesta) como por las colaboraciones con otros grupos de investigación.

### ***Líneas de investigación a desarrollar***

En los próximos 5 años trataran de aportar las bases cuantitativas para la comprensión de los mecanismos de regulación del recambio de proteínas con tendencia a agregación, lo que puede esclarecer posibles dianas terapéuticas en este tipo de enfermedades conformacionales debidas a la alteración de la proteostasis celular, entre las que se encuentran las enfermedades neurodegenerativas.

### ***Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación***

No se prevé ninguna colaboración futura.

### ***Plan de impacto***

Se realizarán un promedio de 1 ó 2 publicaciones por año dependiendo del personal que de forma efectiva pueda seguir trabajando en el grupo. Participación en congresos, en la organización de eventos, seminarios, docencia de grado y de post-grado, etc.

## I.6 Estructura, Neuroquímica Y Plasticidad de los Circuitos Neuronales de la Corteza Cerebral y el Tálamo

### Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** Dr. Francisco Clascá Cabré
- **E-mail:** francisco.clasca@uam.es

Perfil profesional	Nº personas
Investigador Postdoctoral	1
Investigador Colaborador	6
Investigador Predoctoral	4
Técnico de laboratorio	6
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo: 17</b>	

### Origen del grupo de investigación:

La actividad científica del grupo de investigación se originó en torno al Departamento de Anatomía, Histología y Neurociencia de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.

### Objetivos estratégicos:

El proyecto del grupo se orienta a identificar y cuantificar los microcircuitos celulares, neuroquímica y plasticidad de las redes neuronales que conectan la corteza cerebral y el tálamo, así como, de algunos sistemas aferentes al tálamo, y su modificación tras estimulación o lesión.

Estas complejas redes son el sustrato biológico de las capacidades cognitivas, perceptivas y de control motor voluntario.

Si bien el objetivo es avanzar en el conocimiento del cerebro humano, la aplicación de las técnicas experimentales más resolutivas debe realizarse en gran parte en modelos animales, primates y roedores.

La información que los estudios aportan es necesaria para conocer las bases celulares de las funciones superiores del cerebro como fundamento para la correcta comprensión de su función normal y patológica

***Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:***

- Circuitos talamocorticales: desarrollo y diversidad celular y sináptica en modelos animales.
- Estructura de sistemas neuronales y modelos de enfermedades neurológicas humanas (Parkinson y Alzheimer) en el cerebro de primates y de roedores.
- Plasticidad del sistema somatosensorial.
- Mecanismos inhibitorios en el dolor neuropático en modelos animales.

***Relación y colaboración con otros grupos de investigación:***

Colaboración con grupos especializados en Microscopía Electrónica, Neuropatología, Biología Molecular o Neurofisiología ubicados en el Departamento, en el Hospital Universitario La Paz o en Centros del CSIC como el Instituto Cajal y el Instituto de Investigaciones Biomédicas.

**Previsión de recursos y actividad para los próximos años**

***Necesidades más inmediatas***

Las necesidades del grupo se centran principalmente en la obtención de fondos destinados a la realización de proyectos de investigación y a la contratación de personal.

***Líneas de investigación a desarrollar***

El grupo pretende mantener las líneas y modelos experimentales con tejido cerebral humano y primates no humanos. Así como incrementar el uso de ratones normales y modificados genéticamente.

***Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación***

Continuar la colaboración con grupos especializados en Microscopía Electrónica, Neuropatología, Biología Molecular o Neurofisiología ubicados en el Departamento, en el Hospital Universitario La Paz o en Centros del CSIC como el Instituto Cajal y el Instituto de Investigaciones Biomédicas para los abordajes experimentales que lo requieran.

***Plan de impacto***

El estudio planteado aportará datos básicos sobre la composición celular y sináptica de los circuitos del tálamo y la corteza cerebral, y sobre la capacidad de remodelación de estos circuitos en el cerebro adulto. Aunque todavía están alejados de una aplicabilidad inmediata, los resultados del Proyecto pueden ser eventualmente relevantes en la comprensión de los mecanismo fisiopatológicos y el diseño de nuevas estrategias terapéuticas en enfermedades

neurodegenerativas (concretamente, Alzheimer y Parkinson), así como del dolor neuropático.



## 1.7 Neurobiología de la respuesta inflamatoria

### Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** Francisco Arnalich Fernández
- **E-mail:** farnalich@salud.madrid.org

Perfil profesional	Nº personas
Investigador Postdoctoral	3
Investigador Colaborador	1
Investigador Predoctoral	3
Técnico de laboratorio	1
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo:</b>	<b>8</b>

### Origen del grupo de investigación:

Se inicio hace 15 años a raíz de una colaboración entre investigadores de la facultad de medicina de la UAM (Dra. Carmen Montiel, profesora titular de Farmacología, departamento de farmacología) y el servicio de Medicina interna (Dr. Francisco Arnalich, jefe de sección de medicina interna y profesor titular de Medicina) en torno a la respuesta inflamatoria en la sepsis y la modulación farmacológica. Actualmente el grupo está centrado en el estudio de la respuesta antiinflamatoria mediada por receptores nicotínicos alfa 7 en células del sistema inmune.

### Objetivos estratégicos:

- Papel funcional de los receptores nicotínicos alfa 7 y de su antagonista endógeno dup-alfa 7 en la respuesta inmune innata, neurodegeneración y en la carcinogénesis.
- Identificación de las vías de señalización implicadas en el efecto antiinflamatorio y antitumoral de los receptores nicotínicos alfa 7 expresados en células del sistema inmune y en células de cáncer de pulmón.

### Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:

- Investigador Principal: Carmen Montiel López.

*“Role of the duplicated human A7 nicotinic receptor subunit in the control of cholinergic anti-inflammatory response and neurotransmitter release: relevance in sepsis and major depression.”*

- Investigador Principal: Francisco Arnalich Fernández.

Papel del DUP-A7, un duplicado parcial de la subunidad A7 del receptor nicotínico humano, en el desarrollo tumoral asociado al consumo de tabaco.

***Relación y colaboración con otros grupos de investigación:***

Colaboración con los grupos de IdiPAZ:

- Grupo de respuesta inmune innata. Dirigido por el Dr. Eduardo López-Collazo.
- Grupo de infección VIH. Dirigido por el Dr. José Ramón Arribas.

**Previsión de recursos y actividad para los próximos años**

***Necesidades más inmediatas***

Incorporación de técnicas de Microscopía Confocal, y Cultivos Celulares

***Líneas de investigación a desarrollar***

- Papel antitumoral de los fármacos agonistas colinérgicos alfa-7 en carcinoma de pulmón de células grandes.
- Papel neuroprotector de fármacos agonistas colinérgicos alfa 7 en cultivos neuronales.
- Vías de señalización conjuntas entre receptores TLR-4 y receptores colinérgicos alfa 7 expresados en células inmunes.

***Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación***

Por parte del grupo del Dr. López Collazo, y del Dr. Arribas el impulsar otras líneas de investigación del servicio de Medicina Interna:

- Enfermedades autoinmunes sistémicas (Dres. Ríos, Robles y Arnalich)
- Enfermedad tromboembólica (Dra. Fernández Capitán)
- Insuficiencia cardíaca (Dra. Quesada y Noblezas)
- Enfermedades minoritarias (Dr. Sánchez)

***Plan de impacto***

- Anualmente publican entre tres y cinco artículos internacionales lo que permite que tengan un Factor de Impacto entre 20-25.
- Poseen un Proyecto SAF 2015-17 del MINECO.
- Tienen participación en ensayos clínicos.

### 1.30 Implicación de los sistemas glicérgico y glutamatérgico en patologías del sistema nervioso central

#### Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** Cecilio Giménez Martín
- **E-mail:** cgimenez@cbm.csic.es
- **Web:** <http://web4.cbm.uam.es/joomla-rl/index.php/es/>

Perfil profesional	Nº personas
Investigador Postdoctoral	4
Investigador Colaborador	-
Investigador Predoctoral	2
Técnico de laboratorio	1
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo:</b>	<b>7</b>

#### **Origen del grupo de investigación:**

Se trata de un grupo mixto entre la Universidad Autónoma de Madrid y el Centro de Biología Molecular del CSIC, al que forma parte desde hace más de treinta años y está dedicado a la investigación básica-orientada.

#### **Objetivos estratégicos:**

Dentro del estudio de vías de transmisión glutamatérgicas y glicinérgicas, el objetivo se centra en el conocimiento de las bases moleculares de enfermedades como la esquizofrenia, la hiperekplexia hereditaria y el Síndrome de Dravet.

#### **Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:**

- Bases Moleculares de la Hiperekplexia Hereditaria. Búsqueda de Nuevas mutaciones.
- Bases Moleculares de la Esquizofrenia.
- Estudio Molecular de Mutaciones en Síndrome de Dravet.

#### **Relación y colaboración con otros grupos de investigación:**

- El estudio de la hiperekplexia y los casos de Dravet se realizan en colaboración con investigadores (Dr. Pablo Lapunzina, Dra Eva Barroso, Dr Julián Nevado) del IGEMM del Hospital La Paz.
- De forma habitual colaboran con numerosos grupos españoles y extranjeros.

## **Previsión de recursos y actividad para los próximos años**

### ***Necesidades más inmediatas***

Las carencias del grupo actualmente se centran en falta de recursos humanos.

### ***Líneas de investigación a desarrollar***

Continuidad de las líneas indicadas en el apartado anterior: Esquizofrenia, Síndrome de Dravet y Hiperekplexia hereditaria.

### ***Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación***

Fortalecer las colaboraciones actuales, intentando ampliarlas a grupos clínicos del Hospital La Paz.

### ***Plan de impacto***

El grupo se financia principalmente a través de convocatorias de Planes Nacionales, existiendo en la actualidad dos proyectos en vigentes. Así mismo, continuaran con las líneas de publicación ya que hasta el momento los índices bibliométricos del grupo son más que aceptables.

## 2. CARDIOVASCULAR

**Coordinador: Dr. José Luis López-Sendón Hentschel**

- **Cargo del Coordinador de Área:** Jefe de Servicio de Cardiología
- **E-mail:** jlopezsendon@gmail.com

Grupo	Nombre de grupo	Responsable de grupo
<b>Consolidados</b>		
Cód. 8	Investigación en Cardiología Clínica e Invasiva – ICCI-IdiPAZ	Dr. José Luis López-Sendón Hentschel
Cód. 9	Epidemiología Clínica y Prevención de las Enfermedades Cardiometabólicas	Dr. Rafael Gabriel Sánchez
Cód. 10	Epidemiología Cardiovascular y Nutrición	Dr. Fernando Rodríguez Artalejo
Cód. 11	Unidad Metabólico-Vascular	Dr. Juan García Puig
Cód. 13	Hormonas Sexuales y Función Vascular	Dra. Mercedes Ferrer Parra
Cód. 14	Coagulopatías y Alteraciones de la Hemostasia	Dr. Víctor Jiménez Yuste
Cód. 15	Fisiología y Farmacología Vascular	Dra. Mercedes Saldaña Sánchez

### Objetivos generales del Área:

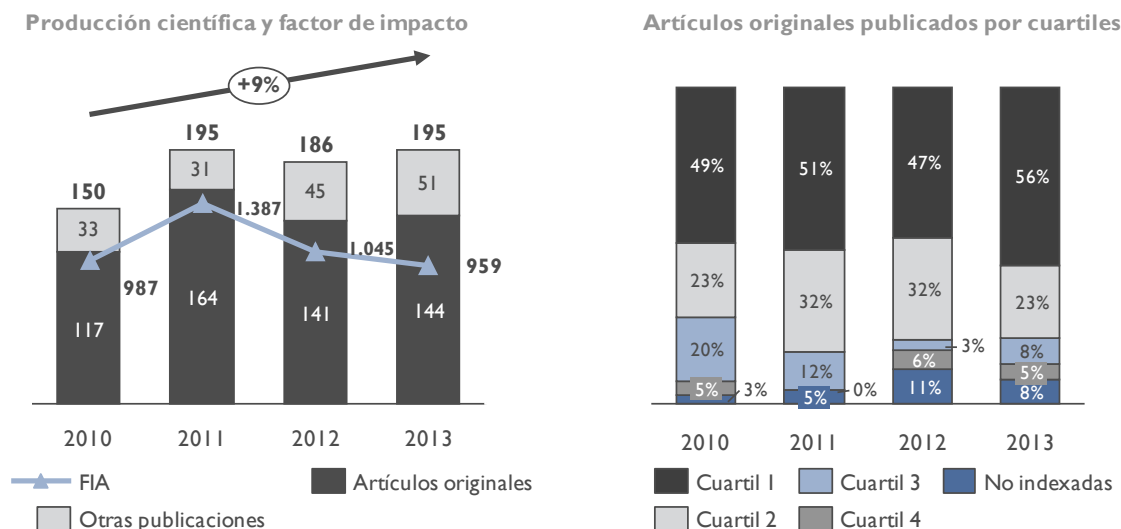
El Área Cardiovascular está conformada por 7 grupos consolidados que realizan tareas de investigación básica, experimental y clínica en los ámbitos de la cardiología y los factores de riesgo cardiovascular. El área cuenta con una importante actividad en la realización de ensayos clínicos internacionales de amplio impacto y aplicabilidad. La producción científica del área cardiovascular está avalada por un elevado factor de impacto. Los grupos también tienen amplia experiencia en la formación de investigadores.

### Líneas de investigación y grupos implicados en cada una de ellas:

El Área de Cardiología está conformada por los siguientes grupos básicos y clínicos, consolidados:

- Investigación en cardiología clínica e invasiva- ICCI-PAZ.
- Epidemiología clínica y prevención de las enfermedades cardiometabólicas.
- Epidemiología cardiovascular y nutrición.
- Unidad metabólico vascular.
- Hormonas sexuales y función vascular.
- Coagulopatías y alteraciones de la hemostasia
- Fisiología y farmacología vascular.

## Resumen de la actividad investigadora del Área 2: 2010-2013



### Previsión de desarrollo en los próximos 5 años

- El área cardiovascular podría continuar con su estructura; durante un tiempo (5 años) puede mantener una producción científica similar debido a que todos los grupos son activos, con líneas de investigación abiertas y productivas. Sin embargo, el empezar una "segunda fase" de IdiPaz (y sin duda de los otros institutos de investigación) supone una oportunidad de reorganización para reorientar las líneas de investigación y concentrar los recursos (básicamente los esfuerzos de los investigadores) y establecer nuevas alianzas.
- Fusionar los grupos por líneas de investigación para evitar las duplicidades que hacen perder fuerza y competitividad al grupo y apostar por ser más competitivos y aprovechar mejor los recursos (cada vez más escasos).
- La estructura debería estar más dirigida a líneas de investigación consolidadas y especialmente multidisciplinarias, más que grupos por patologías, dirigida entre los grupos del Área Cardiovascular y especialmente con grupos externos.
- La primera prioridad tendrían que ser líneas de investigación traslacional. La segunda prioridad sería mantener las relaciones/colaboración con otros grupos de IdiPaz y externos a la institución con el fin establecer nuevas alianzas naturales.
- Los recursos deberían centrarse en prioridades establecidas por los propios investigadores, o directamente por IdiPaz después de analizar la producción de cada grupo.
- La investigación básica es imprescindible, pero debería ubicarse en centros de investigación básica existentes en el entorno próximo, si no va directamente unida a la investigación clínica.
- La mejor propuesta es organizar las reuniones necesarias con los grupos de área cardiovascular para discutir la orientación futura del área.
- La investigación clínica a través de los recursos que proporciona (ensayos clínicos) debe orientar los proyectos de investigación básica para así ofrecer el campo idóneo para la

medicina traslacional. Este tipo de investigación además proporciona un mayor vínculo entre grupos de investigación internacionales.

## 2.8 Investigación en cardiología clínica e invasiva – ICCI-PAZ

### Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** José López-Sendón
- **E-mail:** jlopezsendon@gmail.com

Perfil profesional	Nº personas
Investigador Postdoctoral	8
Investigador Colaborador	-
Investigador Predoctoral	18
Técnico de laboratorio	-
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo: 26</b>	

### Origen del grupo de investigación:

El servicio de Cardiología se originó de la unión con otros grupos de investigación en el área cardiovascular para formar un grupo independiente dentro de IdiPAZ. Está formado por las distintas unidades asistenciales del Servicio de Cardiología del Hospital La Paz: Clínica/Unidad coronaria, cardiología intervencionista, imagen cardiaca, electrofisiología, rehabilitación y cardiopatías congénitas del adulto. Las principales líneas de investigación se centran en proporcionar respuestas clínicas, con participación directa en ensayos clínicos y registros multicéntricos internacionales. A su vez, la proyección traslacional se refuerza mediante una relación institucional con el CNIC

### Objetivos estratégicos:

- Dirección y colaboración en estudios multicéntricos nacionales e internacionales en enfermedades cardiovasculares. Hipotermia. Cardiotoxicidad. Isquemia miocárdica. Prevención cardiovascular. Diabetes. Insuficiencia cardiaca.
- Colaboración con otros grupos de IdiPAZ: Cáncer.
- Colaboración con la Red de Investigación Cardiovascular (RIC).
- Colaboración con Universidad de DUKE.
- Colaboración con Universidad de Massachussets.

### Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:

- Isquemia miocárdica. Aguda y crónica. Diagnóstico, pronóstico y tratamiento.
- Arritmias cardiacas. Sistemas de navegación de catéteres. Diagnóstico y tratamiento. Hipotermia post paro cardiaco



- Insuficiencia cardiaca. Diagnóstico y tratamiento. Cardiotoxicidad y agentes antineoplásicos
- Diagnóstico cardiológico por imagen
- Estenosis aórtica. Diagnóstico y tratamiento
- Cardiopatías congénitas del adulto

***Relación y colaboración con otros grupos de investigación:***

Dirección de dos proyectos multicéntricos:

- CARDIOTOX. 20 hospitales nacionales. Diagnóstico precoz de toxicidad Cardiovascular por fármacos antitumorales.
- FROST: 12 hospitales nacionales. Hipotermia post paro cardiaco extrahospitalario.

Co-dirección de estudios multicéntricos Internacionales:

- Grupo TIMI, Harvard Medical School, USA
- Universidad de New York, USA
- Cleveland Clinic, USA
- Universidad de Hamilton, Canada
- Duke University

**Previsión de recursos y actividad para los próximos años**

***Necesidades más inmediatas***

- Contratación de personal ayudante de investigación.
- Contratación de profesionales de control de calidad de datos.

***Líneas de investigación a desarrollar***

Proponen continuar con las líneas de investigación activas y en cuanto a nuevas por desarrollar:

- Cardiotoxicidad
- Hipotermia post paro cardiaco
- Prevención cardiovascular
- Diabetes
- Arritmias
- Diagnóstico por imagen

***Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación***

Colaboración con RIC, el área de cáncer del IdiPaz y con CENIC. En la siguiente tabla se detallan los proyectos actuales iniciados:

Trial	Independent Chair and Institution	Role of IdiPAZ member in the study
<b>ASTRONAUT TRIAL.</b> Aliskiren in acute decompensate chronic heart failure	Novartis	JLS. Member, Steering Committee
<b>ATMOSPHERE TRIAL.</b> active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of both aliskiren monotherapy and aliskiren/enalapril combination therapy compared to enalapril monotherapy on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure (NYHA Class II - IV)	Novartis	JLS. Member, Steering Committee
<b>ELIXA trial.</b> A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study to evaluate cardiovascular outcomes during treatment with lixisenatide in type 2 diabetic patients after an Acute Coronary Syndrome (ELIXA (Evaluation of LIXisenatide in Acute Coronary Syndrome	Sanofi	JLS. Member, Steering Committee
<b>DECLARE-TIMI 58 trial.</b> Dapagliflozin Effect on Cardiovascular events	Mark Sabatine, TIMI study Group, Harvard medical School	Member, Executive Committee
<b>REGULATE-PCI trial.</b> Efficacy of REG I compared to bivalirudin in preventing periprocedural ischemic complications and major bleeding in patients undergoing PCI as a treatment for CA	A.Michael Lincoff. Cleveland Clinic	JLS.Member, Steering Committee
<b>TITAN</b> Estudio Nacional de Calidad de la Anticoagulación en la fibrilación Auricular No valvular	José Lopez Sendon Hospital Universitario La Paz	JLS.Chair, executive committee
<b>GLORIA II</b> Global registry on long term oral anticoagulation in nonvalvular atrrial fibrillation	Boeringher In gelheim	JLS.Member, Steering committee
<b>RELAX- EU.</b> A multicenter, prospective, randomized, open label study to assess the effect of serelaxin versus standard of care in acute heart failure (AHF) patients (2013)	Novartis	JLS.Member, Executive Committee
<b>LATITUDE – TIMI 60.</b> A Clinical Outcomes Study to Compare the Incidence of Major Adverse Cardiovascular Events in Subjects Presenting with Acute Coronary Syndrome Treated with Losmapimod Compared to Placebo	Mark Sabatine, David Morow. TIMI study Group, Harvard medical School	JLS. Member, Executive committee
<b>ISCHEMIA TRIAL.</b> Medical therapy alone versus medical therapy and revascularization in patients with chronic myocardial ischemia. NIH sponsored	Judith Hochman, David Maron National Institute of Health	JLS. Member, Steering Committee. National coordinator. Principal investigator at HULP
<b>CARDIOTOX.</b> Cardiovascular Toxicity induced by antitumoral drugs:	J López-Sendon. IdiPaz	JLS. Director

Risk assessment and early diagnosis	Idipaz. FIS	
<b>COMPLETE</b> Revascularization of non-culprit lesions after primary PCI in Acute myocardial infarction		JLS, Member, Steering Committee. National coordinator
<b>EDIFY.</b> Effect of ivabradine versus placebo on cardiac function, exercise capacity, and neuroendocrine activation in patients with Chronic Heart Failure with Preserved left ventricular Ejection Fraction	Servier	JLS, Member, Steering Committee. National coordinator
<b>REDUAL-PCI.</b> DUAL antithrombotic therapy with dabigatran plus clopidogrel or ticagrelor vs. triple therapy strategy with warfarin plus clopidogrel or ticagrelor and aspirin in patients with non valvular atrial fibrillation that have undergone a percutaneous coronary intervention with stenting	Boheringer Ingelhein	JLS, Member, Steering Committee. National coordinator
<b>Frost.</b> Finding the optimal cooling temperature after Out-of-Hospital cardiac arrest. Multicenter Randomized Study On The Effectiveness Of Different Levels Of Cooling In Comatose Survivors Of Out-Of-Hospital Cardiac Arrest	Esteban Lopez de Sa idiPaz	Esteban Lopez de Sa. Director
A Multicenter, International, Phase 3, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Daily Oral Dosing of Tafamidis Meglumine in Comparison to Placebo in Subjects Diagnosed With Transthyretin Cardiomyopathy (TTR-CM)	Pfizer	JLS, Member, endpoint adjudication committee

### **Plan de impacto**

El factor de impacto generado por el grupo en los últimos años ha sido estable y próximo a los 300 puntos anuales. Los proyectos actuales y la explotación de los proyectos concluidos en su fase de recogida de datos aseguran una producción científica estable.

## 2.9 Epidemiología clínica y prevención de las enfermedades cardiometabólicas

### Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** Rafael Gabriel Sánchez
- **E-mail:** rafael.gabriel@salud.madrid.org
- **Web:** <http://www.idipaz.es/PaginaDinamica.aspx?IdPag=95&Lang=ES>

Perfil profesional	Nº personas
Investigador Postdoctoral	-
Investigador Colaborador	10
Investigador Predoctoral	-
Enfermera	1
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo: 11</b>	

### Origen del grupo de investigación:

Grupo originario del Hospital de La Princesa que se trasladó en 2004 al Hospital de La Paz. El grupo es en gran parte fruto de la larga trayectoria de colaboración con Atención Primaria de Madrid.

### Objetivos estratégicos:

- Aplicación de la investigación en salud pública para mejorar la salud humana y prevenir las formas más comunes de las enfermedades cardiovasculares. El grupo promueve y lleva a cabo estudios clínico-epidemiológicos sobre la epidemiología genética, detección, intervención y prevención de las enfermedades cardiovasculares.
- Promover y desarrollar la investigación, la educación, las políticas preventivas de salud, la financiación y las actividades de comercialización relacionadas con los usos de los productos de la epidemiología cardiovascular (herramientas e instalaciones) para la prevención y promoción en salud.
- Organizar y coordinar la Red de Epidemiología Cardiovascular (CVEpiNet), una organización extramural dependiente de RIC.
- Planificación, diseño, implementación y análisis de estudios financiados en IdiPAZ. La cartera de servicios del grupo incluye metodología epidemiológica, diseño del estudio, la monitorización de estudios clínicos y análisis estadísticos.

***Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:***

Epidemiología y prevención de las enfermedades cardiovasculares y metabólicas.

***Relación y colaboración con otros grupos de investigación:***

Colaboraciones intramurales:

Prediabetes, Obesity and Cardio-Metabolic Risk: molecular, clinical and epidemiological features of "DIABESITY" con los siguientes grupos IDIPAZ:

- Carmen Gómez Candela. Unidad de Nutrición y Dietética. IdiPAZ-HULP.
- Rafael Selgas Gutiérrez. Nefrología. IdiPAZ-HULP.
- Mercedes Saelices. UAM. Departamento de Farmacología.
- María de la Paz de Miguel González. Unidad de investigación de ingeniería celular. IdiPAZ.

Colaboraciones extramurales:

- Lisardo Bosca. Instituto de Investigaciones Biomédicas. IIBM-UAM.
- Consorcio e-PREDICE. Early Prevention of Diabetes Complications in Europe. UE279074. 2012-2017. 30 partners europeos.
- Red RIC. Instituto de Salud Carlos III. RD06/0014/0015. 64 grupos de investigación.
- MEDTRONIC, Universidad Politécnica de Madrid y Universidad Politécnica de Valencia. Models and Simulation techniques for discovering diabetes Influence Factors. THEME. ICT-2011.5.2 Seventh Framework Program FP 7. UE.
- Instituto Nacional de Salud Pública de México. Dr. Clicerio González y Ruy López Ridaura. Convenio de colaboración vigente firmado entre IdiPAZ y el INSP de México para la cooperación en el área de investigación y formación sobre Epidemiología y Prevención de las Enfermedades Cardiometabólicas.
- Universidad de Hawaii. Dra. Beatriz Rodríguez. Planificación y revisión de análisis estadísticos de la cohorte VIVA.
- Universidad de Pisa. Departamento de Medicina Interna. Dr. Andrea Natali. Relevance of sirtuins in healthy metabolic and vascular ageing. Propuesta HORIZON2020, 18 partners.
- Universidad Javeriana de Bogotá, Colombia, Universidad Cayetano Heredia, Lima, Perú, CIS Barranquilla, Colombia e INSP, México. Proyecto LATIN PLAN: Diabetes en Latinoamérica: Prevención mediante estilos de vida.
- Consorcio del estudio epidemiológico multicéntrico VIVA sobre Epidemiología de la Insulinorresistencia, diabetes y riesgo cardiovascular en España.
- Consorcio europeo European Heart Network. Colaboración con Dr. Carlos Brotons, EAP Sardenya, Dr. Javier Muñoz, Instituto Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de A Coruña ad INIBIC y Dr. Lars Ryden Karolinska Institute, Stokholm, Sweden.

## **Previsión de recursos y actividad para los próximos años**

### ***Necesidades más inmediatas***

- Contrato de un epidemiólogo.
- Becario/contrato propio al grupo por parte del IdiPAZ.
- Se precisa de dos despachos adecuadamente dotados en el nuevo edificio de investigación.

### ***Líneas de investigación a desarrollar***

El grupo promueve estudios clínico-epidemiológicos sobre la epidemiología genética, detección, intervención y prevención de las enfermedades cardiovasculares.

### ***Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación***

- Realización de análisis comparativos entre los estudios epidemiológicos sobre diabetes VIVA en España y el Mexico City Diabetes Study. Instituto Nacional de Salud Pública de México. Dr. Clicerio González y Ruy López Ridaura. Preparación del proyecto LATIN PLAN,
- Elaboración de publicaciones conjuntas de la cohorte VIVA. Universidad de Hawaii. Dra. Beatriz Rodríguez.
- Participación en el proyecto de la UE: Relevance of sirtuins in healthy metabolic and vascular ageing. Universidad de Pisa. Dr. Andrea Natali.
- Validación de las determinaciones de los metabolitos incluidos en el estudio: Epidemiología y Metabolómica de la Disglucemia, Resistencia a la Insulina y Riesgo Cardiovascular. 20 años de seguimiento de la cohorte española VIVA. Unidad de Metabolómica (Dr. Clary Clish). Broad Institute MIT & Harvard University, Boston USA.
- Descubrimiento de metabolitos o perfiles metabólicos, cuantificación de biomarcadores proteicos y estudio de asociación con ERC y ECV en pacientes del estudio VIVA. Fundación Jiménez Díaz. Dr. Jesus Egido.

## 2.10 Epidemiología Cardiovascular y Nutrición

### Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** Dr. Fernando Rodríguez Artalejo
- **E-mail:** fernando.artalejo@uam.es

Perfil profesional	Nº personas
Investigador Postdoctoral	7
Investigador Colaborador	1
Investigador Predoctoral	-
Técnico de laboratorio	-
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo:</b>	<b>8</b>

### **Origen del grupo de investigación:**

El grupo nace en el Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina de la UAM.

### **Objetivos estratégicos:**

Producir información relevante para apoyar a las políticas clínicas y poblacionales dirigidas a controlar las enfermedades cardiovasculares. Los resultados de los estudios se han incorporado explícitamente en la Estrategia Nacional para el Control de Enfermedades isquémicas del corazón y en la Estrategia Nacional para la Prevención y el Control de la Obesidad, elaboradas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Por otra parte, los resultados de investigación también han apoyado el desarrollo de las guías de la Sociedad Española de Hipertensión Arterial, y las directrices de la Sociedad Española de Medicina de Familia, la sociedad líder dedicada a la atención primaria de salud en España.

### **Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:**

Epidemiología cardiovascular y nutricional.

### **Relación y colaboración con otros grupos de investigación:**

Aproximadamente la mitad de las publicaciones del grupo son colaborativas, en la mayor parte de los casos con grupos externos a IdiPAZ. En la actualidad, mantienen colaboración estable con un grupo de la institución y en un futuro inmediato proyectan una la colaboración con otro grupo de IdiPAZ.

## **Previsión de recursos y actividad para los próximos años**

### ***Necesidades más inmediatas***

El grupo presenta dificultad en obtener financiación, siendo una necesidad prioritaria para la continuidad de la línea.

### ***Líneas de investigación a desarrollar***

Continuar y reforzar con la línea que ya está establecida.

### ***Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación***

Aunque hasta ahora han tenido una gran colaboración a nivel nacional e internacional estiman ampliar las colaboraciones en los próximos años.



## 2.1.1 Unidad Metabólico Vascular

### Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** Prof. Juan García Puig
- **E-mail:** juangarciapuig@gmail.com

Perfil profesional	Nº personas
Investigador Postdoctoral	5
Investigador Colaborador	1
Investigador Predoctoral	-
Diplomado en enfermería	2
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo:</b>	<b>8</b>

### Origen del grupo de investigación:

El grupo comenzó con la línea de investigación sobre “errores congénitos del metabolismo de las purinas” en el Hospital Universitario La Paz en 1980, con la colaboración de los servicios de Medicina Interna y Bioquímica Clínica liderada por el Dr. Juan García Puig, que, tras su estancia en EEUU, puso en marcha el diagnóstico de la deficiencia de HPRT. En este periodo se han diagnosticado 47 pacientes con deficiencia de HPRT, 31 de los cuales presentaban una deficiencia completa o enfermedad de Lesch-Nyhan. El diagnóstico de estos pacientes se realiza en base a datos clínicos, bioquímicos, enzimáticos y moleculares. El estudio molecular ha permitido el diagnóstico de portadora y prenatal en las familias afectadas. La Dra. Rosa Torres se incorporó en 1992 al Grupo como investigadora postdoctoral y desde el año 2000 inició una línea de investigación traslacional sobre la fisiopatología de las manifestaciones neurológicas de la deficiencia de HPRT. El grupo forma parte desde el año 2006 del Lesch Nyhan Disease International Study Group. Colabora con la Asociación Española de enfermedad de Lesch Nyhan, integrante de FEDER, desde su comienzo y es parte del consejo científico de la Asociación Francesa Lesch Nyhan Acción. Desde 2003 formó parte de la Red de Enfermedades metabólicas hereditarias (REDEMETH) y posteriormente del CENTRO de INVESTIGACION BIOMEDICA EN RED de Enfermedades Raras (CIBERER).

El grupo ha diagnosticado y realizado estudios sobre otros errores congénitos del metabolismo de las purinas como:

- Deficiencia de APRT, deficiencia de xantina oxidasa o xantínuria, sobreactividad de PRPP sintetasa En colaboración con el Prof M. A. Becker, Chicago.
- Deficiencia de PRPP sintetasa. Colaboración con la Dra. C. Ayuso, Fundación Jiménez DÍA
- Nefropatía familiar por depósito de uromodulina. Colaboración con Prof Thakker, London.

- Desde el año 2009 han iniciado una nueva línea de estudio genético de la gota primaria. En este momento se ha iniciado una colaboración internacional en el proyecto EUROGOUT.

La Unidad Metabólico vascular se creó en 1993. En ese momento se formó un grupo de investigación que aunaba a investigadores del Hospital La Paz y de los Centros de Salud relacionados con dicho hospital, bajo la dirección del Dr. Juan García Puig. El principal objetivo de investigación era el estudio de la hipertensión arterial mediante la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) por lo que el grupo se denominó MAPA-MADRID. Dicho grupo ha obtenido financiación en varias convocatorias públicas para el estudio de la hipertensión arterial. La Unidad Metabólico vascular realiza estudios propios relacionados con los factores de riesgo cardiovascular y participa en la realización de Ensayos Clínicos a nivel nacional e internacional. Desde la incorporación del Dr. Luis Beltran se ha puesto en marcha una nueva línea sobre el empleo de la ecografía por el internista.

### **Objetivos estratégicos:**

Los objetivos estratégicos del Grupo en relación con las distintas líneas de investigación son:

- Estudio clínico sistematizado de una cohorte de pacientes con deficiencia de HPRT.
- Fisiopatología de las manifestaciones neurológicas. Estudio del efecto de la hipoxantina y de la deficiencia de HPRT sobre el desarrollo de las neuronas dopaminérgicas.
- Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) asociados con hiperuricemia asintomática y gota primaria.
- Estudio del inflammasoma en gota primaria e hiperuricemia asintomática.
- La ecografía en manos del internista.
- Colaboración en Ensayos Clínicos.

### **Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:**

- Diagnóstico clínico, bioquímico, enzimático y molecular de la deficiencia de HPRT.
- Diagnóstico bioquímico del estado de portadora de la deficiencia de HPRT.
- Diagnóstico molecular de la deficiencia de HPRT.
- Fisiopatología de las manifestaciones neurológicas de la deficiencia de HPRT.
- Prevalencia de la hipertensión de “bata blanca”.
- Utilidad de la AMPA versus MAPA en hipertensión.
- Empleo de la AMPA en la hipertensión del Diabético tipo 2.
- Estudio del gen URAT1 en gota primaria.
  - Estudio de polimorfismos de un solo nucleótido en gota primaria asociada con infra o normo excreción de ácido úrico.
  - Prevalencia del síndrome metabólico en nuestra población.

- Ecografía en manos del internista.

**Relación y colaboración con otros grupos de investigación:**

- Lesch Nyhan Disease International Study Group. Jinnah HA, Ceballos-Picot I, Torres RJ, Visser JE, Schretlen DJ, Verdu A, Laróvere LE, Chen CJ, Cossu A, Wu CH, Sampat R, Chang SJ, de Kremer RD, Nyhan W, Harris JC, Reich SG, Puig JG.
- Colabora con la Asociación Española de enfermedad de Lesch Nyhan, integrante de FEDER, desde su comienzo.
- Consejo científico de la Asociación Francesa Lesch Nyhan Acción.
- CENTRO de INVESTIGACION BIOMEDICA EN RED de Enfermedades Raras (CIBERER).
- Red Cardiovascular. Dra. Mercedes Salaices
- Prof M. A. Becker, The University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago, IL.
- Dra. C. Ayuso, Fundación Jiménez Díaz, Madrid.
- Prof J. Egido, Fundación Jiménez Díaz, Madrid.
- Prof R.V. Thakker, Academic Endocrine Unit, Radcliffe Department of Medicine, University of Oxford, Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism (OCDEM), Churchill Hospital, Headington, Oxford, United Kingdom.
- Proyecto EUROGOUT: Tony Merriman, University of Otago; Alexander So, University of Lausanne; Frederick Liote, Université Paris Diderot; Anne-Kathrin Tausche, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden; Leo Joosten, Radboud University Medical Center; Tim Radstake, University Medical Center, Utrecht; Michael Doherty and Ed Roddy, University of Nottingham, Philip Riches, University of Edinburgh; Fernando Perez-Ruiz, Hospital de Cruces, Bilbao; Mariano Andres, Hospital General Universitario de Alicante.
- Grupo MAPA-MADRID.

**Previsión de recursos y actividad para los próximos años**

**Necesidades más inmediatas**

- Espacio para desarrollar Ensayos Clínicos.
- Contratación de Investigador Postdoctoral.

**Líneas de investigación a desarrollar**

- Estudio clínico sistematizado de una cohorte de pacientes con deficiencia de HPRT.
- Fisiopatología de las manifestaciones neurológicas. Estudio del efecto de la hipoxantina y la deficiencia de HPRT sobre el desarrollo de las neuronas dopaminérgicas.
- Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) asociados con hiperuricemia asintomática y gota primaria.
- Estudio del inflammasoma en pacientes con gota primaria e hiperuricemia asintomática.
- La ecografía en manos del internista.

### **Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación**

Seguir y ampliar la colaboración con los siguientes grupos:

- Lesch Nyhan Disease International Study Group. Jinnah HA, Ceballos-Picot I, Torres RJ, Visser JE, Schretlen DJ, Verdu A, Laróvere LE, Chen CJ, Cossu A, Wu CH, Sampat R, Chang SJ, de Kremer RD, Nyhan W, Harris JC, Reich SG, Puig JG
- Asociación Española de enfermedad de Lesch Nyhan, integrante de FEDER, Asociación Francesa Lesch Nyhan Acción y la Asociación Europea que está pendiente de fundarse.
- CENTRO de INVESTIGACION BIOMEDICA EN RED de Enfermedades Raras (CIBERER).
- Red de Investigación Cardiovascular (RIC): Dra. Mercedes Salaices Sánchez, Universidad Autónoma de Madrid, P3; RD12/0042/0024.
- Prof M. A. Becker, The University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago, IL.
- Proyecto EUROGOUT: Tony Merriman, University of Otago; Alexander So, University of Lausanne; Frederick Liote, Université Paris Diderot; Anne-Kathrin Tausche, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden; Leo Joosten, Radboud University Medical Center; Tim Radstake, University Medical Center, Utrecht; Michael Doherty and Ed Roddy, University of Nottingham, Philip Riches, University of Edinburgh; Fernando Perez-Ruiz, Hospital de Cruces, Bilbao; Mariano Andres, Hospital General Universitario de Alicante.
- Grupo MAPA-MADRID.

### **Plan de impacto**

- Durante los últimos años el grupo viene publicando una media de 8 publicaciones internacionales y 2,5 nacionales al año. La previsión es continuar en este rango o mejorarlo si es posible.
- En cuanto a la financiación, en el 2014 se presentó un proyecto a una convocatoria pública y tres privadas. De momento, no se ha obtenido financiación en ninguna de ellas, aunque se han presentado alegaciones y se espera obtener un proyecto público. El objetivo del grupo para el año en curso es presentarse a todas las convocatorias que sean posibles.
- Desde el punto de vista de los Ensayos Clínicos, que constituyen la principal fuente de financiación del grupo, en este momento se tienen 14 activos y la previsión para este año es de 08 nuevos.

Avances a futuro:

- Información acerca de si la enfermedad de Lesch Nyhan es una enfermedad progresiva, así como un mejor conocimiento de la historia evolutiva de la enfermedad.
- Fisiopatología de la hiperuricemia asintomática y utilidad del tratamiento hipouricemiante en ciertos pacientes con dicha patología.
- Avance en el conocimiento de la genética de la gota. Prevención primaria y/o secundaria.
- Implementar la ecografía como instrumento de la consulta de medicina Interna y programa ARTERIOTARGET para una mejor evaluación de riesgo vascular.

## 2.13 Hormonas sexuales y función vascular

### Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** Mercedes Ferrer Parra
- **E-mail:** mercedes.ferrer@uam.es

Perfil profesional	Nº personas
Investigador Postdoctoral	1
Investigador Colaborador	1
Investigador Predoctoral	3
Técnico de laboratorio	-
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo:</b>	<b>6</b>

### Origen del grupo de investigación:

El grupo de investigación está formado por investigadores pertenecientes a la facultad de Medicina (Dras. Ferrer y del Campo, y los Licenciados Navarro, Villalpando y Andrés) que realizan investigación básica sobre la regulación que las hormonas sexuales ejercen en la función vascular. Y los Dres. Rodríguez de Bethencourt y Gómez pertenecientes al servicio de Urología del Hospital de La Paz. La colaboración tuvo su origen para estudiar si algunos de los hallazgos realizados por el grupo de investigación básica, tienen su correspondencia en pacientes en los que se ha bloqueado el efecto de las hormonas sexuales (como ocurre en el tratamiento del carcinoma de próstata). Los hallazgos derivados de esta sinergia podrían ser de interés en el diseño de nuevas estrategias terapéuticas.

### Objetivos estratégicos:

La investigación del grupo está centrada en estudiar la influencia de las hormonas sexuales en la función y estructura vascular. De forma más específica, la línea de investigación trata de entender cómo las hormonas sexuales endógenas regulan el tono vascular, actuando sobre células endoteliales, musculares lisas y terminaciones nerviosas. En este contexto, se analiza la liberación y función de distintos mediadores celulares como el óxido nítrico, prostanoïdes, especies reactivas de oxígeno, citoquinas, activación de proteínas quinasas y expresión de factores de transcripción. Adicionalmente, se está analizando en muestras plasmáticas procedentes de pacientes tratados en el servicio de Urología, si la pérdida natural de hormonas sexuales versus la inducida farmacológicamente (por ejemplo, en el tratamiento de cáncer de próstata) modifica los niveles de marcadores proinflamatorios y su correlación con la función vascular.

***Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:***

Las líneas de investigación están centradas en analizar el efecto de las hormonas sexuales en la regulación del tono vascular, a nivel endotelial, muscular y nervioso. Se analizan varias vías de señalización intra e intercelular que participan en dichos efectos. De forma más detallada, las líneas de investigación son:

- Efecto de las hormonas sexuales masculinas y femeninas en la regulación del tono vascular.
- Efecto del envejecimiento sobre la regulación del tono vascular.
- Papel del endotelio e inervación en la regulación del tono vascular.
- Efecto de los ácidos grasos poliinsaturados sobre la disfunción vascular inducida por la pérdida de hormonas sexuales.
- Efecto del tratamiento farmacológico del cáncer de próstata sobre marcadores vasculares proinflamatorios.

***Relación y colaboración con otros grupos de investigación:***

A continuación se detalla la colaboración con grupos nacionales e internacionales y en su caso las publicaciones obtenidas:

- Dr. Ed van Bavel, Universidad de Amsterdam. The Netherland. Publicación:  
“del Campo L., Guvenc TB, Ferrer M., van Bavel E., Bakker NTPE. Testosterone and  $\beta$ -oestradiol prevent inward remodeling of rat small mesenteric arteries: role of NO and transglutaminase. Clin Sci 124: 719-728, 2013”
- Dr. Antonio Villalobo, Instituto de Investigaciones Biomédicas (CSIC). Publicación:  
“del Campo M., Sagredo A., del Campo L., Villalobo A., Ferrer M. Time-dependent effect of orchidectomy on vascular nitric oxide and thromboxane A2 release. Functional implications to control cell proliferation through activation of the epidermal growth factor receptor. PLoS ONE 9(7): e102523. doi: 10.1371/journal.pone.0102523, 2014”
- Dr. Hugo García, Instituto Tecnológico de Veracruz, México.
- Dra. Cristina Otero, Instituto de Catálisis y Petroléoquímica (CSIC).
- Dra. Carlota Largó, perteneciente al IdiPAZ, como lo demuestra la publicación:  
“Navarro R, del Campo L., Villalpando D.M., Largo C., Muñoz D., Tabernerero M., Baeza R., Otero C., García H.S., Ferrer M. Effect of dietary docosahexanoic acid supplementation on the participation of vasodilator factors in aorta from orchidectomized rats”

## **Previsión de recursos y actividad para los próximos años**

### ***Necesidades más inmediatas***

Contratación de personal investigador

### ***Líneas de investigación a desarrollar***

- Alteraciones en vías de señalización intra e intercelulares causadas por la pérdida de hormonas sexuales.
- Efecto de las hormonas sexuales sobre activación de receptores tirosín-quinasa.
- Intervenciones nutricionales en la prevención de las alteraciones de la función vascular inducidas por la pérdida de hormonas sexuales.
- Mecanismos de acción de metabolitos derivados de la testosterona.

### ***Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación***

- Dra. Mercedes Perusquía, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM, México. Efecto depresor de metabolitos derivados de la testosterona.
- Dr. Philip Eaton, King's College London, UK. Efecto de las hormonas sexuales sobre la actividad de la proteína quinasa-dependiente de cGMP.
- Dr. Antonio Villalobo, Instituto de Investigaciones Biomédicas, CSIC-UAM. Efecto de las hormonas sexuales sobre la activación de receptores tirosín-kinasas.
- Dr. José Luis García, Centro de Investigaciones Biológicas (CSIC). Aplicaciones industriales de la Espirulina.
- Dra. Cristina Otero (CSIC). Efecto de Intervenciones Nutricionales en la prevención de disfunción vascular.

### ***Plan de impacto***

Los avances generados en los puntos detallados a continuación podrían ser de gran utilidad y aplicables en un futuro con fines terapéuticos, contribuyendo así al tratamiento de patologías vasculares que presentan niveles disminuidos de hormonas sexuales.

- Publicación de artículos en revistas especializadas en el área de investigación.
- Obtención de proyectos de investigación en convocatorias nacionales y europeas.
- Contribuciones a congresos nacionales / internacionales.
- Defensa de proyectos de fin de carrera, proyectos fin de máster y de tesis doctorales.

## 2.14 Coagulopatias y alteraciones de la hemostasia

### Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** Víctor Jiménez Yuste
- **E-mail:** hemostasia.hulp@gmail.com
- **Web:** <http://www.idipaz.com/PaginaDinamica.aspx?IdPag=119&Lang=ES>

Perfil profesional	Nº personas
Investigador Postdoctoral	2
Investigador Colaborador	1
Investigador Predoctoral	3
Técnico de laboratorio	1
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo:</b>	<b>7</b>

### Origen del grupo de investigación:

El grupo surgió de la confluencia de los intereses de un grupo dedicado fundamentalmente a la actividad clínica y de investigadores básicos que se incorporaron al mismo por realizar trabajos de investigación de excelencia con relevancia traslacional y aplicables al Sistema Nacional de Salud.

### Objetivos estratégicos:

La actividad de este grupo de investigación aborda diversas cuestiones relevantes en el área de la hematología que se centran en la caracterización de las bases genéticas y moleculares de la coagulación y de la función hemostática. El grupo investiga procesos fisiológicos tales como la coagulación, la hemostasia, la inmunidad innata, la inflamación, la adhesión celular y la migración, y la señalización celular, con especial énfasis en su relevancia en los procesos patológicos. Además, lleva a cabo estudios epidemiológicos para facilitar el análisis de datos del paciente y el tratamiento terapéutico.

### Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:

Líneas de investigación orientadas a la Hemofilia A y B:

- Estudios genéticos y moleculares de pacientes con hemofilia A y B.
- Factores de riesgo para el desarrollo de inhibidores de los factores FVIII/FIX en pacientes con hemofilia A y B. Adecuación individualizada del tratamiento en función de la naturaleza de los epítopes antigénicos.



- Estudio epidemiológico de hemofilia congénita A y B, de hemofilia A adquirida y de la enfermedad de von Willebrand.

Líneas de enfocadas a los trastornos de la hemostasia:

- Hemostasia en las enfermedades con trombocitopenia (trombocitopenia inmune y síndromes mielodisplásicos).
- Hemostasia en enfermedades inflamatorias.

#### ***Relación y colaboración con otros grupos de investigación:***

El grupo ha establecido colaboraciones muy fructíferas intra y extramurales a lo largo de estos años. Estas colaboraciones se han establecido para realizar proyectos de investigación conjuntos y ensayos clínicos multicéntricos, cuyos resultados se han difundido en congresos de la especialidad y en publicaciones de primer nivel.

Por otra parte, algunos miembros del grupo están integrados en comités asesores y grupos de trabajos nacionales e internacionales, cuyos objetivos son crear opinión y establecer guías de procedimientos para el tratamiento de distintas patologías.

### **Previsión de recursos y actividad para los próximos años**

#### ***Necesidades más inmediatas***

La necesidad más inmediata del grupo es la obtención de fondos destinados a la realización de proyectos de investigación y a la contratación de personal. Este último punto es realmente acuciante debido a la inestabilidad e incertidumbre en la que se encuentra el personal investigador con el que contamos actualmente y la necesidad de ampliar el tamaño del grupo para ser más eficientes y poder responder a todos los desafíos a los que se enfrentan.

#### ***Líneas de investigación a desarrollar***

Se plantea continuidad de las líneas de investigación establecidas. Y simultáneamente, se pretende iniciar una línea relacionada con la terapia celular de la hemofilia.

Para avanzar en el conocimiento del manejo de técnicas relacionadas con la utilización de células madre mesenquimales han establecido una colaboración con el Servicio de Dermatología de nuestro hospital y con el Departamento de Ingeniería Tisular de la Universidad Carlos III, con quienes colaboran en un proyecto financiado por el FIS, que fue presentado en la convocatoria 2014 de Proyectos de Investigación Clínica Independiente.

#### ***Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación***

Las colaboraciones ya establecidas continuarán vigentes en los próximos años. Ejemplos:

- Servicio de Dermatología del Hospital La Paz
- Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Gregorio Marañón.
- Departamento de Ingeniería Tisular de la Universidad Carlos III.
- Departamento de Investigación de Novo Nordisk Dinamarca, entre otros.

El grupo prevé realizar estudios en colaboración con los Servicios de Hematología de hospitales de Barcelona (Vall d'hebron), de Murcia (Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca), de Bilbao (Hospital de Cruces), de Valencia (Hospital La Fe) y de Guadalajara (Hospital Universitario de Guadalajara).

### ***Plan de impacto***

La perspectiva a futuro es que los resultados que se generen puedan ser publicados en revistas internacionales de alta calidad y que permitan sustentar la petición de nuevos proyectos de investigación para ser financiados por fuentes públicas y privadas.

Asimismo, el hecho de que las líneas de investigación sean altamente trasladables hace al grupo presuponer que sus avances en el conocimiento de la fisiopatología de la hemostasia tenga una trascendencia que redunde de forma clara en la mejora de la calidad de vida del paciente y en el control de gastos hospitalarios.

## 2.15 Fisiología y farmacología vascular.

Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** Mercedes Salices Sánchez
- **E-mail:** mercedes.salices@uam.es

Perfil profesional	Nº personas
Investigador Postdoctoral	9
Investigador Colaborador	-
Investigador Predoctoral	3
Técnico de laboratorio	1
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo: 14</b>	

### **Origen del grupo de investigación:**

El grupo surgió en el Departamento Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, siendo directores los Profesores Jesús Marín López y Mercedes Salices Sánchez. Durante más de 35 años el grupo ha formado una gran cantidad de investigadores que ocupan cargos en la administración, en la empresa farmacéutica y en diversas universidades públicas y privadas.

### **Objetivos estratégicos:**

El objetivo general es evaluar los mecanismos responsables de las alteraciones vasculares en diversas patologías como la hipertensión, el envejecimiento y la obesidad.

### **Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:**

Para llevar a cabo las siguientes líneas, emplean diversos modelos animales y celulares; realizan estudios de función, estructura y mecánica vasculares, estudios histológicos e inmunohistoquímicos y hacen determinaciones de diversos parámetros bioquímicos (expresión génica y proteica, actividades enzimáticas, etc).

- Estrés oxidativo, prostanoïdes derivados de COX y función y estructura vasculares. Cambios con la hipertensión y otras patologías cardiovasculares.
- Efectos cardiovasculares de los metales pesados.
- Tejido adiposo y alteraciones vasculares en patologías cardiovasculares.

***Relación y colaboración con otros grupos de investigación:***

El grupo ha colaborado y mantiene colaboración con diferentes grupos nacionales e internacionales:

- Dr. Dalton V. Vasallo (Universidad Federal do Espírito Santo, UFES, Brazil) and Dr. Luciana V. Rossoni (Universidad de Sao Paulo, Brazil). With these researchers the group has a long and very active collaboration in Researchers formation. Thus, through the years, 8 PhD have been formed and over 20 articles has been published in journals such as Br J Pharmacol, Am J Physiol Heart Circ Physiol, J Hypertens, Eur J Pharmacol, Toxicol Appl Pharmacol and Plos One, among others. Moreover, funding from public and private institutions has been obtained (six Research Projects from MEC and Banco Santander). In addition, the Universidad Autonoma de Madrid has established a Convenio Marco with UFES with Dr. Salaices as supervisor in UAM.
- Dr. Ulf Simonsen (Aarhus University, Denmark). This collaboration was initiated as a result of a training period performed by the PhD students Raquel Hernanz and Ana Belén García Redondo. The aim of this collaboration was to analyze the mechanisms involved in the vascular action of LPS and hydrogen peroxide. As a result, three articles have been published in J Pharmacol Exp Ther, Br J Pharmacol and Cardiovasc Res and others are in writing period.
- Dr. Rhian Touyz (University of Glasgow, UK). This collaboration was established as a result of three training periods of Dr. Briones in her lab (years 2004, 2005 and 200-2010). The objective of this collaboration was to analyze the role of the NADPH oxidase subunits Nox1, Nox2 and Nox4, in reactive oxygen species production. In addition, we collaborate in a new research line focused to study the role of reactive oxygen species derived from adipose tissue in vascular biology. To date, several articles have been published as a result of this collaboration: one article in J Am Society Hypertens, 2 articles in Hypertension, 1 article in Cardiovasc Res and 3 reviews articles in Mol Interv, Hypertens Res and Current Hypertens Rep. In addition, Dr. Briones and Dr. Touyz are members of the same COST action.
- Dr. Frederic Jaisser (INSERM, Paris). This collaboration started in April 2012 when M<sup>a</sup> Soledad Avendaño performed a 4 months stay in his lab. The collaboration focused on the role of the mineralocorticoid receptors in cardiovascular pathologies. Dr. Jaisser is the main coordinator of the COST action in which Dr. Briones and Dr. Touyz are also involved.
- Dr. Dan Dixon (University of Kentucky, USA). This collaboration started in 2013 when Andrea Aguado performed a 6 months stage in his lab. We are now currently writing the manuscript resulting from this collaboration.
- Dr. Victoria Cachofeiro. The aim of this collaboration is to analyze the mechanisms involved in the effects of aldosterone in vascular function. We have also collaborated to analyze the toxic effects of mercury on cardiovascular system and the beneficial effects of exercise training in hypertension. The obtained results are reflected in 8 articles published in Regul Pept, Hypertension, Am J Physiol Heart Circ Physiol, Br J Pharmacol and Toxicol App Pharmacol. One more article is currently under review and other article is in writing period.

- Drs. Jesús Egido and Marta Ruiz Ortega (FJD, UAM). The objective of this collaboration was to study the effect of statins in the functional and structural damage induced by systemic administration of angiotensin II in rat resistance arteries. The obtained results have been published in *Hypertension*. Currently our group collaborates in elucidating the mechanisms involved in the cardiovascular actions of CTGF. In fact, one article has been recently published in *Antioxid Redox Signal*. In addition, we have obtained a joint project funded by the "Academia de la Renina".
- Drs. Javier Díez, Guillermo Zalba and Ana Fortuño (CIMA, Universidad de Navarra). This collaboration aimed to analyze the role of NADPH oxidase-derived reactive oxygen species in some of the possible alterations found at cardiac and vascular level with hypertension or mercury exposure. The results obtained for now have been published in *J Hypertens* and in *Toxicol App Pharmacol*. One more paper is in writing period.
- Drs. José Martínez and Cristina Rodríguez (Centro de Investigación Cardiovascular, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau). This collaboration aims to study the regulation of COX-2 expression. Some results have been published as two articles in *J Hypertens* and one is under review in *Br J Pharmacol*. In addition, we are currently investigating the role of lysil oxidase in vascular alterations in hypertension (published in *Throm Haem*). Two more papers are in writing period.
- Dr. Juan Miguel Redondo (CNIC). The objective of this collaboration is to study the role of calcineurin, reactive oxygen species and COX-2 derived prostanoids in pathological vascular remodeling. The results obtained for now have been published in *J Exp Med* y en *Antiox Redox Signalling*. Currently another manuscript is in preparation.
- Drs. Cristina Murga y Federico Mayor (CBM-UAM). We are evaluating the role of GRK-2 in vascular function and remodeling. One paper has been recently published in *Hypertension*. Also, we collaborate in the alterations in adipose tissue in hypertension.
- Dr. Alicia García Arroyo (CNIC). We are evaluating the role of MT4-MMP in functional, structural and mechanical alterations in hypertension. Currently another manuscript is in preparation.
- Dr. Miguel Angel Iñiguez (CBM-UAM). With this researcher we collaborate in evaluating the role of COX-2 in cardiovascular pathologies. One article is currently in writing period thanks to this collaboration.
- Drs. Luis Vila y Mercedes Camacho (Centro de Investigación Cardiovascular, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau). Our collaboration with these researchers relies on the study of the different prostanoids released from the vascular wall. One paper from this collaboration is published in *J Hypertens* and another one is currently in writing period.
- Drs. Juan Garcia Puig, Luis Beltrán y Rosa Torres (Hospital La Paz, IdiPAZ). With these investigators we have recently initiated a collaboration that will be focused to establish links between our results obtained in animal models and findings observed in patients, particularly hypertensive patients. The general aim is to perform translational research to study the pathophysiological mechanisms underlying this pathology.

- Dr. Natalia López Andres (Navarra Biomed). With this investigator we study the role of aldosterone released from adipose tissue in obesity associated cardiac and vascular alterations. Two papers are in writing period. She also belong to the COST action mentioned above.

## **Previsión de recursos y actividad para los próximos años**

### ***Necesidades más inmediatas***

Las necesidades principales son incorporar becarios predoctorales al grupo para unirse a las líneas de investigación e incrementar las colaboraciones con investigadores clínicos para realizar una investigación más traslacional.

### ***Líneas de investigación a desarrollar***

- Estrés oxidativo, prostanoïdes derivados de COX y función y estructura vasculares. Cambios con la hipertensión y otras patologías cardiovasculares. Papel de los receptores TLR4.
- Tejido adiposo y alteraciones vasculares en patologías cardiovasculares.

### ***Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación***

El grupo prevé colaborar con los grupos mencionados anteriormente, así como, con otros implicados en la acción COST (ADMIRE BMI3-01, <http://www.admirecost.eu/>) de la cual el grupo es miembro. Asimismo, han comenzado varias colaboraciones con diversos miembros de la Red Cardiovascular (RIC) en que el grupo forma parte.

### ***Plan de impacto***

Publicar los resultados en revistas de alto impacto y conseguir financiación de agencias públicas como el ISCIII y el Ministerio de Ciencia e Innovación (Plan Nacional) como han venido haciendo hasta ahora. Asimismo, esperan poder participar en alguna acción europea.

### 3. ENFERMEDADES INFECCIOSAS E INMUNIDAD

**Coordinador:** Dr. Eduardo M. López Collazo

- **Cargo del Coordinador de Área:** Director del IdiPAZ
- **E-mail:** elopezc@salud.madrid.org

Grupo	Nombre de grupo	Responsable de grupo
<b>Consolidados</b>		
Cód. 16	Sida y Enfermedades Infecciosas	Dr. José Ramón Arribas López
Cód. 18	Microbiología Molecular	Dr. Jesús Mingorance Cruz
Cód. 19	Inmuno-Reumatología	Dra. María Eugenia Miranda Carús
Cód. 20	Respuesta Inmune Innata	Dr. Eduardo M. López Collazo
Cód. 21	Diagnóstico y Tratamiento de Patologías Asociadas a Alteraciones del Sistema del Conocimiento.	Dra. Margarita López Trascasa
Cód. 22	Fisiopatología Linfocitaria en Inmunodeficiencias	Dr. Eduardo López Granados

#### Objetivos generales del Área:

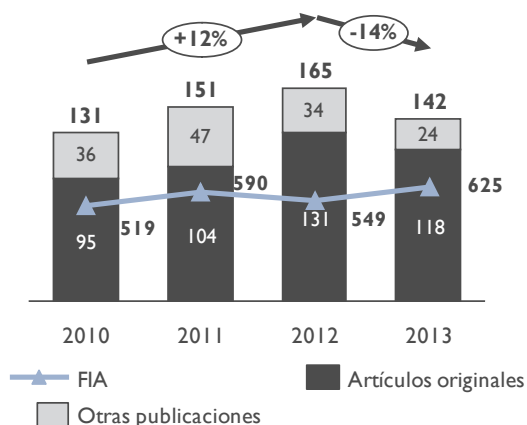
El Área está formada por 6 grupos centrados en el estudio de enfermedades relacionadas con el sistema inmune tales como VIH, enfermedades autoinmunes, cáncer, etc. Así como los mecanismos moleculares que explican los fenómenos asociados a estas patologías.

#### Líneas de investigación y grupos implicados en cada una de ellas:

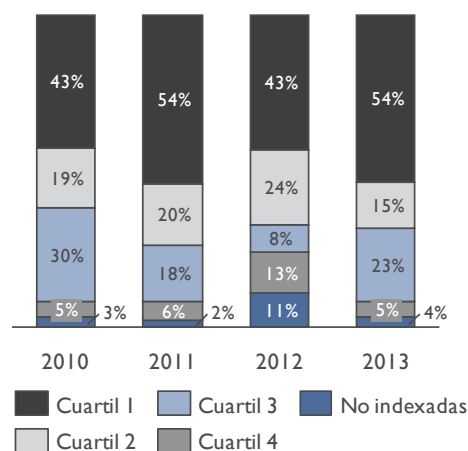
- AIDS and Infectious Diseases; José Ramón Arribas López
- Molecular Microbiology; Jesús Mingorance Cruz
- Immuno-Rheumatology; María Eugenia Miranda Carús
- Innate Immune Response; Eduardo López-Collazo
- Diagnosis and Treatment of Diseases Associated with Abnormalities of the Complement System; Margarita López Trascasa
- Lymphocyte Pathophysiology in Immunodeficiencies; Eduardo López Granados

## Resumen de la actividad investigadora del Área 3: 2010-2013

Producción científica y factor de impacto



Artículos originales publicados por cuartiles



## Previsión de desarrollo en los próximos 5 años

- Identificar temáticas prioritarias en investigación en nuestro área y si es necesario ampliar algunas de ellas.
- Generar y desarrollar proyectos de investigación científica que permitan la producción de conocimiento en el área biomédica.
- Generar un número significativo de productos de investigación, tales como; publicaciones en revistas indexadas a nivel nacional e internacional, revistas que aporten a la apropiación social del conocimiento.
- Socializar los resultados de investigación, mediante presentación de ponencias en eventos nacionales e internacionales.
- Establecer convenios y alianzas estratégicas con otras comunidades del saber, que permitan la discusión académica y el desarrollo de proyectos.
- Fomentar la formación de jóvenes investigadores y estudiantes de pregrado y postgrado
- Desarrollar un buen sistema de investigación aplicada para que todo lo estudiado en el laboratorio repercuta tanto en nuestros pacientes como en nuestras entidades



### 3.16 Sida y enfermedades infecciosas

#### Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** José Ramón Arribas López
- **E-mail:** joser.arribas@salud.madrid.org

Perfil profesional	Nº personas
Investigador Postdoctoral	15
Investigador Colaborador	10
Investigador Predoctoral	3
Técnico de laboratorio	1
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo: 29</b>	

#### **Origen del grupo de investigación:**

Grupo de investigadores de la Unidad VIH con larga tradición de realización de ensayos clínicos y estudio de cohortes desde el año 1990. A partir de 2007 con la creación de la Unidad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica se incluyen investigadores de Enfermedades Infecciosas no VIH.

#### **Objetivos estratégicos:**

- Ampliar investigación traslacional mejorando nuestra capacidad para incorporar investigadores básicos en virología. Hemos incorporado al grupo a la Dra. Berta Rodes proveniente del hospital Carlos III.
- Aumentar el número de proyectos en Enfermedades Infecciosas no VIH.
- Aumentar el número de ensayos clínicos en Enfermedades Infecciosas no VIH.

#### **Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:**

- Antiretroviral therapy & Resistance
- Metabolic complications of antiretroviral therapy
- Liver Disease
- Neurocognitive Impairment
- Paediatric HIV infection and MTCT
- Optimisation of antibiotic therapy (ID no HIV)

***Relación y colaboración con otros grupos de investigación:***

- Antiretroviral therapy & Resistance
- Metabolic complications of antiretroviral therapy
- Liver Disease
- Neurocognitive Impairment
- Paediatric HIV infection and MTCT
- Optimisation of antibiotic therapy (ID no HIV)

**Previsión de recursos y actividad para los próximos años**

***Necesidades más inmediatas***

- Laboratorio de patógenos.
- Impulsar proyectos con implicación de investigadores básicos.

***Líneas de investigación a desarrollar***

- Antiretroviral therapy & Resistance
- Metabolic complications of antiretroviral therapy
- Liver Disease
- Neurocognitive Impairment
- Paediatric HIV infection and MTCT
- Optimisation of antibiotic therapy (ID no HIV)

***Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación***

Proyectan colaboraciones futuras con el grupo de Microbiología Molecular (Grupo I8)

### 3.18 Microbiología Molecular

#### Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** Jesús Mingorance
- **E-mail:** [jesus.mingorance@idipaz.es](mailto:jesus.mingorance@idipaz.es)

Perfil profesional	Nº personas
Investigador Postdoctoral	15
Investigador Colaborador	10
Investigador Predoctoral	3
Técnico de laboratorio	1
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo: 22</b>	

#### Origen del grupo de investigación:

Antes de su incorporación al Hospital Ramón y Cajal como contratado, el responsable del grupo (IP) contactó con el Jefe del Servicio de Microbiología, que entonces era el Dr. Avelino Gutiérrez, quien manifestó su interés por colaborar con un investigador siempre y cuando éste estuviera físicamente localizado en el Servicio de Microbiología y en estrecho contacto con las actividades del Servicio. Cuando el IP se incorporó, se le cedió espacio y algún equipamiento dentro del Servicio de Microbiología, se creó en el organigrama del Servicio la Unidad de I+D, y se nombró al IP responsable de dicha unidad. Cuando el Dr. Gutiérrez se jubiló, el nuevo Jefe de Servicio, Dr. Julio García, ratificó la estructura mencionada.

Cuando se creó IdiPAZ, el IP propuso la creación de un grupo que incluyese a los investigadores y a los miembros del Servicio de Microbiología que colaboran en los diferentes proyectos de investigación.

El grupo se amplió en 2012, con la incorporación de varios miembros del Grupo 17 (Micobacterias), que fue disuelto. Se incorporó también como investigador colaborador el Dr. Paulino Gómez-Puertas, del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CSIC).

En 2014 se han incorporado varios investigadores colaboradores procedentes del Hospital Carlos III.

#### Objetivos estratégicos:

El grupo de investigación en Microbiología Molecular está integrado en el Servicio de Microbiología del Hospital La Paz, y buena parte de sus miembros son facultativos del Servicio con actividad asistencial. Esto condiciona el planteamiento estratégico del grupo, y

por ello, las diversas líneas de investigación giran en torno a diferentes aspectos de la microbiología clínica ó la patología infecciosa.

Una importante línea de actuación (Microbiología Clínica) deriva de la actividad asistencial del Servicio, pero va más allá y profundiza en los problemas metodológicos, epidemiológicos y patológicos encontrados en la rutina diaria.

Una línea derivada de la anterior, pero bien diferenciada, es el desarrollo de métodos para la caracterización molecular de los microorganismos patógenos, incluyendo el diagnóstico microbiológico y el análisis epidemiológico, y más recientemente genómica microbiana.

Otra línea se centra en el estudio de la evolución de los microorganismos patógenos. Como modelo de patógeno oportunista estudiamos la bacteria *Escherichia coli*, microorganismo bien caracterizado a nivel genético, que es clínicamente relevante como el principal causante de infecciones urinarias y uno de los más frecuentemente implicados en bacteremias. Como modelo de patógeno vírico utilizamos el HIV para estudiar la dinámica de las poblaciones virales a lo largo del tiempo y en función de la respuesta al tratamiento antirretroviral.

Otro aspecto importante, dada la escasez de nuevos antibióticos, es la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas. En esta línea estudiamos la división bacteriana como una diana prometedora para el desarrollo de nuevos antibacterianos.

#### ***Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:***

- Epidemiología Molecular y evolución de patógenos
- Metodologías moleculares de diagnóstico de enfermedades infecciosas
- Genómica microbiana
- Bioquímica y Biología Molecular de la división celular bacteriana como diana para el desarrollo de nuevos antibióticos
- Microbiología Clínica

#### ***Relación y colaboración con otros grupos de investigación:***

- Colaboración regular con la Unidad de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas y con la Unidad de VIH. Colaboraciones esporádicas con diversos Servicios del Hospital (por ejemplo Nefrología, Neonatología, Ginecología, Inmunología).
- Colaboración regular con diversos grupos del CSIC: Paulino Gómez-Puertas (CBM), Miguel Vicente (CNB), Germán Rivas (CIB). Colaboración en el marco de un proyecto INNFACTO con el grupo de Ernesto García (CIB). Colaboración con Servicios de Microbiología de otros hospitales (Ramón y Cajal, Doce de Octubre). Participación del IP como miembro colaborador del grupo REIPI dirigido por el Dr. J. Campos, del Centro Nacional de Microbiología.
- Los facultativos del Servicio colaboran en diversos estudios nacionales e internacionales multicéntricos.

- Colaboración con las empresas británicas EPITEM y ARCIS, y con la empresa chilena DIAGNOCHIP.

## **Previsión de recursos y actividad para los próximos años**

### ***Necesidades más inmediatas***

Contratación estable de al menos un post-doctoral y un técnico de laboratorio.

### ***Líneas de investigación a desarrollar***

- Se mantendrán las líneas de investigación mencionadas anteriormente, tal vez con la salvedad de la línea de investigación en Bioquímica y Biología Molecular de la División Bacteriana, que podría cerrarse por falta de financiación estable.
- Crecerá la línea de Genómica Microbiana, y es previsible que se desarrolle con aplicaciones básicas y clínicas en conexión con las líneas de Epidemiología y de Diagnóstico.
- En la línea de Metodologías Moleculares de Diagnóstico destaca una línea de PCR en tiempo real que estamos empezando a orientar hacia una Microbiología Cuantitativa, y parece muy prometedora.
- El estudio del microbioma humano, y las variaciones que sufre en diversas patologías es otra línea que se está empezando a desarrollar en colaboración con el Servicio de Inmunología, y en la que hay mucho interés por parte de investigadores clínicos de áreas muy diversas.

### ***Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación***

Colaboración con el profesor Trinad Chakraborty de la Universidad de Giessen (Alemania). Durante 2014 se ha mantenido diversos contactos e intercambio de ideas para un futuro proyecto conjunto.

### ***Plan de impacto***

Con respecto a publicaciones se tienen dos objetivos:

- Mantener el número de publicaciones anuales del grupo en torno a las 30 (10 para el IP).
- Aumentar el Factor de Impacto medio del grupo.

En cuanto a financiación el objetivo a corto plazo es tener dos investigadores con financiación FIS estable y continuada, y ampliar el número a tres investigadores a medio plazo. La incorporación del Dr. Carlos Toro, del Hospital Carlos III, y la próxima

incorporación de un investigador con contrato Joan Rodés, nos sitúan en una buena posición para conseguir éstos objetivos.

### 3.19 Inmuno-Reumatología

#### Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** M<sup>a</sup> Eugenia Miranda Carús
- **E-mail:** mariaeugenia.miranda@salud.madrid.org
- **Web:** <http://www.idipaz.es/PaginaDinamica.aspx?IdPag=149&Lang=ES>  
<http://www.red-rier.org/>  
<http://raphyme.org/>  
<http://www.med.nyu.edu/biosketch/mirane01>

Perfil profesional	Nº personas
Investigador Postdoctoral	6
Investigador Colaborador	-
Investigador Predoctoral	3
Técnico de laboratorio	-
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo:</b>	<b>9</b>

#### Origen del grupo de investigación:

La Dra. Miranda se incorporó en enero de 2002, con un contrato Ramón y Cajal, al equipo previamente formado por los Dres. Martín Mola, Balsa y Pascual-Salcedo. Hasta finales del año 2001, la investigación básica del equipo se había consistido fundamentalmente en el análisis genético de pacientes con artritis reumatoide. Desde enero de 2002 y con la incorporación de la Dra. Miranda, comenzamos una nueva línea de investigación en inmunopatogenia de la artritis reumatoide. Además, en los últimos cuatro años, los Dres. Pascual-Salcedo y Balsa han iniciado y consolidado su línea de investigación en inmunogenicidad de terapias biológicas.

#### Objetivos estratégicos:

Investigar la patogenia de las enfermedades reumáticas, específicamente en la genética, las vías metabólicas, la inmunopatogénesis y la inmunogenicidad de las terapias biológicas

#### Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:

- Inmunopatogénesis y genética de la artritis inflamatoria y autoinmune
- Imágenes de la artritis inflamatoria y autoinmune
- Inmunopatogénesis y genética de la osteoporosis
- Inmunogenicidad de las terapias biológicas

***Relación y colaboración con otros grupos de investigación:***

El grupo está compuesto por miembros del servicio de Reumatología y por la Dra Pascual-Salcedo del Servicio de Inmunología. Además, colabora desde hace años con el Dr. Javier Martín Ibáñez del Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra de Granada (CISC), con el Dr. Isidoro González Álvaro del Servicio de Reumatología del Hospital de La Princesa, El Dr. Benjamín Gutiérrez Fernández del Servicio de Reumatología del Hospital Clínico de San Carlos, y las Dras, Paloma Sánchez-Mateos y Amaya Puig Kröger del servicio de Inmunología del hospital Gregorio Marañón. En los últimos dos años ha establecido también una colaboración con el Dr. José Luis Rodríguez Fernández del CIB/CSIC.

**Previsión de recursos y actividad para los próximos años**

***Necesidades más inmediatas***

Mantener la financiación pública y sobre todo la destinada a contratación de personal investigador.

***Líneas de investigación a desarrollar***

Se proyecta continuar y extender las líneas actuales de trabajo.

***Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación***

El objetivo es mantener las colaboraciones actuales durante varios años.

***Plan de impacto***

El objetivo es mantener y aumentar el ritmo de publicación en revistas de prestigio. Por otro lado, es fundamental conseguir fuentes de financiación que permita al grupo continuar con la actividad investigadora con el fin de ahondar en el conocimiento de la inmunopatogenia y genética de las enfermedades reumáticas y mejorar el rendimiento de las terapias biológicas mediante el conocimiento de los mecanismos que intervienen en la generación de inmunogenicidad frente a los mismos.



### 3.20 Respuesta Inmune Innata

#### Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** Dr. Eduardo M. López Collazo
- **E-mail:** elopezc@salud.madrid.org

Perfil profesional	Nº personas
Investigador Postdoctoral	10
Investigador Colaborador	1
Investigador Predoctoral	2
Técnico de laboratorio	2
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo: 15</b>	

#### **Origen del grupo de investigación:**

El grupo surgió de la necesidad estudiar el papel del sistema inmune innato en diferentes patologías como sepsis, leucemia, fibrosis quística, SAHS, Síndromes Coronarios Agudos.

#### **Objetivos estratégicos:**

Continuar desarrollando un grupo estable y económicamente independiente y productivo. Para poder avanzar tanto en las investigaciones presentes y futuras e intentar conseguir avances importantes en nuestra área sanitaria.

#### **Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:**

Línea de Investigación:

- Estudio de la reprogramación de la respuesta inmune innata en el contexto de las enfermedades inflamatorias (ej. sepsis, fibrosis cística, síndrome coronario agudo, tumores sólidos).

Sublínea:

- Descripción de los diferentes mecanismos moleculares que subyacen en la reprogramación de monocitos/macrófagos durante los estados refractarios.

La respuesta inmune innata se activa en diferentes contextos clínicos que pueden ser modelados in vitro. La primera reacción del Sistema Inmune Innato está marcada por una respuesta inflamatoria que es similar en diferentes contextos. Sin embargo, pasado los primeros momentos se produce una “desviación” hacia una respuesta “alternativa” que

puede llevar, en muchos casos, a estados refractarios como puede ser la tolerancia a endotoxinas o tolerancia a tumores. Estos estados refractarios pueden tener consecuencias clínicas indeseadas y su estudio es el objetivo de nuestra investigación.

***Relación y colaboración con otros grupos de investigación:***

Actualmente colaboran con distintos grupo de investigación de la Universidad Autónoma de Madrid, del Hospital 12 de Octubre, del IMDEA, de CIEMAT, con el Comité Olímpico Español y muchos departamentos del Hospital Universitario de La Paz.

**Previsión de recursos y actividad para los próximos años**

***Necesidades más inmediatas***

El grupo de investigación ahora mismo está bastante completo pero la necesidad más inmediata es consolidar al personal que lo forma, ya que dependen de la financiación de proyectos y no les es posible estabilizar contratos. También, requieren financiación para formación.

***Líneas de investigación a desarrollar***

- Mecanismos moleculares de la tolerancia a endotoxina en diferentes contextos clínicos: Enfermedades Respiratorias (EPOC y Fibrosis Quística), Síndrome Coronarios Agudos, Sepsis y Shock Séptico.
- Mecanismos moleculares de la tolerancia del sistema inmune innato a tumores.
- Papel de la pseudokinasa IRAK-M y el receptor TREM-I en la tolerancia a endotoxinas en diferentes contextos clínicos.
- Papel de los microRNAs en la activación de estados refractarios a endotoxinas y tumores.
- Papel de TREM-I como marcador de enfermedades pulmonares.

***Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación***

Acaba de iniciar colaboraciones con grupos de la Unión Europea y EEUU para dar más relevancia a sus estudios.

***Plan de impacto***

Actualmente les han concedido un proyecto con financiación del FIS, aparte de diferentes colaboraciones que están iniciando.

Pretenden hacer nuevas relaciones con empresas del sector sanitario para podernos financiar.

Su previsión para el 2015 es publicar aproximadamente unos ocho artículos en revista de alto factor de impacto y están incubando ideas de productos potencialmente vendibles.

### 3.21 Diagnóstico y tratamiento de patologías asociadas a alteraciones del sistema del complemento

#### Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** Dra. Margarita López Trascasa
- **E-mail:** mltrascasa@salud.madrid.org
- **Web:** <http://www.idipaz.es/PaginaDinamica.aspx?IdPag=161&Lang=ES>  
<http://complementocmes.blogspot.com.es/2013/03/mltlab.html>  
[http://www.ciberer.es/index.php?option=com\\_wrapper&Itemid=181](http://www.ciberer.es/index.php?option=com_wrapper&Itemid=181)

Perfil profesional	Nº personas
Investigador Postdoctoral	3
Investigador Colaborador	2
Investigador Predoctoral	5
Técnico de laboratorio	1
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo: 11</b>	

#### Origen del grupo de investigación:

El grupo surgió de la colaboración real existente entre la Dra. Margarita López Trascasa y la Dra. Pilar Sánchez-Corral Gómez, iniciada cuando esta última se incorporó al Hospital La Paz como investigadora contratada del SNS en Febrero de 2002. Desde entonces, han trabajado conjuntamente investigadores y facultativos pertenecientes a la Unidad de Inmunología, Unidad de Investigación y servicio de Nefrología Infantil del hospital. Durante este tiempo el grupo ha conseguido integrarse en redes de investigación cooperativa como CIBERER (desde 2007) y participar en la creación del consorcio investigador denominado COMPLEMENTO, integrado en el Programa de Biomedicina de la Comunidad de Madrid.

#### Objetivos estratégicos:

El grupo es referencia nacional para el estudio de pacientes con defectos primarios o adquiridos en el sistema del Complemento, y la actividad investigadora tiene un enfoque claramente trasnacional.

Los objetivos principales son la identificación y caracterización molecular de alteraciones asociadas con defectos del complemento. En este contexto, el grupo desarrolla y aplica estrategias metodológicas diversas (inmunológicas, bioquímicas y genéticas) para detectar deficiencias de componentes o alteraciones funcionales de los mismos de relevancia clínica.

El grupo trata de comprender los mecanismos moleculares de patologías relacionadas con el Complemento, la mayoría de ellas enfermedades raras. Por otro lado, se generan nuevas

pruebas diagnósticas de gran utilidad para el clínico a la hora de re-orientar el tratamiento y realizar el seguimiento del paciente.

***Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:***

Las líneas de investigación se organizan en torno a las principales patologías estudiadas: Deficiencias primarias de componentes aislados, asociados a procesos infecciosos o autoinmunes; Defectos genéticos o adquiridos causantes de patología renal; Defectos relacionados con el Angioedema Hereditario.

- Detección y caracterización de defectos del Complemento en patología renal: Síndrome Hemolítico-Urémico, Glomerulonefritis, Nefropatía por IgA.
- Diagnóstico bioquímico y molecular de deficiencias de componentes individuales del sistema del Complemento.
- Diagnóstico, estudios moleculares y detección de genes modificadores de la enfermedad en el Angioedema Hereditario

***Relación y colaboración con otros grupos de investigación:***

- El grupo colaboramos con los grupos de IdiPAZ: 25, 33 y 44, con quienes tienen publicaciones conjuntas.
- Mantiene una colaboración muy estrecha con el grupo del Profesor del CSIC Santiago Rodríguez de Córdoba, tanto a través de CIBERER como del Programa de Biomedicina de la CAM.
- Colabora también con otros grupos nacionales y con grupos clínicos de distintos puntos del país.
- A nivel internacional y desde hace tiempo colabora con el Dr. Christian Drouet (Grenoble, Francia) y el Dr. Mihály Józsi (Budapest, Hungría). Así como con grupos del European Working Party on Complement Genetics in Renal Diseases, del que forman parte.

**Previsión de recursos y actividad para los próximos años**

***Necesidades más inmediatas***

En el año en curso se va participar en convocatorias competitivas tanto del Plan Nacional como del Instituto de Salud Carlos III, así como, en otras de carácter privado, como la Fundación SENEFRO o la Fundación Ramón Areces.

Se va a necesitar ayuda para la financiación de personal, tanto investigador como técnico. El grupo recibe un número muy elevado de muestras biológicas de pacientes, por lo que tiene que dedicar mucho esfuerzo al procesamiento de las mismas previo a los estudios de investigación.

### ***Líneas de investigación a desarrollar***

- Detección y caracterización de defectos del Complemento en patología renal.
- Caracterización funcional de variantes genéticas de las proteínas CFHR del Complemento asociadas con patología renal.
- Diagnóstico bioquímico y molecular de deficiencias de componentes individuales del sistema del Complemento.
- Diagnóstico, estudios moleculares y detección de genes modificadores de la enfermedad en el Angioedema Hereditario.
- Identificación de genes responsables o modificadores en patologías raras (Síndrome Hemolítico-Urémico, lipodistrofia parcial, Síndrome de Rothmund Thomson).
- Identificación y caracterización de autoanticuerpos frente a componentes de la vía alternativa del sistema del complemento.
- Desarrollo de ensayos cuantitativos y funcionales de componentes de la vía alternativa del sistema del complemento (Properdina y otros).
- Desarrollo de una estrategia proteómica para la cuantificación simultánea de las proteínas Factor H y FHRs del Complemento que permita analizar la relevancia fisiopatológica de las variantes cuantitativas.

### ***Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación***

Mantener las colaboraciones actuales y se colaborará previsiblemente con otros investigadores de IdiPAZ (Dra. Rebeca Pérez de Diego) o de otros centros, como el Dr. JR Regueiro (Universidad Complutense de Madrid), la Dra. Cristina Vega (CSIC), o la Dra. Mercedes Domínguez (Instituto de Salud Carlos III).

### ***Plan de impacto***

- Intentar publicar en las mejores revistas de las especialidades de Inmunología, Nefrología, Hematología y Genética, como se ha venido haciendo desde la formación del grupo.
- Realizar una nueva edición del Curso de Formación “Diagnóstico, Terapias e Investigación en enfermedades mediadas por el sistema del Complemento”, dada la buena acogida de las 2 ediciones anteriores (16 Marzo 2012 y 7 de Noviembre de 2014).
- Se dispone de financiación de CIBERER para un proyecto intramural que se llevará a cabo en el año en curso.
- Para nuevos proyectos liderados por la Dras. López Trascasa o la Dra. Sánchez-Corral se prevé obtener financiación del MICINN. También se optará a la renovación del programa COMPLEMENTO de la Comunidad de Madrid para el período 2016-2019.
- En el ámbito internacional, se participará en las convocatorias de la UE relacionadas con enfermedades renales raras.

### 3.22 Fisiopatología Linfocitaria en Inmunodeficiencias

#### Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** Dr. Eduardo López Granados
- **E-mail:** elgranados@salud.madrid.org
- **Web:** <http://www.idipaz.es/PaginaDinamica.aspx?IdPag=167&Lang=ES>

Perfil profesional	Nº personas
Investigador Postdoctoral	1
Investigador Colaborador	7
Investigador Predoctoral	3
Técnico de laboratorio	2
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo: 13</b>	

#### Origen del grupo de investigación:

El grupo se originó en el Servicio de Inmunología del Hospital Universitario La Paz, promovido por facultativos médicos del Servicio a cargo del diagnóstico y seguimiento de los pacientes con Inmunodeficiencias.

#### Objetivos estratégicos:

- Profundizar en el entendimiento de las bases moleculares de las Inmunodeficiencias primarias, para un mejor diagnóstico, pronóstico y tratamiento de los pacientes.
- Identificar marcadores celulares de competencia inmunológica a infecciones virales, y validarlos para su aplicación rutinaria en el seguimiento del paciente trasplantado.

#### Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:

- Descripción de alteraciones genéticas, epigenéticas, histológicas y celulares en linfocitos de pacientes con inmunodeficiencias primarias.
- Desarrollo de protocolos de monitorización inmunológica postrasplante hematopoyético y de órgano sólido.

#### Relación y colaboración con otros grupos de investigación:

- Consorcio EuroFlow. Desarrollo y estandarización de técnicas en citometría de flujo multiparamétrica. Grupos en Rotterdam, Oxford, Salamanca, Praga, Sao Paulo.

- Esteban Ballestar, Grupo de Cromatina y Enfermedad, Programa de Biología y Epigenética del Cáncer (PEBC), Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge, IDIBELL. Barcelona.
- Almudena Ramiro, Grupo de Biología de Linfocitos B, CNIC-CSIC microRNAs y diferenciación linfoide.
- José Ramón Regueiro, Dpto. de Inmunología, Facultad de Medicina, UCM. Defectos de señalización del TCR.
- Javier Benítez, Grupo de Genética Humana, CNIO-CSIC, CIBERER. Inmunodeficiencias primarias con defectos de reparación del ADN y susceptibilidad a Cáncer.
- Rosario Perona, Dpto. Modelos Experimentales de Enfermedades Humanas, IIB Alberto Sols-CSIC, CIBERER. Inmunodeficiencias primarias con defectos de reparación del ADN y susceptibilidad a Cáncer.

### **Previsión de recursos y actividad para los próximos años**

#### ***Necesidades más inmediatas***

- Espacio de laboratorio para acomodar nuevos investigadores que se incorporen al grupo.
- Infraestructuras de salas limpias-sala blanca para terapia celular.

#### ***Líneas de investigación a desarrollar***

- Terapia celular de potenciación de la respuesta de linfocitos T citotóxicos.

#### ***Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación***

Consorcio Europeo de estudios en Inmunodeficiencias primarias dentro del Horizonte 2020.

#### ***Plan de impacto***

- Pretenden publicar al menos de tres a cuatro artículos en revista del QI en bases moleculares de inmunodeficiencias primarias en 2015. El grupo tratará de conseguir financiación Europea para la línea.
- En el 2014 se inicio de manera plena la línea de trabajo en monitorización del trasplante con 3 proyectos públicos financiados, FIS, MM y AECC y una colaboración con empresa.
- Generar resultados potencialmente publicables para 2016.



## 4. PATOLOGÍA DE GRANDES SISTEMAS

**Coordinador: Francisco García Río**

- **Cargo del Coordinador de Área:** Jefe de Sección de Neumología
- **E-mail:** fgrio@salud.madrid.org

Grupo	Nombre de grupo	Responsable de grupo
<i>Consolidados</i>		
Cód. 17	Disfunción y Fallo Orgánico en la Agresión	Dr. Abelardo García de Lorenzo y Mateos
Cód. 23	Enfermedades Respiratorias	Dr. Francisco García Río
Cód. 24	Regulación de la Expresión Génica por Hipoxia	Dr. Luis del Peso Ovalle
Cód. 25	Nefrología	Dr. Rafael Selgas Gutiérrez
Cód. 26	Neonatología	Dr. José Quero Jiménez
Cód. 28	Hepatología Molecular	Dr. Luis Álvarez García
Cód. 44	Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Alérgicas	Dr. Santiago Quirce Gancedo
<i>Emergentes</i>		
Cód. 27	Envejecimiento y fragilidad de las personas mayores	Dr. Ángel Otero Puime
Cód. 47	Oftalmología	Dr. Félix Armadá Maresca
Cód. 48	Ginecología y Obstetricia	Dr. Ignacio Zapardiel Gutiérrez
Cód. 49	Urgencias y Emergencias	Dr. Manuel Quintana Díaz

### Objetivos generales del Área:

El área 4 de IdiPAZ incluye grupos de investigación que centran su interés en el estudio de los mecanismos patogénicos y opciones terapéuticas en algunas de las enfermedades más prevalentes en nuestro medio: respiratorias, alergológicas, renales, digestivas, ginecológicas, oftalmológicas y pediátricas, tanto en fase estable como en distintos niveles de gravedad. Además, mantenemos el interés por su implicación en las distintas fases del desarrollo, analizando tanto la fase neonatal como la vejez.

## **Líneas de investigación y grupos implicados en cada una de ellas:**

### **I. Mecanismos patogénicos de la enfermedad**

#### **GRUPO 23. ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**

- Patogenia de la limitación al flujo aéreo.

#### **GRUPO 24. REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA POR HIPOXIA**

- Caracterización de los mecanismos de regulación de la expresión génica por HIF. Enfoque en la regulación génica a la baja.
- Identificación de SNPs en los sitios de unión al HIF. Implicación para la variabilidad del curso clínico de pacientes con EPOC y SAHS.

#### **GRUPO 25. NEFROLOGÍA**

- Progresión de la enfermedad renal.

#### **GRUPO 26. NEONATOLOGÍA**

- Neurobiología del desarrollo.

#### **GRUPO 28. HEPATOLOGÍA MOLECULAR**

- Bases moleculares de enfermedades hepáticas infantiles.
- Patobiología hepática.

#### **GRUPO 44. INVESTIGACIÓN SOBRE EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS**

- Epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento del angioedema y de la urticaria.
- Reacciones inmunológicas adversas a fármacos: estudio de los mecanismos celulares y moleculares implicados.

#### **GRUPO 47. OFTALMOLOGÍA**

- Inflamación de la superficie ocular.

#### **GRUPO 48. GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

- El VPH y lesiones preinvasivas-invasivas en el cuello uterino.
- Trastornos moleculares en la preeclampsia y en otras enfermedades obstétricas.

## 2. Evaluación clínica-diagnóstica de las enfermedades más prevalentes

### GRUPO 17. DISFUNCIÓN Y FALLO ORGÁNICO EN LA AGRESIÓN

- Biomarcadores.

### GRUPO 23. ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

- Morbilidad cardiovascular de los trastornos respiratorios del sueño.

### GRUPO 24. REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA POR HIPOXIA

- Identificación de genes regulados por HIF y su implicación en la adaptación a la hipoxia. Evaluar su potencial como biomarcadores y/o dianas terapéuticas.

### GRUPO 25. NEFROLOGÍA

- Nefropatías en grado inicial

### GRUPO 26. NEONATOLOGÍA

- Patología pulmonar y cardiovascular neonatal.
- Tiroides en el neonato a término y pretérmino.
- Infectología perinatal y neonatal

### GRUPO 27. ENVEJECIMIENTO Y FRAGILIDAD DE LAS PERSONAS MAYORES

- Factores biopsicosociales relacionados con el comienzo de la fragilidad y su progresión hasta la dependencia: diferencias de género y salud en el anciano, comorbilidad y fragilidad; actividad física y ejercicio física en el anciano.

### GRUPO 44. INVESTIGACIÓN SOBRE EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

- Alergia a alimentos: diagnóstico molecular y tratamiento mediante desensibilización oral.
- Enfermedades eosinofílicas de las vías respiratorias y aparato digestivo.
- Asma persistente y difícil de controlar: estudio sobre la influencia de los alérgenos comunes y profesionales, comorbilidades y nuevas terapias.
- Agudización de la enfermedad respiratoria por Aspirina (EREA): Los marcadores inflamatorios y el protocolo de desensibilización.

### GRUPO 47. OFTALMOLOGÍA

- Neuropatías ópticas.

#### GRUPO 48. GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

- Evaluación y tratamiento de las enfermedades oncológicas en ginecología.
- Los marcadores tumorales en la endometriosis.
- El síndrome de ovario poliquístico, diagnóstico y tratamiento.

#### GRUPO 49. URGENCIAS Y EMERGENCIAS

- Estratificación del riesgo en pacientes en estado crítico.

### **3. Análisis de modalidades de intervención terapéutica**

#### GRUPO 17. DISFUNCIÓN Y FALLO ORGÁNICO EN LA AGRESIÓN

- Resucitación al ingreso
- Soporte terapéutico.

#### GRUPO 25. NEFROLOGÍA

- Complicaciones de la diálisis.
- Complicaciones del trasplante renal.

#### GRUPO 26. NEONATOLOGÍA

- Nutrición perinatal.

#### GRUPO 27. ENVEJECIMIENTO Y FRAGILIDAD DE LAS PERSONAS MAYORES

- Intervenciones para la prevención y la reintegración funcional del paciente frágil: definición de sujetos de riesgo, biomarcadores de fragilidad, manejo de los pacientes geriátricos con fracturas tras caída, especialmente la fractura de cadera en nonagenarios, papel de la Atención Primaria en la detección precoz y prevención de la fragilidad, promoción del ejercicio físico en los mayores.

#### GRUPO 47. OFTALMOLOGÍA

- Terapia intravítrea

#### GRUPO 48. GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

- Cirugía reconstructiva del suelo pélvico.
- Evaluación de nuevas tecnologías en cirugía ginecológica.

#### GRUPO 49. URGENCIAS Y EMERGENCIAS

- El tromboembolismo venoso y anticoagulación.

#### 4. Desarrollo tecnológico aplicado a las ciencias de la salud

##### GRUPO 23. ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

- Sistematización del estudio de la función pulmonar.

##### GRUPO 24. REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA POR HIPOXIA

- Desarrollo de herramientas bioinformáticas para predecir los sitios de unión a HIF y los genes diana.

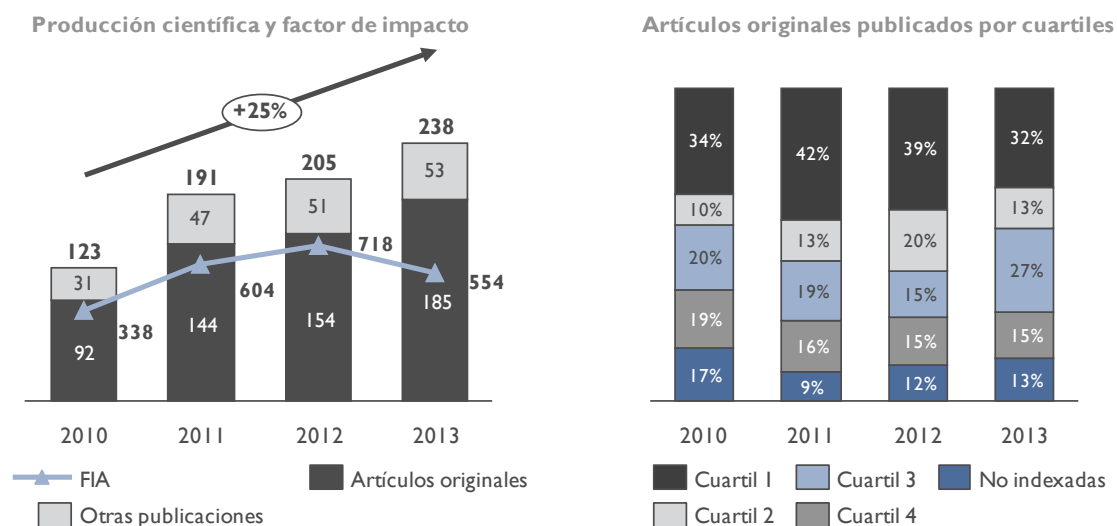
##### GRUPO 44. INVESTIGACIÓN SOBRE EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

- Estudio de la hipersensibilidad bronquial a agentes directos e indirectos e inflamación bronquial.

##### GRUPO 49. URGENCIAS Y EMERGENCIAS

- Optimización del uso de componentes sanguíneos.

### Resumen de la actividad investigadora del Área 4: 2010-2013



### Previsión de desarrollo en los próximos 5 años

- Redefinición del área con un carácter más transversal. Aunque esta propuesta requiere una mayor elaboración y el consenso de todos los grupos del área, se plantea la reformulación del área en una centrada, por ejemplo, en inflamación e hipoxia.

- Incorporación de grupos afines de otras áreas (inmno-reumatología, hepatología, entre otras) y consolidación de algunos grupos emergentes.
- Alcanzar un 50% de las publicaciones en el primer cuartil de cada área temática.
- Potenciar las colaboraciones intramurales entre grupos.

#### 4.17 Disfunción y fallo orgánico en la agresión.

##### Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** Dr. Abelardo García de Lorenzo y Mateos
- **E-mail:** abelardo.garcia@salud.madrid.org

Perfil profesional	Nº personas
Investigador Postdoctoral	1
Investigador Colaborador	17
Investigador Predoctoral	-
Técnico de laboratorio	-
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo: 18</b>	

##### Origen del grupo de investigación:

Como continuidad de líneas de trabajo previamente establecidas que pudieron ser conformadas para el epígrafe de “biomarcadores en los pacientes críticamente enfermos”.

##### Objetivos estratégicos:

- El grupo de investigación Disfunción y fallo orgánico en la agresión tiene como objetivo general la optimización del manejo de los pacientes que ingresan en situación de gravedad vital y que presentan -tanto a su ingreso como en el evolutivo- una alta incidencia de disfunción y fracaso multi-órgano (D-FMO), situación que se asocia a incremento en la morbimortalidad.
- Esta situación de D-FMO está relacionada tanto con la gravedad y patología concomitante del paciente como los esfuerzos terapéuticos que deben de ser precoces y dirigidos a objetivos precisos.
- Por otra parte, las medidas de soporte enfocadas tanto a situaciones (sepsis, trauma, entre otras) como a órganos y sistemas: hemodinámico, nutro-metabólico, respiratorio, renal y coagulación entre otros, y buscando la mínima agresión añadida redundarán tanto en un más eficaz empleo de los recursos como en mejores resultados clínicos objetivables.
- Finalmente, la detección de D-FMO, empleando marcadores no solo estándar, primarios o clínicos (intermedios o finales, como estancia y supervivencia) si no secundarios o biomarcadores (bioquímicos básicos, bioquímicos avanzados, moleculares, entre otros) claramente precoces y muchas veces específicos de un órgano o sistema redundará en una mayor eficacia y en mejores resultados.

***Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:***

- Volemia en la resucitación del paciente quemado crítico.
- Terapia nutrometabólica en la agresión.
- Antibioticoterapia en el paciente crítico.

***Relación y colaboración con otros grupos de investigación:***

Colaboración en estudios multicéntricos nacionales (ICULIPI) e internacionales (DO-RE-MI-FA)

**Previsión de recursos y actividad para los próximos años**

***Necesidades más inmediatas***

El grupo requiere dotación económica.

***Líneas de investigación a desarrollar***

Mantener una política de continuidad de las líneas mencionadas anteriormente.

***Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación***

Mantener una política de continuidad con las colaboraciones actuales.

***Plan de impacto***

Conservar un nivel de publicación y de tesis doctorales parejo al actual y enfocarlo a la financiación hacia acciones tipo FIS-CIII



## 4.23 Enfermedades Respiratorias

### Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** Francisco García Río
- **E-mail:** fgrio@salud.madrid.org

Perfil profesional	Nº personas
Investigador Postdoctoral	4
Investigador Colaborador	4
Investigador Predoctoral	8
Técnico de laboratorio	-
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo: 16</b>	

### Origen del grupo de investigación:

El grupo recoge la estructura previa de una organización colaborativa entre diversos miembros del Servicio de Neumología del Hospital Universitario La Paz, algunos de ellos con vinculación a la Universidad Autónoma de Madrid, a los que en algunos momentos se han incorporado otros investigadores del HULP, así como técnicos y becarios.

### Objetivos estratégicos:

- Estudiar los mecanismos moleculares de la morbilidad cardiovascular asociada con los trastornos respiratorios del sueño, en particular, el síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS).
- Proporcionar pruebas para la toma de decisiones clínicas en los pacientes con estos trastornos. Se llevan a cabo estudios para evaluar los mecanismos implicados en el desarrollo de la hipertensión arterial, arritmias, insuficiencia cardíaca, enfermedad isquémica del corazón, hipertensión pulmonar, embolia pulmonar y trastornos del metabolismo de carbohidratos
- En términos de la patogénesis de la limitación al flujo aéreo, el interés del grupo se centra en el estudio de la función de las vías respiratorias pequeñas, hiperrespuesta bronquial y la adaptación del ejercicio en diversos trastornos obstructivos, particularmente asma, EPOC y fibrosis quística. También están implicados en la medición objetiva de la actividad física diaria en estos pacientes con el fin de contribuir a la mejor definición de sus determinantes y su utilidad clínica y pronóstica. Colabora con otros grupos de investigación para estudiar la contribución del sistema inmune innato a la evolución de estas enfermedades y la relación entre la respuesta a la hipoxia y la expresión clínica de la EPOC y el SAHS
- Por último, en el campo de la sistematización de las pruebas de función pulmonar, están implicados en la generación de valores de referencia para distintos grupos de

población y en la definición de aspectos metodológicos del análisis del exhalado condensado y del óxido nítrico.

***Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:***

- Morbilidad cardiovascular de los trastornos respiratorios del sueño.
- Patogenia de la limitación al flujo aéreo.
- Sistematización del estudio de la función pulmonar.

***Relación y colaboración con otros grupos de investigación:***

Las principales colaboraciones intramurales son con los grupos:

**16. SIDA Y ENFERMEDADES INFECCIOSAS.**

- Evaluación de la contribución de las pequeñas vías aéreas al desarrollo de enfisema por pacientes con infección por VIH.

**20. RESPUESTA INMUNE INNATA.**

- Definición de la contribución del sistema inmune innato a la evolución de la fibrosis quística y en el desarrollo de comorbilidades por parte de los pacientes con SAHS.

**24. REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA POR HIPOXIA.**

- Estamos colaborando en la caracterización de la expresión clínica de la EPOC y del SAHS a partir de polimorfismos en dianas génicas de HIF.
- Las contribuciones extramurales se configuran a través del Programa de Investigación ConSEPOC financiado por la Comunidad de Madrid, con grupos del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital La Princesa (J Ancochea), UAM (J Aragón, M Ortíz de Landázuri) y CNIC (Silvia Martín y Simón Martín).
- Además forma parte del Grupo Español de Sueño, que aglutina a más de 18 grupos de investigación nacionales y mantiene un importante liderazgo internacional en estudios multicéntricos sobre trastornos respiratorios del sueño.

**Previsión de recursos y actividad para los próximos años**

***Necesidades más inmediatas***

- Aumentar la captación de recursos en convocatorias públicas y privadas.
- Potenciar la incorporación de técnicos e investigadores predoctorales.
- Lograr una mayor multidisciplinariedad del grupo de investigación.
- Incorporación de un investigador postdoctoral (programa Ramón y Cajal o Miguel Servet)

- Desarrollar un laboratorio de investigación propio, centrado en interacción hipoxia-inflamación.

#### ***Líneas de investigación a desarrollar***

- Implicaciones de los modelos de hipoxia en la caracterización clínica y comorbilidad de las enfermedades respiratorias.
- Fisiopatología de la limitación al flujo aéreo.
- Sistematización del estudio de la función pulmonar

#### ***Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación***

- Pretende intensificar las colaboraciones con los grupos 20 y 24 de IdiPAZ, que están principalmente implicados en el desarrollo de la primera línea de investigación propuesta.
- A su vez, están desarrollando contactos preliminares para concretar colaboraciones con los grupos de IdiPAZ de cardiología, nefrología, urgencias y geriatría.
- En el ámbito nacional, proyectan colaborar con grupos de trastornos respiratorios del sueño, aglutinados en el Grupo Español de Sueño, así como otros grupos de enfermedades respiratorias de los IIS La Princesa, Jiménez Díaz y 12 de octubre.
- A nivel internacional, han iniciado una colaboración en el desarrollo de un proyecto sobre limitación al flujo aéreo en Europa en pacientes con cardiopatía isquémica con los grupos de los siguientes IPs:
  - Guy Brusselle, Gent, Belgium
  - John Cockcroft, Cardiff, UK
  - Leo Fabbri, Modena, Italy
  - Frits Franssen, Horn, The Netherlands
  - Mark Kearney, Leeds, UK
  - Bo Lundbäck, Gothenburg, Sweden
  - Klaus Rabe, Grosshansdorf, Germany
  - Nicolas Roche, Paris, France

#### ***Plan de impacto***

- Captación de fondos a través de convocatorias de la Acción Estratégica de Salud (al menos, dos proyectos de investigación en los próximos cinco años) y sociedades científicas (SEPAR, NEUMOMADRID).
- Participación como *partner* en al menos un proyecto del Horizonte 2020.
- En cuanto a producción científica, la pretensión es alcanzar el 50% de las publicaciones en el primer cuartil y garantizar la publicación de al menos 10 manuscritos al año, así como la presentación de 1-2 tesis doctorales al año.

## 4.24 Regulación de la expresión génica por hipoxia

### Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** Luis del Peso Ovalle
- **E-mail:** luis.peso@uam.es

Perfil profesional	Nº personas
Investigador Postdoctoral	2
Investigador Colaborador	-
Investigador Predoctoral	2
Técnico de laboratorio	-
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo:</b>	<b>4</b>

### Origen del grupo de investigación:

El grupo se formó en el año 2000 en el Hospital de la Princesa tras la vuelta a España del investigador responsable después de una estancia posdoctoral en Estados Unidos. Actualmente el grupo está adscrito al centro mixto Departamento de Bioquímica (UAM)-Instituto de Investigaciones Biomédicas “Alberto Sols” (CSIC). Y está formado por un equipo de 4 investigadores (investigación básica) interesados en regulación de la transcripción génica en general y en respuesta a hipoxia en particular. Para ello emplean una combinación de abordajes experimentales y computacionales.

### Objetivos estratégicos:

- El objetivo fundamental es profundizar en el conocimiento de la maquinaria molecular de respuesta a la hipoxia. Concretamente pretenden identificar, mediante la combinación de técnicas de Bioinformática y Biología Molecular, el complemento de genes inducidos por hipoxia a través de HIF y caracterizar su función en la respuesta a la hipoxia. Además de proporcionar una visión global de la respuesta a la hipoxia, esta línea de investigación puede permitir la identificación de genes que son marcadores útiles para el diagnóstico o seguimiento de patologías que cursan con desarrollo de hipoxia tisular, tales como neoplasias y enfermedades respiratorias y cardiovasculares

### Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:

- Identificación de genes regulados por hipoxia y caracterización funcional de su papel en la adaptación a la hipoxia en situaciones fisiológicas y patológicas.

- Caracterización de las diferencias interindividuales en la respuesta génica a la hipoxia. Papel de variantes génicas en la respuesta a hipoxia y su contribución a la progresión de patologías que cursan con hipoxia.
- Estudio de los mecanismos moleculares de regulación de la expresión génica en respuesta a hipoxia.

**Relación y colaboración con otros grupos de investigación:**

En cuanto a las colaboraciones intramurales con el Dr. Francisco García del Rio

Colaboraciones extramurales:

- Julian Aragonés. Departamento de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Hospital Universitario Santa Cristina. Calle del Maestro Amadeo Vives, 2, 28009 Madrid.
- Julio Ancochea Bermúdez. Servicio Neumología. Hospital de la Princesa. Diego de León, 62. 28029 Madrid.
- Dr. Olga Volpert. Urology Department, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL 60611, USA.
- Dr. Wyeth W. Wasserman. Centre for Molecular Medicine and Therapeutics. University of British Columbia. 950 West 28th Avenue. Vancouver, BC. V5Z 4H4 Canada.
- Dr. Adrian L. Harris. Molecular Oncology Laboratories, Weatherall Institute of Molecular Medicine, University of Oxford, John Radcliffe Hospital, Oxford OX3 9DS, UK.
- Dr. David R. Mole. Nuffield Department of Medicine, University of Oxford. Henry Wellcome Building for Molecular Physiology, Old Road Campus, Headington, Oxford OX3 7BN.
- Dr. Lasse Jensen. Department of Medicine and Health Sciences, Linköping University, 581 85 Linköping, Sweden.

**Previsión de recursos y actividad para los próximos años**

***Necesidades más inmediatas***

Financiación, en particular para contratación de personal.

***Líneas de investigación a desarrollar***

Continuación de las indicadas y además, extensión de los estudios de variantes en sitios de respuesta a hipoxia a enfermedad de von Hippel-Lindau.

***Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación***

Se mantendrán las colaboraciones que el grupo de investigación viene desarrollando durante los últimos años.

***Plan de impacto***

Las publicaciones futuras, probablemente estén en línea con el historial del grupo en cuanto a número e índices de calidad. Sin embargo, se estén introduciendo reformas en la estructura y composición del equipo con el objetivo de aumentar el impacto de nuestra investigación.

En relación a la financiación, han solicitado un proyecto en la última convocatoria del Programa Estatal de I+D+i Orientada a los Retos de la Sociedad (Salud). También tienen previsto solicitar financiación europea (Programa ITN) y regional (Redes de la CAM, si se convocan).

## 4.25 Nefrología

### Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** Dr. Rafael Selgas Gutiérrez
- **E-mail:** rafael.selgas@salud.madrid.org

Perfil profesional	Nº personas
Investigador Postdoctoral	11
Investigador Colaborador	1
Investigador Predoctoral	2
Técnico de laboratorio	2
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo: 16</b>	

### Origen del grupo de investigación:

El Servicio de Nefrología (Unidad de Investigación del Servicio de Nefrología (UISNHULP) surge del propio servicio clínico.

El Grupo de Estudios Peritoneales de Madrid (GEPM) de REDinREN-RETICS surge en 1999 con una confluencia inicial de investigadores de HULP y HLPR (Hospital La Princesa) que posteriormente se transforma en grupo de RETICS, añadiéndose más tarde un grupo de CSIC escindido de HLPR.

### Objetivos estratégicos:

- Proyectar la asistencia clínica en el ámbito de algunas partes del Nefrología hacia el conocimiento, su desarrollo y su reversión a la clínica.
- Facilitar el paso a estado de investigador post-doctoral para la totalidad del grupo (casi conseguido) y continuar la expansión en ese sentido con los todos MIR que pasan por nuestro servicio de Nefrología y lo deseen

### Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:

- Establecimiento de la normalidad funcional peritoneal en el ser humano. Implicaciones sobre supervivencia del paciente y de la técnica a largo plazo. Nuevos líquidos de diálisis.
- Nefropatías glomerulares. Nuevos marcadores diagnósticos y estrategias.
- Morbimortalidad y progresión de la Nefropatía Diabética y otras nefropatías de proyección glomerular.
- Investigación organizacional para el establecimiento de la interrelación Atención Primaria-Especializada en Nefrología.

- Efectos de la transición epitelio-mesenquimal de la célula mesotelial peritoneal en la anatomía y función peritoneales a medio-largo plazo. Efectos de la nueva composición de líquidos de diálisis sobre los fenómenos de transición epitelio-mesenquimal de la célula mesotelial. La transición epitelio-mesenquimal de la célula mesotelial peritoneal y su regulación. Inhibidores de la cox-2, rapamicina, tamoxifeno.
- La biología celular peritoneal. Poblaciones propias y ajenas (mastocitos, macrófagos clásica y alternativamente activados). La Biopsia peritoneal para la evaluación completa de la membrana peritoneal.
- Riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad renal avanzada. Aspectos endocrinológicos. El adipocito abdominal.
- Ecografía de contraste en el análisis de la microvascularización renal en Trasplante renal.
- Diagnostico individualizado del CMV en el trasplante renal.
- Poliquistosis Renal del adulto. Estudios en Familias y propuestas de tratamiento.
- El Virus de la Hepatitis C oculto y nefropatías. Patogénesis e incidencia en la evolución.

***Relación y colaboración con otros grupos de investigación:***

- Colaboración el CSIC y HLPR a través del Grupo de Estudios Peritoneales de Madrid (GEPM) de REDinREN-RETICS con una confluencia inicial de investigadores de HULP y HLPR actualmente transformado en grupo de RETICS, añadiéndose más tarde un grupo de CSIC escindido de HLPR.
- Asociación con dos grupos de REDinREN, uno de Fundación Jiménez Díaz (Dr. Alberto Ortiz) y otro de la UAM (Dra. Marta Ruiz Ortega)

**Previsión de recursos y actividad para los próximos años**

***Necesidades más inmediatas***

Entroncar con el ámbito europeo (H2020) para recuperar la capacidad investigadora máxima, actualmente muy limitada por la falta de fondos.

***Líneas de investigación a desarrollar***

- Seguimiento de la función peritoneal en el ser humano. Implicaciones sobre supervivencia del paciente y de la técnica a largo plazo. Efectos de la nueva composición de líquidos de diálisis sobre la célula mesotelial y su regulación. La Biopsia peritoneal para la evaluación completa de la membrana.
- Nefropatías glomerulares. El Virus de la Hepatitis C oculto y nefropatías. Patogénesis e incidencia en la evolución.
- Investigación Organizacional para el establecimiento de la interrelación Atención Primaria-Especializada en Nefrología.
- Riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad renal avanzada. Aspectos endocrinológicos. FGF 21. El adipocito abdominal.



- Diagnostico individualizado del CMV en el trasplante renal.
- Poliquistosis Renal del adulto. Nuevas propuestas de tratamiento.

***Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación***

- Asociaciones europeas en marcha para dos proyectos H2020.

***Plan de impacto***

- Lograr IP-FIS para al menos tres investigadores post-doctorales más del grupo (MAB, CJ y GdP).
- Conseguir mantener la tasa de publicaciones y su alcance.
- Lograr al menos una patente más en los próximos tres años.

## 4.26 Neonatología

### Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** Dr. Felix Omeñaca Terés
- **E-mail:** felix.omenaca@salud.madrid.org

Perfil profesional	Nº personas
Investigador Postdoctoral	8
Investigador Colaborador	1
Investigador Predoctoral	8
Técnico de laboratorio	-
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo: 17</b>	

### Origen del grupo de investigación:

El grupo surgió a raíz de las líneas de investigación clínica (casi exclusivamente) desde hace muchos años que pretende dar respuesta a aspectos médicos y problemas frecuentes en esta etapa de la vida del individuo. La línea más destacada y productiva es la de neurología neonatal, en concreto, neuroimagen, hemodinámica-transporte de oxígeno y neuromonitorización. Actualmente está cobrando una importancia creciente la nutrición neonatal, en particular del pretérmino.

El grupo ha contribuido en numerosos ensayos clínicos sobre vacunación en niños prematuros y también más recientemente en el uso de terapia antibiótica. La función tiroidea del inmaduro y de paciente con cardiopatías congénitas es otra de las áreas activas. Hay contribuciones aisladas, además, con tópicos más centrados en el manejo respiratorio y en Medicina Fetal, sin ser éstas todavía líneas consolidadas.

### Objetivos estratégicos:

1. Neuroprotección del recién nacido prematuro y a término
  - Estudios epidemiológicos.
  - Mecanismos fisiopatológicos de lesión estructural: neuroimagen, aspectos hemodinámicos y transporte de oxígeno; biomarcadores.
  - Farmacología clínica: eficacia y seguridad (ECR); farmacocinética.
2. Impacto de la infección congénita o adquirida en el recién nacido
  - Farmacología clínica: eficacia y seguridad (ECR); farmacocinética.
  - Prevención: Inmunizaciones (ECR): inmunogenicidad y seguridad.

- Estudios epidemiológicos: infección por CMV.

### 3. Nutrición

- Estrategias de mejora nutricional e impacto en el crecimiento y neurodesarrollo.

### 4. Factores epigenéticos y ambientales

- Impacto de las técnicas de reproducción asistida en el recién nacido.
- Impacto del trasplante materno en el recién nacido.
- Enfermedades autoinmunes maternas y salud del recién nacido y del niño hasta los 2 años de vida.

### 5. Morbilidad neonatal y neurodesarrollo a medio y largo plazo.

### 6. Plataforma de desarrollo de tecnología para la adquisición de señales biológicas y su análisis espectral.

## ***Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:***

### **1. Infectología**

- Leche materna en niños prematuros: infección por citomegalovirus.
- Eficacia, seguridad y farmacocinética de algunos antibióticos en la infección neonatal
- Inmunogenicidad y seguridad en las inmunizaciones del recién nacido y lactante

### **2. Nutrición**

- Mejorar el neurodesarrollo de los niños prematuros modificando la dieta de las madres lactantes
- Conocer el efecto del estado nutricional al alta sobre la composición corporal y la intolerancia a la glucosa, así como sobre el neurodesarrollo.
- Conocer que probiótico permite una mejor colonización del tracto gastrointestinal y un mejor desarrollo intestinal, así como un mejor crecimiento y neurodesarrollo.
- Conocer el efecto de una dieta hiperprotéica sobre la síntesis proteica global y la síntesis de determinadas proteínas como la albúmina en el paciente crítico.
- Composición leche materna. Leche materna en niños muy prematuros: importancia de la composición en oligosacáridos, citoquinas y microbiota.

### **3. Neuroimagen-Hemodinámica Cerebral, Macro-Microcirculación y Transporte de Oxígeno**

- Estudio de la oxigenación cerebral en el prematuro extremo mediante espectroscopia cercana al infrarrojo para disminuir el riesgo de hipoxia e hiperoxia (ECR)
- Biomarcadores del fracaso circulatorio del recién nacido. Este estudio tiene como objetivos la definición del shock en el periodo neonatal y el estudio de la Dobutamina (eficacia, seguridad, PK y PD).
- Autorregulación de la perfusión cerebral en el recién nacido asfíctico y en el recién nacido pretermino: estudios mecanicistas sobre los determinantes del daño estructural del SNC. Potenciales mecanismos de neuroprotección
- Circulación transicional y persistencia del conducto arterioso. Estudios fisiopatológicos (repercusión cerebral y sistémica) y de intervención (ECR).

### **4. Plataforma tecnológica. Neuromonitorización**

- Obtención, registro, y sincronización de dispositivos, visualización en tiempo real de las variables de interés.
- Desarrollo de herramientas de cálculo: algoritmos y funciones matemáticas para el cálculo de variables.
- Desarrollar y validar nuevos algoritmos y funciones matemáticas para la obtención de información adicional a la ya existentes. El objetivo es clasificar mejor a los pacientes de riesgo y mejorar la capacidad predictiva, así como ayudar en la toma de decisiones terapéuticas. Se han publicado nuevos métodos de análisis de la autorregulación de la perfusión cerebral basados en el dominio de tiempo y frecuencia.

#### ***Relación y colaboración con otros grupos de investigación:***

- Una parte importante de los investigadores a través de la Fundación de Investigación Biomédica del HULP están integrados en la Red de Salud Materno-Infantil y del Desarrollo (Retic SAMID) financiada por el Instituto de Salud Carlos III. Esta red aglutina a grupos Obstétricos y Neonatales de una amplia representación del territorio nacional.
- Convenio de colaboración entre el Departamento de Bioingeniería y Biomédica de la Facultad de Telecomunicaciones de la Universidad Politécnica de Madrid (Prof. Enrique Gómez y Prof. Javier Serrano) (Retic SAMID).
- Plataforma europea (Neocirculation) financiada por el 7º Programa Marco (FP7-HEALTH-2010-single-stageHealth).
- Plataforma europea (SafeBoosC) financiada por el Instituto Danés de Desarrollo Tecnológico.
- Plataforma europea (NEOMERO) financiada por el 7º Programa Marco(HEALTH-2009-4.2-1).

## **Previsión de recursos y actividad para los próximos años**

### ***Necesidades más inmediatas***

A pesar de que actualmente cuentan con financiación aproximadamente para el 80% de los proyectos (financiación nacional a través del FIS y europea y FarmalIndustria) requieren de financiación sostenible para las diferentes líneas abiertas.

### ***Líneas de investigación a desarrollar***

- Continuación y consolidación de las líneas existentes.
- Desarrollo de método no invasivo para el diagnóstico de meningitis en el neonato y lactante mediante ultrasonografía de alta frecuencia.
- Neurodesarrollo. Estado de salud y escolarización en la segunda década de la vida en niños de muy bajo peso. Marcadores de riesgo peri-neonatales.

### ***Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación***

- SafeBoosC: Estudio confirmatorio (aplicación al Horizonte 2020).
- Nuevos proyectos multicéntricos generados en la Retic SAMID.
- Desarrollo de los diferentes ensayos clínicos planeados en la plataforma NEOCIRCULATION.
- Colaboración con el Massachusetts Institute of Technology (MIT).

### ***Plan de impacto***

Algunos proyectos finalizados han sido publicados en Pediatrics, Journal of Pediatrics, Pediatric Research, Pediatric Infectious Diseases, American Journal of Medical Genetic, Neonatology o British Medical Journal. El grupo espera que los proyectos en curso sean publicados en revistas de máximo factor de impacto para la especialidad.

## 4.27 Envejecimiento y fragilidad en el anciano

### Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** Dr. Ángel Otero Puime
- **E-mail:** angel.otero@uam.es

Perfil profesional	Nº personas
Investigador Postdoctoral	12
Investigador Colaborador	2
Investigador Predoctoral	-
Técnico de laboratorio	-
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo: 14</b>	

### Origen del grupo de investigación:

El grupo surgió del intento de unir distintos niveles profesionales e institucionales, que trabajaban en la misma línea de investigación y ámbito de trabajo, Atención Primaria y Geriátrica en el Área de influencia del HULP, coincidiendo con la incorporación del núcleo inicial del grupo a RETICEF en 2008 (cohorte Envejecer en Leganés y cohorte Peñagrande), el nacimiento de IdiPAZ y la aceptación como grupo emergente en 2010 y finalmente en 2014 la incorporación del grupo de Atención Primaria que trabaja en Diabetes (Corte MADiabetes), confirmó la estructura actual del grupo.

### Objetivos estratégicos:

- Impulsar y mejorar la calidad de la investigación en el ámbito de la atención primaria y geriatría en el área de influencia de IdiPAZ.
- Avanzar en el estudio epidemiológico de la fragilidad en el anciano.
- Consolidar estudios clínicos relacionados con la fractura de cadera y enfermedades crónicas en los ancianos (especialmente diabetes).

### Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:

#### I. Síndrome de fragilidad en el anciano.

Estudio en la cohorte de base poblacional de personas mayores del Estudio Peñagrande, con un doble enfoque: epidemiológico, analizando variables sociodemográficas y clínicas asociadas y enfoque centrado en las posibilidades de prevención a partir de impulsar medidas de detección precoz de este

grupo de pacientes en Atención Primaria y poner en marcha medidas de promoción de la salud, centrados en la promoción del ejercicio físico.

## **2.- Fracturas de Cadera en el anciano frágil.**

Seguimiento de la cohorte de ancianos con fractura de cadera ingresados en el Hospital La Paz en 2013/14. Persigue identificar variables asociadas a la respuesta clínica, especialmente la evaluación de un programa específico de intervención en estos pacientes (estudio FONDA)...

## **3.- La atención a los enfermos diabéticos.**

Consolidación de una cohorte de enfermos diabéticos atendidos en el ámbito de Atención Primaria de la CAA de Madrid (cohorte MADiabetes, formada por más de 3.500 diabéticos) en la que se realizan diferentes estudios relacionados con factores clínicos, psicosociales y de evolución en los pacientes diabéticos).

### ***Relación y colaboración con otros grupos de investigación:***

**Colaboraciones intramurales:** en la propia estructura y origen del grupo es consustancial la relación y colaboración entre el ámbito de Atención Primaria y el Servicio de Geriátría.

**Colaboraciones extramurales:** Investigadores del grupo forman parte de la RETICEF (red temática Investigación en Envejecimiento y Fragilidad), de REDISECC (red temática Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas).

A nivel internacional e investigadores del grupo han estado integrados en el proyecto EPOSA (European Project on Osteoarthritis), proyecto en marcha hasta este año 2014.

## **Previsión de recursos y actividad para los próximos años**

### ***Necesidades más inmediatas***

Personal de Apoyo. Investigadores a tiempo completo con contratos estables. Así como, recursos económicos para la recogida de datos y seguimiento de las cohorte poblaciones o de pacientes ligadas a este grupo de Investigación

### ***Líneas de investigación a desarrollar***

- Profundizar en la el estudio sobre Fractura de Cadera en el anciano (estudio FONDA).
- Factores Psicosociales y de salud mental en el diabético (cohorte MADiabetes).
- Evaluación de la intervención desde Atención Primaria sobre pacientes frágiles en la población de mayores de 75 años (cohorte Peñagrande).

***Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación***

- Continuar con la participación en las redes Nacionales de Investigación sobre Fragilidad (RETICEF) y Enfermedades Crónicas (REDISECC)
- Profundizar y continuar la relación los grupos europeos como EPOSA, en el marco de la convocatoria en marcha Horizonte 2020

***Plan de impacto***

- A corto medio plazo (2014-16): 10 publicaciones anuales, con la intención de que la mayoría lo sean en revistas Q1 o Q2
- Financiación a nivel nacional: Continuar con el apoyo que se recibe en IdiPAZ para el grupo desde las redes RETICEF y REDISECC.
- Preparar la presentación a Proyectos Individuales FIS (PI) de la próxima convocatoria 2015 de dos proyectos relacionados uno con diabetes y otro con fragilidad.
- Colaborar en Ensayos Clínicos no Comerciales en relación a Diabetes.
- Converger con otros grupos europeos en la presentación de un proyecto a Horizonte 2020 en el área de Envejecimiento y Fragilidad.



## 4.28 Hepatología Molecular

### Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** Dr. Luis Álvarez García
- **E-mail:** luis.alvarez@salud.madrid.org

Perfil profesional	Nº personas
Investigador Postdoctoral	1
Investigador Colaborador	9
Investigador Predoctoral	1
Técnico de laboratorio	1
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo: 12</b>	

### Origen del grupo de investigación:

El grupo se originó a raíz de acuerdos entre investigadores básicos y clínicos para formar un grupo dedicado al estudio de las bases moleculares de enfermedades hepáticas infantiles, ante la ausencia de referentes en España esta línea de investigación.

### Objetivos estratégicos:

- Elucidación de las bases moleculares que subyacen en enfermedades hepáticas infantiles que revisten extrema gravedad y cuya única opción terapéutica es el trasplante hepático.
- Identificación de compuestos de uso clínico que puedan representar una alternativa farmacológica que evite la realización del trasplante hepático en enfermedades de carácter hereditario.
- Estudio de procesos implicados en la fisiopatología hepática.

### Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:

- Bases moleculares de síndromes colestáticos infantiles.
- Implicación del factor de transcripción FXR en síndromes colestáticos infantiles.
- Desarrollo de un protocolo clínico de trasplante de hepatocitos en niños con fallo hepático agudo grave.
- Análisis del patrón diferencial de expresión génica en la atresia biliar extrahepática.
- Patogénesis de la Colestasis Intrahepática Familiar Progresiva tipo 3: localización subcelular y análisis funcional de mutantes de la proteína MDR3.

- Tratamiento farmacológico para mutaciones específicas del gen ABCB4 e identificación de otros genes causantes de Colestasis Intrahepática Familiar Progresiva tipo 3.

***Relación y colaboración con otros grupos de investigación:***

En el estudio de diversos aspectos de la fisiopatología hepática:

- Grupos de la Dra. M<sup>a</sup> Luz Martínez Chantar y José María Mato, CICBIOGUNE, Bilbao.
- Grupo del Dr. José Juan García Marín, Departamento de Fisiología y Farmacología de la Universidad de Salamanca.

En el estudio de las bases moleculares de enfermedades hepática infantiles:

- Dra. Kathleen Schwartz, Johns Hopkins Children's Center, Baltimore, USA
- Dr. Peter F. Whittington, Children's Memorial Hospital, Chicago, USA
- Dr. Valerio Nobili, Hospital Infantil Bambino Gesù, Roma, Italia.
- Dra. Cristina Galoppo, Hospital Infantil Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina
- Dr. Daniel D'Agostino, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina
- Dra. Carola López, Centro Hospitalario Pereira Rossell, Montevideo, Uruguay
- Dra. Bessie Hunter, Hospital San Borja Arriarán, Santiago, Chile.

**Previsión de recursos y actividad para los próximos años**

***Necesidades más inmediatas***

Fundamentalmente tienen la necesidad de incorporar personal investigador, tanto becarios predoctorales, como investigadores postdoctorales.

***Líneas de investigación a desarrollar***

- Identificación de nuevos genes implicados en enfermedades hepáticas hereditarias de aparición en la edad infantil.
- Identificación de compuestos capaces de rescatar el efecto de mutaciones asociadas al desarrollo de enfermedades colestáticas cuyo único tratamiento es el trasplante hepático.

***Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación***

Se mantendrán las colaboraciones que el grupo de investigación viene desarrollando durante los últimos años.

***Plan de impacto***

- Los estudios que contienen una correlación de mecanismos moleculares de una patología con los datos clínicos de los pacientes afectados son, generalmente, bien recibidos en revistas especializadas. Si se confirman las hipótesis planteadas, es previsible que los datos resultantes puedan ser considerados en revistas con alto índice de impacto dentro del área, como Hepatology, Gastroenterology o Gut.
- Hasta la fecha han dispuesto de financiación continuada por parte de agencias públicas. Respecto a organismos privados, la Fundación ACS se ha comprometido a mantener la ayuda que, desde hace tres años, viene concediendo a la línea de investigación.

## 4.44 Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades alérgicas

### Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** Dr. Santiago Quirce Gancedo
- **E-mail:** santiago.quirce@salud.madrid.org

Perfil profesional	Nº personas
Investigador Postdoctoral	9
Investigador Colaborador	8
Investigador Predoctoral	-
Técnico de laboratorio	-
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo: 17</b>	

### Origen del grupo de investigación:

Surgió como un grupo emergente al constituirse IdiPAZ y en 2010 se constituyó como grupo consolidado. En la actualidad está entre los 5 grupos con mayor producción científica y factor de impacto de IdiPAZ.

### Objetivos estratégicos:

Los objetivos estratégicos de investigación del grupo son:

- Desarrollo de nuevas técnicas para mejorar el diagnóstico de la alergia a alimentos mediante determinación del perfil de sensibilizaciones moleculares.
- Tratamiento de la alergia alimentaria con protocolos de desensibilización oral.
- Estudio de la hiperreactividad y la inflamación bronquial en el asma, así como el papel de la exposición alérgica y las comorbilidades en esta enfermedad.
- Estudio de la patogenia y el tratamiento de enfermedades eosinofílicas de las vías respiratorias (bronquitis eosinofílica) y el tracto digestivo (esofagitis eosinofílica).
- Caracterización de los diferentes tipos de angioedema causado por bradicinina (hereditario y adquirido) y mejoras en su diagnóstico y tratamiento
- Investigación sobre la epidemiología y el mecanismo de las reacciones adversas graves causadas por reacciones de hipersensibilidad a fármacos.

### Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:

- Alergia a alimentos (leche, huevo, frutas, frutos secos, cereales, marisco): diagnóstico molecular (por componentes alérgicos) y tratamiento mediante desensibilización oral.
- Angioedema y déficit de CI Inhibidor.

- Estudio de la hiperreactividad bronquial a agentes directos (metacolina) e indirectos (adenosina, manitol) y su relación con la inflamación bronquial (óxido nítrico exhalado y esputo inducido).
- Enfermedades eosinofílicas de las vías respiratorias (bronquitis eosinofílica) y aparato digestivo (esofagitis eosinofílica).
- Asma grave y de control difícil. Fenotipado de pacientes asmáticos.
- Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA): marcadores inflamatorios y protocolo de desensibilización.
- Asma ocupacional. Caracterización de alérgenos implicados en el panadero.
- Reacciones adversas de base inmunológica a fármacos: estudio de los mecanismos celulares y moleculares implicados.

**Relación y colaboración con otros grupos de investigación:**

Colaboración y publicaciones conjuntas con los siguientes Servicios de HULP: Neumología, Dermatología, ORL, Radiología, Nefrología y Digestivo.

Colaboración extramural:

- Servicios de Inmunología y Alergología de la Fundación Jiménez Díaz, Madrid
- Departamento de Bioquímica, E.T.S. Ingenieros Agrónomos, Madrid
- Con grupos extranjeros: Ver la siguiente tabla.

Institution	Country
Department of Dermatology, Drug Hypersensitivity clinical and research center, Chang Gung Memorial Hospital, Keelung Linko, Chang Gung University College of Medicine , Taoyuan	Taiwan
Documentation center of severe skin reactions (dZh), Department of Dermatology, Universitäts-Hautklinik, Freiburg	Germany
RegiSCAR	International registry for severe cutaneous reactions
Institute for Prevention and Occupational Medicine, German Social Accident Insurance Ruhr-University Bochum, Bochum	Germany
Allergy and Immunology Unit, Fondazione 'Salvatore Maugeri', Institute of Research and Care, Scientific Institute of Pavia, Pavia	Italy
Dept. of Pathophysiology and Allergy Research Center for Pathophysiology, Infectology and Immunology. Medical University of Vienna	Austria

Dipartimento di Scienze Cliniche Luigi Sacco, Milan	Italy
Department of Immunology, St James's University Hospital, Leeds	United Kingdom
Department of Dermatology and Allergy Centre, Odense University Hospital, Denmark.	Denmark
Department of Pediatrics, Pediatric Hematology, Oncology, Hemostaseology and Cardiology, University Hospital, Johann Wolfgang Goethe University, Frankfurt	Germany
Faculty of Medicine, 3rd Department of Internal Medicine, Semmelweis University, Budapest, Hungary	Hungary
Gynaecology and Obstetrics II, Azienda Ospedaliera San Giovanni-Addolorata, Rome	Italy
Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Goteborg, Sweden	Sweden
Department of Immunology, Barts and the London NHS Trust, London	United Kingdom
Duke University Medical Center, Durham, North Carolina	USA
University Paris Descartes, APHP, Unité de Gynécologie Endocrinienne, Paris	France
Department of Anesthesiology, Norland Hospital, Bodø	Norway
Department of Medicine and Pediatrics, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada	Canada
Jagiellonian University Hospital, Krakow	Poland

Faculdade de Medicina da Universidade de Saõ Paulo, Department of Dermatology, Saõ Paulo/SP	Brazil
Department of Allergology – Immunology, Mures County Hospital, University of Medicine and Pharmacy, Tîrgu-Mures	Romania
Servicio de Alergia e Inmunología, Hospital Británico de Buenos Aires, 2Unidad de Alergia, Asma e Inmunología Clínica	Argentina
Sheba Medical Center, Tel Aviv University, Tel Aviv	Israel
Rheumatology, Allergology and Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, University of Rome Tor Vergata, Rome.	Italy
Department of Dermatology, University Hospital of the Johannes Gutenberg-University of Mainz, Mainz, Germany	Germany
Department of Dermatology and Venerology, Medical University of Graz, Graz	Austria
Department of Internal Medicine, Grenoble University Hospital, Grenoble	France
Université Joseph Fourier Grenoble, GREPI/AGIM CNRS FRE 3405, Centre d'Exploration de l'Angioedème. CHU de Grenoble, Grenoble	France
University of Saõ Jose´ do Rio Preto, Faculty of Medicine VII Faculty of Medicine ABC, Santo Andre´ /SP, Brazil.	Brazil
Federal University of Rio de Janeiro, Service of Immunology, Rio de Janeiro/RJ	Brazil
Federal University of Bahia, Department of Clinical Immunology, Salvador/BA	Brazil
Faculdade de Medicina da Universidade de Saõ Paulo, Department of Pathology, Saõ Paulo/SP	Brazil

Departments of Medicine and Pediatrics, Penn State University, Hershey, PA	USA
Institute for Asthma and Allergy, Wheaton, MD, USA;	USA
University of California, San Diego, CA, USA	USA
Department of Dermatology and Allergy, Allergie-Centrum-Charité, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin	Germany
EA3999 'Allergic Disease: Diagnosis and Therapeutic', University of Lorraine, Faculty of Medicine, Vandoeuvre-les-Nancy	France

### Previsión de recursos y actividad para los próximos años

#### ***Necesidades más inmediatas***

- Integración en el nuevo edificio de Investigación, adjudicación de espacios y puestos de laboratorio para los investigadores a tiempo completo y el personal investigador en formación.
- Incorporación plena del personal investigador y facultativos especialistas del Hospital Carlos III adscritos a nuestro grupo en las estructuras de IdiPAZ.
- Disponibilidad de un área de investigación clínica en la segunda fase del edificio de investigación, que permita el acceso y la realización de estudios al personal facultativo investigador colaborador (que representa la mayoría del grupo).
- Necesidad de un laboratorio propio para técnicas de inmunología en el hospital, ya que el que tenían hasta ahora ha pasado a ser gestionado por Inmunología, cuyo personal no está integrado en el grupo.
- Acceso al equipamiento, aparataje y a todos los recursos de investigación.

#### ***Líneas de investigación a desarrollar***

- Refinamiento del diagnóstico molecular de la alergia y desarrollo y validación de nuevas técnicas in vitro.
- Identificación de nuevos biomarcadores de las enfermedades alérgicas y sus diversos fenotipos.
- Nuevas posibilidades de tratamiento inmunomodulador en patología alérgica.



- Seguimiento de cohortes de niños nacidos en Hospital La Paz e identificación de factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades alérgicas.

#### ***Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación***

Han establecido contactos para estudios sobre alergia alimentaria y asma ocupacional con los siguientes centros:

- Centro de Biotecnología y Genómica de Plantas (CBGP), Universidad Politécnica de Madrid, Campus Montegancedo, UPM
- Institute for Prevention and Occupational Medicine, German Social Accident Insurance, Ruhr University Bochum (IPA), Bochum, Germany
- Department of Occupational and Environmental Medicine Imperial College, London
- Institut fuer Pathophysiologie und Allergieforschung, Vienna, Austria
- Christian Doppler Laboratory for Allergy Research, Division of Immunopathology, Department of Pathophysiology and Allergy Research, Center for Pathophysiology, Infectiology and Immunology, Medical University of Vienna, Vienna.

#### ***Plan de impacto***

- Continuar publicando artículos originales del grupo y colaboraciones, así como revisiones, en revistas de factor de impacto alto y medio. Las expectativas del Grupo 44 son que pueda aportar entre un 5-7% del FI global de IdiPAZ (entre 150 – 175 puntos)
- Conseguir más recursos de fuentes competitivas externas, además de lo ya conseguido en la actualidad con los ingresos económicos del MINECO, del ISCIII y del VII Programa Marco UE, así como de otras fuentes privadas.
- La incorporación de dos investigadores en inmunoalergia del Hospital Carlos III al grupo le permitirá aumentar los recursos actuales y aumentar las previsiones de obtención nuevas vías de financiación.
- Aumentar la capacidad formativa del grupo, con la lectura de algunas de las tesis doctorales que ya están en una fase avanzada de realización.

## 4.47 Oftalmología

### Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** Dr. Félix Armadá Maresca
- **E-mail:** felixarmada@me.com

Perfil profesional	N° personas
Investigador Postdoctoral	4
Investigador Colaborador	5
Investigador Predoctoral	-
Técnico de laboratorio	-
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo:</b>	<b>9</b>

### Origen del grupo de investigación:

Surgió por el deseo de promover la investigación en el Servicio de Oftalmología mediante el trabajo en equipo.

### Objetivos estratégicos:

El Servicio de Oftalmología del Hospital La Paz ha desarrollado en los últimos años tres líneas principales de investigación, que abarcan las principales estructuras del globo ocular (la superficie ocular, el nervio óptico y la retina):

- Inflamación de la superficie ocular.
- Terapéutica intravítrea.
- Neuropatías ópticas

El objetivo común es aportar evidencia científica sobre la utilidad de distintos abordajes terapéuticos que mejoren la función visual de los pacientes.

Estas modalidades terapéuticas incluyen métodos quirúrgicos, inyecciones intravítreas, terapias biológicas y con células madre y tratamientos tópicos y administrados por vía oral.

### Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:

- Indicaciones clínicas de fármacos intravítreos en maculopatías.
- Reparación de la superficie ocular con células madre.

***Relación y colaboración con otros grupos de investigación:***

- Múltiples ensayos clínicos internacionales
- Red de expertos de la Sociedad Española de Retina y Vítreos
- Servicio de Microbiología del HULP

**Previsión de recursos y actividad para los próximos años**

***Necesidades más inmediatas***

- Liberación parcial de investigadores
- Optometrista
- Ayudas financieras

***Líneas de investigación a desarrollar***

- Terapia regeneradora de la superficie ocular con células madres procedentes del umbilical.
- Implantes subretinianos en pacientes amaróticos por distrofias retinianas.
- Evaluación de la cirugía en los tumores del cuerpo ciliar.
- Terapias intravítreas de larga duración en patología vascular e inflamatoria.
- Cirugía vitreoretiniana en los niños con retinosquiasis congénita.
- Papel de la tomografía de coherencia óptica en los pacientes con Esclerosis Múltiple.
- Cirugía mínimamente invasiva para el glaucoma.

***Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación***

No se prevé colaboración futura.

***Plan de impacto***

- Coordinar la actividad investigadora del Servicio de Oftalmología para aprovechar al máximo los recursos.
- Contar con al menos una persona encargada de la recogida de datos y la coordinación de los estudios.
- Ampliar la actividad investigadora a los campos de las ciencias básicas.
- Fomentar el nivel de especialización y motivar a los miembros del grupo para la difusión de su experiencia.
- Lograr una reducción de jornada para al menos de unos de los miembros para que dedique más tiempo a la investigación.
- Incrementar el interés y la formación de los residentes para capacitarlos en la investigación.

## 4.48 Ginecología y obstetricia

### Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** Dr. Ignacio Zapardiel Gutiérrez
- **E-mail:** ignaciozapardiel@hotmail.com

Perfil profesional	Nº personas
Investigador Postdoctoral	12
Investigador Colaborador	7
Investigador Predoctoral	-
Técnico de laboratorio	-
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo: 19</b>	

### Origen del grupo de investigación:

El grupo se originó a raíz de la llegada del director actual del grupo, quien aportó la idea de formar una estructura estable de investigación que se ha intentado afianzar en los últimos dos años.

### Objetivos estratégicos:

El grupo se centra en varios aspectos relacionados con la investigación clínica y experimental en el tracto genital femenino, así como en el embarazo y el parto. Actualmente, apuntan por una de una división estratégica en un grupo de Ginecología, que es el actual, y la disgregación de un grupo de Obstetricia liderado por el Prof. Bartha.

### Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:

- Evaluación y tratamiento de las enfermedades oncológicas en ginecología.
- El VPH y lesiones preinvasivas-invasivas en el cuello uterino.
- Los marcadores tumorales en la endometriosis.
- Cirugía reconstructiva del suelo pélvico.
- Trastornos moleculares en la preeclampsia y en otras enfermedades obstétricas.
- El síndrome de ovario poliquístico, diagnóstico y tratamiento.
- Evaluación de nuevas tecnologías en cirugía ginecológica.

***Relación y colaboración con otros grupos de investigación:***

- A futuro pretenden cambiar el panorama de las colaboraciones con grupos del IdiPAZ, ya que actualmente no se mantiene ninguna a causa de las líneas específicas a las que están dirigidos.
- Proyectan colaboración con grupos externos. Se han mantenido un par de proyectos internacionales en los que el equipo ha colaborado, dando como resultado una colaboración de más de 70 grupos de investigación internacionales.

**Previsión de recursos y actividad para los próximos años**

***Necesidades más inmediatas***

Para proseguir en el desarrollo del grupo pretender implementar algo de investigación básica aunque hasta la fecha no ha sido posible por falta de provisión de fondos y por el rechazo de los proyectos FIS solicitados anualmente.

***Líneas de investigación a desarrollar***

- Estudio molecular de ganglio centinela en cáncer de cérvix y endometrio.
- Estudio de marcadores serológicos en cáncer ginecológico.

***Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación***

El grupo cuenta con una línea de investigación abierta en Cambridge pendiente de la colaboración del grupo de anatomía patológica y cáncer del IdiPAZ. Así como con grupos a nivel Europeo con los que ya han trabajado anteriormente en los estudios VULCAN y SARCUT.

***Plan de impacto***

La idea que continúen al ritmo que le han permitido ir progresado hasta ahora. Con un impacto acumulado anual de 35-40 puntos, que probablemente haya bajado en el presente debido a la división del área específica de Obstetricia en un nuevo grupo. Con respecto a la financiación, apuntan a la obtención de un FIS.

#### 4.49 Urgencias y emergencias. Patologías de grandes sistemas

##### Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** Dr. Manuel Quintana Díaz
- **E-mail:** manuel.quitana@salud.madrid.org

Perfil profesional	Nº personas
Investigador Postdoctoral	2
Investigador Colaborador	12
Investigador Predoctoral	-
Técnico de laboratorio	-
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo: 14</b>	

##### Origen del grupo de investigación:

El grupo nació gracias a la necesidad de organizar la investigación en un Área como la de Urgencias donde no existía, si bien supone la entrada de muchos pacientes en el Sistema Sanitario y donde los estudios observacionales son muy útiles porque suponen estudios de lo que ocurre en la “vida real” al margen de los ensayos clínicos.

##### Objetivos estratégicos:

- Incorporación de personal con experiencia en investigación.
- Aumento de proyectos de investigación (competitivos y no competitivos):
  - Ensayos Clínicos para generación de recursos.
  - Participación en proyectos competitivos.
- Reorganización del grupo, creación de sub-grupos con perfil clínico-investigador:
  - Limitación de la expansión del grupo
  - Integración de las cuatro líneas de investigación

##### Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:

- Tromboembolismo venoso y anticoagulación.
- Optimización del uso de componentes sanguíneos.
- Estratificación del riesgo en urgencias.

***Relación y colaboración con otros grupos de investigación:***

Colaboración los grupos hospitalarios liderados por los Dres Álvarez Sala y José Ramón Arribas. Y con los Grupos de Investigación en Enfermedades Neurovasculares del Valle de Hebrón y con el de Patología Neurocrítica del Hospital Virgen del Rocío.

**Previsión de recursos y actividad para los próximos años**

***Necesidades más inmediatas***

El grupo necesita financiación para poder contratar personal investigador, subcontratar apoyo metodológico y data Management.

Requieren la obtención de una Joan Rodes para la contratación de personal.

***Líneas de investigación a desarrollar***

Además de las anteriores mencionadas, la siguiente: Enfermedades Infecciosas en urgencia.

***Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación***

Mantendrán las colaboraciones que el grupo de investigación viene desarrollando durante los últimos años.

***Plan de impacto***

El grupo pretende seguir optando a proyectos de financiación pública y privada, pero la realidad es este tipo de financiación está dirigido para grupos más potentes y con mejor infraestructura.

## 5. CÁNCER Y GENÉTICA HUMANA MOLECULAR

**Coordinador:** Jaime Feliu

- **Cargo del Coordinador de Área:** Jefe de Servicio de Oncología Molecular
- **E-mail:** jaime.feliu@salud.madrid.org

Grupo	Nombre de grupo	Responsable de grupo
<b>Consolidados</b>		
Cód. 29	Instituto de Genética Médica y Molecular – INGEMM	Dr. Pablo Lapunzina Badía
Cód. 31	Genética molecular de las distroglicanopatías	Dr. Jesús Cruces Pinto
Cód. 32	Oncología Traslacional	Dr. Jaime Feliu Battle
Cód. 33	Terapias Experimentales y Biomarcadores en Cáncer	Dra. Inmaculada Ibáñez de Cáceres
Cód. 34	Investigación en Otoneurocirugía	Dr. Luis Lassaletta Atienza
Cód. 35	Anatomía Patológica. Cáncer de Mama y Ginecológico	Dr. David Hardisson Hernáez
Cód. 36	Mecanismos de progresión tumoral	Dra. Amparo Cano García
Cód. 37	Modelos Animales y Celulares para la Detección y Caracterización de Células Madre Leucémicas	Dra. Carmela Calés Bourguet
Cód. 45	Investigación y Diagnóstico de Enfermedades Metabólicas Hereditarias	Dra. María Belén Pérez González

### Objetivos generales del Área:

- El objetivo de la investigación en esta área es profundizar en el conocimiento de todos los aspectos relacionados con la enfermedad neoplásica, lo que incluye la biología del tumor, identificación de dianas terapéuticas, desarrollo de nuevos tratamientos, analizar la eficacia de los tratamientos disponibles, identificación de biomarcadores y realizar estudios dirigidos a la prevención y diagnóstico precoz.
- En relación con el apartado de la genética humana y molecular, el objetivo es identificar las alteraciones genéticas relacionadas con las enfermedades humanas para poder realizar un diagnóstico precoz y prevenir el desarrollo de patologías.

### Líneas de investigación y grupos implicados en cada una de ellas:

#### Genética:

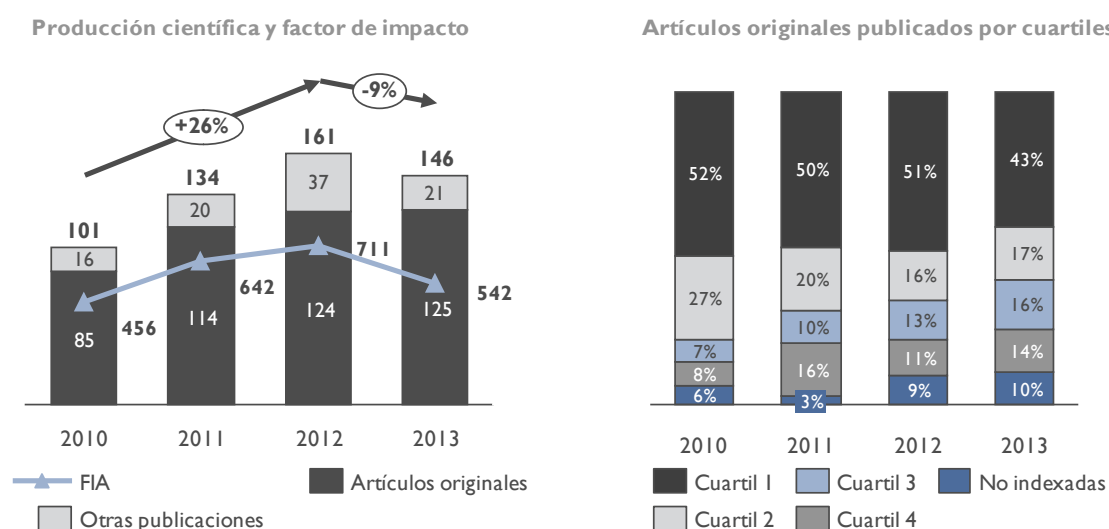
- INGEMM (grupo 29).
- Genética molecular de las distroglicanopatías (grupo 30).
- Investigación y diagnóstico de las enfermedades metabólicas hereditarias (grupo 45).



### Cáncer:

- Oncología traslacional (grupo 32).
- Terapias experimentales y biomarcadores del cáncer (grupo 33).
- Investigación en Otoneurocirugía (grupo 34).
- Anatomía patológica: cáncer de mama y ginecológico (grupo 35).
- Mecanismo de progresión tumoral (grupo 36).
- Modelos animales y celulares para la caracterización e identificación de las stem-cell leucémicas (grupo 45).

### Resumen de la actividad investigadora del Área 5: 2010-2013



### Previsión de desarrollo en los próximos 5 años

- La investigación en el área del cáncer y genética está en fase de expansión, tanto en lo referente a la investigación básica y traslacional como a la investigación clínica. Es previsible que siga aumentando la colaboración entre los grupos del área pero también con organizaciones externas.
- Para facilitar su desarrollo será necesario que la Institución provea de espacios suficientes y de infraestructuras comunes adecuadas.
- Es previsible que esta expansión lleve a la posibilidad de solicitar proyectos europeos y a liderar consorcios, donde nuevamente se hará imprescindible el apoyo de la Fundación de cara a la solicitud y gestión de los mismos.
- Otro aspecto importante es el tema de los ensayos clínicos. En los últimos años ha habido un aumento progresivo del número de ensayos clínicos que se realizan en el hospital, especialmente en el área de oncología, pero su crecimiento se ve frenado por la falta de espacios en el hospital donde puedan trabajar conjuntamente el médico, las

data-manager y las enfermeras de investigación, así como por la rigidez de la legislación laboral para contratar personal. Hace falta dotar de infraestructuras tan fundamentales como línea de teléfono internacional, registros de temperaturas para congeladores, fotocopiadoras-fax... Estos aspectos deberían solucionarse si no se quiere que el quedar rezagados respecto a otros hospitales.

## 5.29 Instituto de Genética Médica y Molecular - INGEMM

### Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** Dr. Pablo Lapunzina Badía
- **E-mail:** pablo.lapunzina@salud.madrid.org

Perfil profesional	Nº personas
Investigador Postdoctoral	15
Investigador Colaborador	3
Investigador Predoctoral	9
Técnico de laboratorio	16
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo: 43</b>	

### Origen del grupo de investigación:

El grupo de investigación se originó a raíz de la fusión de las Secciones de Genética Molecular del Servicio de Bioquímica y de la Sección de Genética Médica (Citogenética), luego se han ido incorporando más grupos.

### Objetivos estratégicos:

- Establecimiento de métodos y técnicas de diagnóstico molecular y su traslación a la asistencia.
- Incorporación de las tecnologías ómicas al diagnóstico de enfermedades raras de base genética.
- Mapeo, descubrimiento y descripción de nuevos genes asociados a enfermedades.

### Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:

- Alteraciones congénitas del metabolismo de las purinas.
- Reestructuraciones subteloméricas en pacientes con retraso mental idiopático.
- Análisis genético y funcional de los genes SHOX y SHOX2 en el crecimiento humano
- Síndromes de Sobrecrecimiento- Epidemiología. Clínica y Análisis Molecular
- Determinantes genéticos del hipocrecimiento armónico
- Determinantes y modificadores genéticos de la diabetes monogénica
- Análisis genético del eje de ghrelin en la obesidad infantil
- Diseño y optimización de un microarray de SNPs para la evaluación de la respuesta terapéutica/toxicidad de una serie de pacientes de HIV.
- Reestructuraciones y anomalías genómicas complejas detectadas por array-CGH en pacientes con malformaciones congénitas retraso mental o tumores

- Reestructuraciones y anomalías genómicas complejas detectadas por array-CGH y su correlación clínica mediante Resonancia Magnética craneal por tensión de difusión en pacientes de ELA.
- Genética molecular de la miocardiopatía hipertrófica
- Análisis funcional de mutaciones en CLCN1 causantes de miotonia congénita
- Estudio molecular de la disfunción endotelial en modelos celulares humanos en diabetes y envejecimiento
- Caracterización molecular de la región 22q11.2 por técnicas de MLPA y su correlación con técnicas de genotipado de microsatélites y FISH.
- Farmacogenética y Farmacogenómica
- Osteogénesis Imperfecta Autosómica recesiva
- Herramientas de Diagnóstico Genómico. Microarrays de oligos, BACs y SNPs.
- Estudio genómico, epigenético y transcripcional de tumores en síndromes genéticos polimalformativos.
- Sobrecrecimientos segmentarios asociados a PIK3CA: Macrocefalia-Malformación Capilar, CLOVES, etc.
- Secuenciación Masiva como nueva herramienta de diagnóstico en síndromes genéticos
- Síndrome de Dravet.
- Genética de las malformaciones vasculares y linfáticas.

***Relación y colaboración con otros grupos de investigación:***

**Colaboraciones intramurales:**

Servicios de Oncología, Anatomía patológica, Inmunología, y los departamentos pediátricos de la mayoría de las especialidades del Hospital Infantil.

**Colaboraciones extramurales:**

- Grupo de Trabajo sobre "Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos".
- Participan, entre otros profesionales, los grupos CIBERER U753, U735 y U704 y en colaboración con la AEGH.
- **ER o genes involucrados:** Esclerosis Tuberosa; Aniridia retraso mental, síndrome de; Beckwith Wiedeman (BWS), Síndrome de Noonan, Síndrome de Aneuploidías; Hemihipertrofia; Cowden (PTEN), Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, Síndrome de Macrocefalia malformación capilar; Aniridia esporádica (PAX6); Costello, Síndrome de Sotos, Síndrome de Dr. José Luis Gómez Skarmeta, Centro Andaluz de Biología del Desarrollo, Sevilla - Caracterización de elementos reguladores de la transcripción del gen SHOX mediante un modelo de vertebrado: pez cebra (Dario rerio).
- **ER o genes involucrados:** Talla baja idiopática; Discondrosteosis de Léri-Weill; Displasia mesomelic de Langer; Deformidad de Madelung, Asociaciones de pacientes, Colaboración y asesoramiento en la creación de la Asociación de Padres y familiares del Síndrome de Beckwith Wiedemann (presidente Sr. Pablo Martin).
- **ER o genes involucrados:** Beckwith Wiedeman (BWS), Síndrome de Wiedemann-Beckwith, Asociaciones de pacientes, Colaboración y asesoramiento en la creación de la

Asociación de Padres y familiares del Síndrome de Sotos, coordinada por el Hospital La Paz y el CIBERER grupo U753.

- **ER o genes involucrados:** Sotos, Síndrome de Asociaciones de pacientes Patrocinio, colaboración y asesoramiento a la asociación. <http://www.asociacionlesch-nyhan.org.es/index.htm>
- **ER o genes involucrados:** Lesch-Nyhan, Síndrome de Asociaciones de pacientes Asociación Síndrome Phelan-McDermid: Caracterización molecular por aCGH específico y charlas informativas a pacientes con Síndrome de Phelan-McDermid (del22q13).
- **ER o genes involucrados:** Microdelección 22q13.3, síndrome de Dra. Luba Kalaydjieva. Laboratory of Molecular Genetics, Western Australian Institute for Medical Research and UWA Centre for Medical Research, University of Western Australia, Perth, Australia. Publicación: PMID: 21712857
- **ER o genes involucrados:** Displasia mesomelica de Langer; Deformidad de Madelung; Discondrosteosis de Léri-Weill Dr. James R. Lupski. Dept. of Molecular and Human Genetics. Baylor College of Medicine. Houston, Texas, EEUU. Artículo publicado. J. Med Genet. 2012 Jul; 49(7):442-50. PMID: 22791839. Contratado CIBERER: Sara Benito Sanz
- **ER o genes involucrados:** Discondrosteosis de Léri-Weill; Deformidad de Madelung; Talla baja idiopática Dr. Suneel Apte, Department of Biomedical Engineering, Lerner Research Institute, Cleveland Clinic, EEUU. Caracterización de dianas de transcripción. Proyecto MICINN SAF2009-08230 participando como colaborador internacional.
- **ER o genes involucrados:** Displasia mesomelica de Langer; Talla baja idiopática; Discondrosteosis de Léri-Weill; Deformidad de Madelung Dr. Andrew Zinn, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, EEUU. Caracterización de alteraciones del gen SHOX/PAR1. Proyecto MICINN SAF2006-00663 y SAF2009-08230 Publicación: PMID: 21147883
- **ER o genes involucrados:** Discondrosteosis de Léri-Weill; Displasia mesomelica de Langer; Talla baja idiopática; Deformidad de Madelung Dr. Judith Ross, Department of Pediatrics, Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania, EEUU. Caracterización de alteraciones del gen SHOX/PAR1. Publicación: PMID 17394206 Proyecto MICINN SAF2006-00663 y SAF2009-08230
- **ER o genes involucrados:** Deformidad de Madelung; Discondrosteosis de Léri-Weill; Displasia mesomelica de Langer; Talla baja idiopática, Asociaciones de pacientes Ayuda a la creación y apoyo médico-científico a la asociación de pacientes afectados de síndrome 22q11.2
- **ER o genes involucrados:** Catch-22 Servicio de Endocrinología Pediátrica Hospital Universitario La Paz. Dras. Isabel González Casado y Ana C. Barreda Bonis. Estudio clínico y genético de pacientes con discondrosteosis de Léri-Weill y talla baja idiopática.
- **ER o genes involucrados:** Discondrosteosis de Léri-Weill; Talla baja idiopática; Deformidad de Madelung Servicio de Endocrinología Infantil Hospital Virgen de la Salud. Toledo. Estudio clínico y genético de pacientes con discondrosteosis de Léri-Weill y talla baja idiopática. Drs. Ángel Aragonés y Atilano Carcavilla.
- **ER o genes involucrados:** Discondrosteosis de Léri-Weill; Talla baja idiopática; Deformidad de Madelung. Colaboración con la empresa privada "Escuela de Diseño y Nuevas Tecnologías CICE" en las actividades del GT-CSGP (Grupo de Trabajo sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos), cuyo coordinador es contratado

CIBERER: Martínez-Glez Victor. El objetivo es la creación de una estrategia de marketing y comunicación de las actividades del GT-CSGP.

- **ER o genes involucrados:** Aicardi, síndrome de Costello, Síndrome de Denys-Drash, síndrome de Ataxia telangiectasia; WAGR, Síndrome de Currarino (gen HLXB9); Insensibilidad a los andrógenos; Dubowitz, síndrome de Hemihipertrofia; Alagille, Síndrome de Noonan, Síndrome de Beckwith Wiedeman (BWS), Síndrome de Cowden (PTEN), Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, Síndrome de Asociaciones de pacientes Colaboración con la Fundación Hipertensión Pulmonar para el "Estudio genético-molecular de genes candidatos en pacientes con hipertensión pulmonar idiopática". El objetivo principal consiste en el estudio genético de pacientes con HP primaria con el fin de detectar posibles mutaciones en los genes BMP2 y ACVRL1 que puedan estar relacionadas con la aparición de la patología, tanto en los casos de hipertensión arterial pulmonar primaria idiopática como en el caso de la hipertensión pulmonar arterial heredada.
- **ER o genes involucrados:** Hipertensión pulmonar primaria Asociaciones de pacientes Fundación Síndrome de Dravet.
- **ER o genes involucrados:** Epilepsias; Epileptic syndrome; Epilepsia mioclónica de la infancia, Asociación Española de Genética Humana. Organización del XXXVII Congreso Nacional de la Asociación Española de Genética Humana.
- **ER o genes involucrados:** Enfermedades raras con modelos animales; Enfermedades raras; Cromosómicos, Síndromes Asociaciones de pacientes Colaboración con Asociaciones de padres y afectados de Osteogenesis Imperfecta (AHUCE).
- **ER o genes involucrados:** Osteogenesis imperfecta. Asociaciones de pacientes, Asesoramiento para la creación de la Asociación de pacientes con Macrocefalia-Malformación capilar
- **ER o genes involucrados:** Macrocefalia malformación capilar. Grupos clínicos del SNS no CIBERER Ignacio I García-Recuerdo y Ana Romance: Maxilofacial Surgery Unit, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain Jaime Cruz y Jaime Sánchez del Pozo: Dysmorphology Unit, Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid, Spain
- **ER o genes involucrados:** Craniosynostosis, syndromic; Apert, Síndrome de Crouzon; Muenke, Síndrome de Saethre-Chotzen, Síndrome de Grupos clínicos del SNS no CIBERER Purificación Ros-Pérez: Department of Pediatrics, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda.
- **ER o genes involucrados:** Acondroplasia (ACH); 47 XXY, Síndrome Grupos clínicos del SNS no CIBERER Cristina Luzuriaga. Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.
- **ER o genes involucrados:** Enfermedades raras; Discondrosteosis de Léri-Weill; Talla baja idiopática.

## Previsión de recursos y actividad para los próximos años

### *Necesidades más inmediatas*

- Las necesidades actuales son eminentemente de recursos de personal que pueda administrar las tecnologías que se comparten en investigación y asistencia (diagnóstico).

- Recursos materiales (fungibles) para poder llevar a cabo los estudios genómicos que posicione al IdiPAZ como líder en algunas áreas de investigación.

***Líneas de investigación a desarrollar***

Secuenciación Masiva como nueva herramienta de diagnóstico e investigación en síndromes genéticos raros y en patología habitual (cáncer, enfermedades neurológicas, etc).

***Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación***

Preven involucrarse en la presentación de proyectos al H2020 (call de 2016, tecnologías genómicas).

***Plan de impacto***

Mantener el ritmo de publicaciones del grupo, alrededor de 40 por año, y el factor impacto actual medio (4,3).

### 5.3.1 Genética Molecular de las distroglicanopatías

#### Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** Dr. Jesús Cruces Pinto
- **E-mail:** [jesus.cruces@uam.es](mailto:jesus.cruces@uam.es)

Perfil profesional	Nº personas
Investigador Postdoctoral	2
Investigador Colaborador	-
Investigador Predoctoral	3
Técnico de laboratorio	1
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo:</b>	<b>6</b>

#### Origen del grupo de investigación:

Este grupo surgió hace más de 15 años, fueron los primeros en proponer que el gen POMT1 (Proteína O-manosiltransferasa I) podría estar implicado en distrofias musculares humanas por similitud a los problemas que el gen ortólogo “rotated abdomen” causaba en drosófila. (Pérez-Jurado et al. Genomics 1999). Posteriormente, dadas sus características y otros datos bibliográficos plantearon que el distroglicano sería su posible diana, y ampliaron el espectro patogénico a problemas neuronales. Así, en colaboración con otros grupos demostraron que mutaciones del gen POMT1 eran responsables del grave síndrome de Walker-Warburg (Beltrán-Valero de Bernabé et al. Am. J. Hum. Genet. 2002. Desde entonces, a estas patologías causadas por fallos en éste y otros genes que cursan con hipoglicosilación del alfa distroglicano se les conocen con el nombre de distroglicanopatías.

#### Objetivos estratégicos:

- Generación del modelo animal “knock-out” condicional para el gen Pomt1, mediante el sistema Cre-LoxP, dependiente de desarrollo, de músculo, cerebro, ojo, etc., y en general de aquellos tejidos que son los afectados en distroglicanopatías humanas. Y posteriormente estudiar corrección del fenotipo mediante diferentes estrategias.
- Estudio FKTN y FKRP (cuya función aún se desconoce en el proceso de en el proceso de generación de estas distroglicanopatías), mediante glicómica comparada en mutantes knock-out celulares en mioblastos C2C12, y mediante estudio de las proteínas que coimmunoprecipitan con ambas.
- Estudio de la regulación de la expresión génica en células mutantes de FKTN y FKRP por su implicación en desarrollo muscular y ciclo celular.
- Diagnóstico molecular de pacientes con distroglicanopatías.



***Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:***

- Generación del ratón KO para el gen Pomt1: Después de más de 2 años de trabajo, la generación de este modelo para el estudio de la enfermedad (Síndrome de Walker-Warburg) y estas distroglicanopatías resultó ser letal durante la etapa embrionaria debido a la no formación de la membrana de Reitcher, existente solo en roedores. Esta membrana contiene distroglicano que tiene que estar adecuadamente glicosilado para su correcta función, y no lo podía estar al faltarle la proteína Pomt1. El trabajo fue publicado en PNAS en 2004.
- Estudio diferentes pacientes con distroglicanopatías, preferentemente con síndrome de Walker-Warburg (WWS) y caracterizando las mutaciones responsables de los mismos.
- Desarrollo de un exhaustivo estudio del promotor del gen POMGNT1, analizando los factores de transcripción necesarios para su expresión, comprobando además una interesante mutación (duplicación) en un paciente de origen belga que le producía un sitio de unión de un represor transcripcional.
- Estudio de la proteína POMT1, caracterizando las secuencias de la misma responsables de su retención en retículo endoplásmico.
- Generación de mutantes knock-out para los genes FKTN y FKRP, de cuyas proteínas aún se desconoce su función en el proceso de glicosilación del alfa-distroglicano, y por tanto en la fisiopatología de las distroglicanopatías.
- Realización de estudios de coinmunoprecipitación contra FKTN y análisis de algunos de las proteínas que interaccionan con ella.

***Relación y colaboración con otros grupos de investigación:***

**Colaboraciones intramurales:** a pesar de que hay enfermedades que pueden solapar con estas distrofias musculares, con mayor o menor grado de afectación neuronal, hasta los momentos no ha hay ningún grupo interesado en colaborar en algunas de las líneas.

**Colaboraciones extramurales:** colaboraciones con clínicos del Hospital 12 de Octubre en el estudio de pacientes, y con el grupo del Dr. Nilson de la Universidad de Goteborg (Suecia) para el estudio de glicómica comparada.

**Previsión de recursos y actividad para los próximos años**

***Necesidades más inmediatas***

- Generación de los diferentes KOs condicionales de Pomt1.
- Estudios de RNAseq en líneas mutadas de Fktn y Fkrp.
- Estudios de glicómica comparada en estas líneas mutantes

***Líneas de investigación a desarrollar***

Continuidad de las líneas que posee actualmente.

***Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación***

El director del grupo tiene la esperanza de que aparezca alguna en relación con la clínica de estas patologías como ya ha surgido tanto nacional como internacionalmente, que seguro surgirán con diferentes grupos internacionales una vez conseguido el KO condicional, el cual puede ser cruzado con otros modelos animales de otras distroglicanopatías para estudiar la fisiopatología de estas enfermedades.

***Plan de impacto***

- Publicar la generación del KO condicional de Pomt1 en diferentes órganos afectados en distroglicanopatías, y estudiar posibles terapias mediante corrección del fenotipo. También la posible función de FKTN y FKRP mediante el estudio de glicómica comparada entre células normales (sanas) y mutantes KO carentes de las mismas. Y en estas células los estudios de expresión génica (RNAseq) implicados en desarrollo muscular y división celular.
- Seguir consiguiendo financiación, al menos del FIS, que financia este proyecto y sus modificaciones consiguientes desde el año 2002.

## 5.32 Oncología Traslacional

### Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** Dr. Jaime Feliu Battle
- **E-mail:** jaime.feliu@salud.madrid.org

Perfil profesional	Nº personas
Investigador Postdoctoral	13
Investigador Colaborador	-
Investigador Predoctoral	2
Técnico de laboratorio	2
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo: 17</b>	

### Origen del grupo de investigación:

Se originó en el Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario La Paz.

### Objetivos estratégicos:

- El objetivo de la investigación del cáncer es mejorar la comprensión de todos los aspectos de la enfermedad, incluyendo la profundización para el grupo de la comprensión de la biología del tumor, el desarrollo de nuevos tratamientos, el análisis de la eficacia de las pruebas de diagnóstico y la realización de estudios encaminados a la prevención y el diagnóstico precoz.
- A pesar de los avances importantes que se han hecho en los últimos años en la comprensión del origen y la evolución del cáncer, su aplicación en la asistencia sanitaria toma demasiado tiempo. La Unidad de Oncología Traslacional (UOT) se estableció con el objetivo de facilitar la incorporación a la práctica clínica de los nuevos avances en la biología molecular y la tecnología desarrollada en este campo.
- El objetivo del grupo de Oncología Traslacional es llevar a cabo investigación altamente científica aplicada de tal manera que la investigación básica se pueda traducir rápidamente a la práctica clínica. En otras palabras, conseguir que los pacientes con cáncer en el Hospital Universitario La Paz se beneficien casi inmediatamente de los resultados de las investigaciones llevadas a cabo por sus propios médicos.
- Las principales líneas de estudio se basan en los tumores con mayor incidencia y el impacto sobre la supervivencia, como el de pulmón, colo-rectal, mama y ovario, aunque otros tipos de neoplasias se han incorporado como el cáncer gástrico y renal. Una serie de objetivos fundamentales se han establecido para estas neoplasias que pueden resumirse como el diagnóstico precoz, la clasificación molecular y la búsqueda de tratamientos individualizados. La mayoría de los proyectos UOT tienen como objetivo

principal la búsqueda de predictores de la susceptibilidad o resistencia a los agentes contra el cáncer y la búsqueda de factores pronósticos relacionados con la evolución del tumor

***Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:***

- Identificación de biomarcadores mediante el análisis de datos clínicos, genómicos y proteómicos.
- Identificación de los mecanismos de resistencia a los medicamentos.
- Eficacia y toxicidad de terapias antineoplásicas.
- Los cuidados paliativos y tratamientos de apoyo.

***Relación y colaboración con otros grupos de investigación:***

Actualmente se han establecido colaboraciones dentro del área de cáncer y genética con los grupos de:

- Terapias experimentales y biomarcadores del cáncer (Grupo 33)
- Anatomía patológica: cáncer de mama y ginecológico (Grupo 35)
- INGEMM (Grupo 29)

Con grupos externos se tiene estrecha colaboración con el

- IMDEA-alimentación.
- CSIC.
- CNIC.
- Dana Faber Center.
- Institute for Reseach in Bi.
- Instituto de Investigación en Biomedicine (IRB) de Barcelona.
- Functional Genomics Centre de Zurich y la Universidad de Oxford (grupo de D. Kerr).

**Previsión de recursos y actividad para los próximos años**

***Necesidades más inmediatas***

Actualmente el grupo está en fase de crecimiento por lo que necesita un espacio físico adecuado para trabajar dignamente, tanto en el laboratorio como sobre todo para la parte de investigación clínica.

Hace falta que la institución facilite ciertas infraestructuras: líneas de teléfono con acceso internacional, un mantenimiento periódico del aparataje utilizado tanto para la investigación translacional como clínica, con certificado periódico de calibración...

Un aspecto fundamental para la investigación que desarrollamos es conseguir un funcionamiento ágil y dinámico del biobanco, y que no represente un freno burocrático a la investigación.

Sería importante establecer como rutina la recogida de tejido en fresco en los quirófanos, en vez de conservarlo en formol como hasta ahora. Esto permite un mayor rendimiento de las técnicas de investigación genómica.

#### ***Líneas de investigación a desarrollar***

- Identificación de biomarcadores mediante el análisis de datos clínicos, genómicos y proteómicos.
- Estudio del DNA tumoral circulante (biopsia líquida).
- Identificación de nuevas dianas terapéuticas
- Identificación de los mecanismos de resistencia a los medicamentos
- Eficacia y toxicidad de terapias antineoplásicas

#### ***Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación***

Es probable que establezcan alianzas nacionales con centros de investigación como el CNIO, así como con grupos clínicos colaborativos de investigación.

A nivel internacional pretenden fortalecer las colaboraciones con el Dana Faber Center y con la Universidad de Oxford.

#### ***Plan de impacto***

El factor impacto que el grupo ha logrado en los últimos años oscila entre 150-200, En los próximos años debería continuar aumentando y situarse en 300. Esto es alcanzable gracias a la consolidación de la investigación del grupo y al establecimiento de alianzas nacionales e internacionales

Además de conseguir financiación en convocatorias públicas y privadas nacionales, un reto a lograr en los próximos años es conseguir financiación europea dentro del programa Horizonte 2020.

En relación con los avances generados, cabe esperar que aumente el número de patentes y se logre licenciar alguna de ellas.

### 5.33 Terapias Experimentales y Biomarcadores en Cáncer

#### Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** Dra. Inmaculada Ibáñez de Cáceres
- **E-mail:** inma.ibanezca@salud.madrid.org

Perfil profesional	Nº personas
Investigador Postdoctoral	2
Investigador Colaborador	6
Investigador Predoctoral	6
Técnico de laboratorio	2
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo: 16</b>	

#### Origen del grupo de investigación:

Está formado por dos grupos básicos del CSIC, distintos facultativos de las áreas de endocrinología, oncología y anatomía patológica. El grupo (epigenética) es básico traslacional ubicado físicamente en el INGEMM, pero es un grupo independiente.

Tienen vinculación muy estrecha con diferentes servicios del hospital, a través de colaboraciones con especialistas en concreto, como son el Dr. Javier de Castro y la Dra. Nuria Rodríguez (ambos Oncología Médica), Dra. Margarita López Trascasa y Dr. Eduardo López Granados (Inmunología), Dra. Isabel Prieto (Cirugía), Dr. José Ramón Arribas (Infecciosas), Dra. Isabel Esteban (A. Patológica), Dr. Paloma Martínez y Dr. Solera (Genética), entre otros.

Así mismo, colabora con diferentes investigadores del IdiPAZ, como la Dra. M. de Miguel, el Dr. P. Lapunzina o el Dr. E López Collazo.

#### Objetivos estratégicos:

El grupo se centra en el estudio de los mecanismos genéticos y epigenéticos implicados en la resistencia a los fármacos quimioterapéuticos en diferentes tipos tumorales. Los trabajos experimentales del grupo han abordado el principal problema clínico asociado al tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) y de ovario que es la frecuencia con que estos tipos tumorales desarrollan resistencia a los agentes quimioterápicos.

En primer lugar identificando nuevas dianas implicadas en las respuestas al fármaco Cisplatino en líneas celulares tumorales, y posteriormente en una aproximación traslacional con muestras de pacientes, en las que se ha valorado la respuesta clínica.

Otra de las dianas identificadas por el grupo es MKPI, una fosfatasa de doble especificidad que se expresa en altos niveles en biopsias de CPNM en estadios tempranos asociados con progresión tumoral

Por otra parte, también desarrollan estrategias para reactivar la actividad de la telomerasa en las células humanas con defectos en esta enzima y senescencia prematura. La identificación de un elemento supresor genético (ESG) denominado GSE.24-2, permite recuperar la actividad de la telomerasa en las células con disqueratosis congénita ligada al cromosoma X, una enfermedad rara, que afecta principalmente a niños y que se caracteriza por la insuficiencia de la médula ósea y otros defectos asociados con una disminución en la actividad de la enzima.

### ***Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:***

Investigación traslacional:

- Identificación de biomarcadores genéticos y epigenéticos predictivos en la aparición de la resistencia al cáncer y nuevos objetivos terapéuticos en NSCLC y en el cáncer de ovarios
- Identificación de nuevos microRNA implicados en la respuesta a la quimio radioterapia en el cáncer de pulmón y de ovarios, así como en enfermedades raras como biomarcadores para uso clínico
- Estudio de los mecanismos de resistencia a la quimioterapia en el cáncer: el papel de las células madre tumorales en la respuesta a la quimioterapia en el cáncer de pulmón no microcítico
- Desarrollo de nuevas estrategias para el tratamiento de enfermedades de telomerasa defectuosa.

### ***Relación y colaboración con otros grupos de investigación:***

El grupo trabaja más estrechamente con facultativos concretos que pertenecen a distintos servicios, Oncología médica, anatomía patológica, cirugía, inmunología, genética, ingeniería celular (M de Miguel).

## **Previsión de recursos y actividad para los próximos años**

### ***Necesidades más inmediatas***

- La incorporación de nuevo personal de apoyo fundamentalmente para el desarrollo de un biobanco más funcional y competitivo que pueda trabajar fluidamente con peticiones internas y externas y que diera servicio a nivel de DNA, RNA e incluso en un futuro de inmunohistoquímica

- Potenciar el INGEMM como unidad que diera servicio interno y externo para proyectos de investigación con uso de NGS a nivel tanto de DNA (exomas) como de RNA (RNA seq o micro RNA-seq),
- Demandan personal técnico y bioinformáticos formados en la materia específica para proporcionar datos analizados.
- Aportación de más recursos para aumentar el potencial de la plataforma de Genética en NGS y en Biobanco

### ***Líneas de investigación a desarrollar***

Continuar con las líneas de investigación que el grupo viene desarrollando con una orientación multidisciplinar y prestando especial foco a la traslación de los resultados a la práctica clínica.

### ***Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación***

En un futuro pretenden trabajar con nanopartículas para poder encapsidar un precursor de la expresión de un microRNA que en concreto han identificado bajo regulación epigenética, este biomarcador parece tener características supresoras tumorales. Les gustaría poder desarrollar experimentos in vitro con nanocápsulas en ratones con la finalidad de testar su posible uso como agente antitumoral. Todavía no tienen perfilado exactamente si sería mejor contar con una empresa que pudiera estar interesada en la futura licencia y/o comercialización de producto en el caso de que los experimentos fueran favorables o mejor contar con una colaboración académica para su desarrollo inicial, y según los resultados identificar una empresa con capacidad para su hipotético desarrollo. También podría ser interesante que cuenten con este tipo de asesoramiento por parte del departamento de I+D, que facilitara conexiones con empresas.

### ***Plan de impacto***

El grupo participa en la cartera de servicios del INGEMM, valorando la presencia de metilación del gen MGMT en pacientes con gliomas para apoyar al oncólogo médico en su decisión sobre el uso de Temozolamida como agente quimioterápico en estos pacientes, ya que la presencia de metilación del promotor de este gen es indicativa de buena respuesta terapéutica (En un año hemos diagnosticado a 21 pacientes). La intención del grupo es que en los próximos meses aumenten la cartera de servicios, valorando la metilación de otros genes supresores como RASSF1a, p16, BRCA1, DAPK e IGFBP-3.

La novedad del área se ve apoyada por la patente que licenciaron el año pasado sobre uno de los biomarcadores identificados por el grupo, y con la presentación de una segunda patente que está bajo evaluación.



## 5.34 Investigación en Otoneurocirugía

### Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** Dr. Luis Lassaletta Atienza
- **E-mail:** llassaletta@salud.madrid.org

Perfil profesional	Nº personas
Investigador Postdoctoral	14
Investigador Colaborador	-
Investigador Predoctoral	-
Técnico de laboratorio	2
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo: 16</b>	

### Origen del grupo de investigación:

El origen surgió de la colaboración entre el laboratorio de neurooncogenética molecular y el servicio de ORL para el estudio de las alteraciones moleculares de los neurinomas del acústico y otros tumores del SNC. Posteriormente, se fue ampliando el grupo a medida que se incorporaron otras líneas de investigación relacionadas con la sordera, los implantes auditivos, tumores de cabeza y cuello, y la parálisis facial.

### Objetivos estratégicos:

El empleo sistemático de la resonancia magnética nuclear (RMN) ha incrementado notablemente el diagnóstico de pacientes con schwannoma vestibular (SV). La mayoría de los pacientes con SV consultan por hipoacusia o acúfeno, y muy pocos presentan una clínica más invalidante. Por ello, la actitud ante un paciente con SV es compleja, ya que el tratamiento del tumor tiene como objetivo evitar las complicaciones derivadas de su crecimiento, y no necesariamente mejorar la calidad de vida del paciente. En la actualidad, no existe ningún factor que nos permita predecir el crecimiento del schwannoma vestibular. Los recientes avances en el campo de la Oncogenética han permitido comprender mejor el desarrollo del SV. El estudio de la correlación entre las variables clínicas relacionadas con el comportamiento biológico del SV y sus alteraciones genéticas y epigenéticas tiene el objetivo de encontrar factores que nos permitan predecir el comportamiento del SV. Esto ayudará a identificar los pacientes que necesitan un tratamiento activo del tumor y evitar la morbilidad asociada al tratamiento en los que no lo precisan.

El implante coclear (IC) es, en la actualidad, la única solución para aliviar la situación de los pacientes con hipoacusia severa o profunda que no se benefician de una adaptación protésica con un audífono convencional. Actualmente se estima una prevalencia de 120.000 adultos en España con hipoacusia neurosensorial profunda. En los últimos años, se han desarrollado nuevos implantes auditivos incluyendo implantes osteointegrados e implantes

activos de oído medio. Sus buenos resultados, muchas veces espectaculares, y su baja tasa de complicaciones han hecho que el IC haya pasado de ser una tecnología innovadora en fase de experimentación a convertirse en un procedimiento de rutina, seguro y eficaz, capaz de devolver a la persona sorda al mundo de los normoyentes y acabar con su aislamiento.

La hipoacusia de moderada a severa es uno de los problemas médicos con mayor prevalencia. Las células sensoriales ciliadas y las neuronas no se regeneran en mamíferos, siendo ésta la principal causa de sordera neurosensorial. Las mutaciones que causan deficiencia en los niveles del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I) también causan sordera neurosensorial en el hombre y el ratón. El IGF-I es un factor esencial en el desarrollo postnatal de los mamíferos y sus niveles disminuyen con el envejecimiento. El grupo estudia la participación del IGF-I en el desarrollo del oído interno, en la fisiopatología de la audición en el adulto, así como las redes de señalización molecular que confieren especificidad en la respuesta celular ótica al IGF-I. El estudio de las señales que regulan el desarrollo ótico y también aquellas implicadas en el daño ótico es una de las vías para identificar los factores clave para la reparación y regeneración funcional de las células del oído interno

En resumen, el trabajo del grupo de investigación en otoneurocirugía contribuye al estudio de la fisiopatología auditiva con el objetivo último de investigar la potencial utilidad clínica del IGF-I en la hipoacusia humana de origen coclear.

***Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:***

- Los tumores del Sistema Nervioso Central: Schwannoma vestibular, meningiomas, gliomas y otros: cirugía, oncogenética, calidad de vida, etc.
- Implantes Auditivos: Los implantes cocleares, los implantes del oído medio, implantes de conducción ósea: aspectos quirúrgicos, uso de teléfono, calidad de vida, percepción de la música, etc.
- Neurobiología de la audición: bases moleculares y celulares de la pérdida de audición de diferente etiología.
- Deficiencia de IGF-I: una sordera humana sindrómica rara.
- Tumores de cabeza y cuello y patologías de voz.
- Estudio del papel de la senescencia celular durante el desarrollo del oído interno y en el desarrollo de la patología auditiva.
- Parálisis facial.

***Relación y colaboración con otros grupos de investigación:***

- Relación con otros laboratorios de oncogenética (Dr Juan A Rey).
- Colaboración con otros miembros de la red Hear-ring de grupos implantadores de excelencia [hearing.com](http://hearing.com).

## **Previsión de recursos y actividad para los próximos años**

### ***Necesidades más inmediatas***

- Despacho en el nuevo edificio de IdiPAZ.
- Resto de necesidades en función de la resolución de los proyectos solicitados.

### ***Líneas de investigación a desarrollar***

Las indicadas previamente, con la posibilidad de introducir animales de experimentación para el estudio de la regeneración nerviosa en la parálisis facial.

### ***Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación***

Mantener las descritas anteriormente.

### ***Plan de impacto***

- El grupo se encuentra pendientes de resolución del FIS.
- Continuidad en la investigación de implantes auditivos con al menos un año más de proyecto asegurado por financiación privada (Medel).

## 5.35 Anatomía Patológica y oncología. Cáncer de Mama y Ginecológico

### Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** Dr. David Hardisson Hernández
- **E-mail:** david.hardisson@salud.madrid.org

Perfil profesional	Nº personas
Investigador Postdoctoral	1
Investigador Colaborador	4
Investigador Predoctoral	1
Técnico de laboratorio	1
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo:</b>	<b>8</b>

### Origen del grupo de investigación:

Desde el año 2005 se consolidó la línea de trabajo relacionada con cáncer ginecológico, que desde años atrás se venía llevando a cabo en el Departamento de Anatomía Patológica. La entrada de financiación pública para la realización de proyectos supuso la consolidación de dicha línea.

### Objetivos estratégicos:

- Investigación traslacional basada en el desarrollo de biomarcadores de utilidad en la clínica.
- Consolidación de las líneas de investigación propias.
- Potenciación de la colaboración con otros grupos tanto de IdiPAZ como externos que permita ampliar las líneas de investigación del grupo.

### Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:

- Mecanismos moleculares relacionados con la progresión tumoral, en concreto en cáncer de mama, ovario, endometrio (tumores ginecológicos), y también en sarcomas de distinta localización. Específicamente nos centramos en la búsqueda de biomarcadores relacionados con el pronóstico y la resistencia a fármacos en estas patologías, y de forma específica, la implicación de procesos clave como son la angiogénesis y la transición epitelio-mesénquima.
- Para ello empleamos muestras tumorales en fresco y fijadas en formol, así como modelos celulares en dos y tres dimensiones.

### ***Relación y colaboración con otros grupos de investigación:***

Los grupos 32 y 35, de Anatomía Patológica y Oncología mantienen una estrecha colaboración desde su creación, compartiendo recursos económicos, materiales y humanos para la consecución de sus proyectos. Recientemente se ha establecido otra colaboración con el grupo de Genética Médica.

Extramuralmente se mantienen varias colaboraciones que incluyen tanto nacionales como internacionales:

- Grupos de investigación del IIB: Dra. Santisteban y Dr. Cuadrado
- Grupos de investigación del CNIO: Dr. Olmos
- Grupos de Investigación del CBMSO: Dres. Mayor y Penela
- Dr. Milne, Melbourne University, Australia.
- Dra. Eccles, Institute for Cancer Research (ICR), London, UK.
- Dr. Caux, Centre Leon Berard, Lyon, France.

## **Previsión de recursos y actividad para los próximos años**

### ***Necesidades más inmediatas***

- Aumento de los recursos humanos del grupo.
- Adquisición de material inventariable para el desarrollo de sus proyectos a gran escala.
- Obtención de financiación en convocatorias competitivas.

### ***Líneas de investigación a desarrollar***

Las líneas de investigación serán las mismas que se han expuesto anteriormente, si bien se establecen con el desarrollo de los proyectos nuevos objetivos en base a los resultados obtenidos. Por otro lado, al ser un servicio central en la obtención de muestras, esto posibilita la colaboración con un número elevado de grupos de investigación, dentro y fuera del territorio nacional, centrados en el estudio de distintas patologías.

### ***Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación***

Recientemente se ha establecido contacto con grupos de Barcelona, así como con otros dos grupos centrados en el estudio de sarcomas, localizados en Bélgica y Boston. Actualmente se encuentran negociando para firmar acuerdos de colaboración con ellos.

### ***Plan de impacto***

Ultimar el modelo de cultivo tridimensional que permitirá avanzar en todos los proyectos en marcha e iniciar nuevos.

Por otro lado, se están terminando algunos de los proyectos que se tenían en marcha, objeto de la tesis de una investigadora predoctoral. En los próximos meses tienen previsto publicar los resultados obtenidos, especialmente en la línea de investigación relacionada con cáncer de ovario y angiogénesis.

### 5.36 Mecanismos de Progresión Tumoral

#### Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** Amparo Cano García
- **E-mail:** acano@iib.uam.es

Perfil profesional	Nº personas
Investigador Postdoctoral	12
Investigador Colaborador	3
Investigador Predoctoral	6
Técnico de laboratorio	2
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo: 23</b>	

#### Origen del grupo de investigación:

El grupo de investigación está compuesto por el grupo de la Dra. Cano y de varios grupos de investigación independientes de la UAM y del CSIC.

El grupo de la Dra. Cano surgió a mediados de los años 90, incorporándose al mismo a partir del 2000 el Prof. Francisco Portillo como investigador asociado, y actualmente co-IP de los proyectos del grupo. Posteriormente, en 2007 se incorporó la Dra. Gema Moreno como contratada RyC, continuando posteriormente (tras la obtención de su plaza de Profesor titular) como investigadora independiente. Adicionalmente, en 2013 se incorporaron los grupos del Dr. Alberto Muñoz y del Dr. Miguel Quintanilla, ambos Profesores de Investigación del CSIC con sus grupos consolidados independientes desde mediados de los años 90 y de reconocido prestigio internacional en el área de progresión tumoral. Finalmente, en 2014 se incorporó la Dra. Gemma Domínguez, profesora contratada de la UAM, en fase actual de consolidación de su propio grupo.

#### Objetivos estratégicos:

- Establecer el papel de varios factores de transición epitelio-mesénquima (EMT-TFs) en la progresión tumoral y la metástasis.
- Determinar el papel de la lisil oxidasas LOXL2, LOXL3 y del microambiente tumoral en la plasticidad epitelial y la progresión tumoral.
- Identificación de nuevos biomarcadores en cáncer. Estudios farmacogenéticos y genómicos.
- Determinar el papel de TGF- $\beta$ /endoglina y podoplanina en la progresión tumoral.
- Determinar el papel de la Vitamina D en la regulación de la EMT y stemness en tumores colorectales.

- Caracterizar las células madre y su nicho en la epidermis y su influencia en la carcinogénesis de piel.
- Identificar el papel de  $\Delta Np73$  y sus dianas efectoras durante la progresión tumoral en tumores colorectales.

***Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:***

- Identificación de mecanismos moleculares de EMT-TFs de las familias Snail (Snail1, Snail2) y bHLH (E47, E2.2).
- Caracterización de la jerarquía funcional de EMT-TFs Snail y Zeb.
- Identificación de firma de microRNA asociada a EMT en carcinosarcomas de mama y endometrio.
- Caracterización de diferencias funcionales entre los factores Snail1 y Snail2.
- Caracterización del papel de Snail2 en la carcinogénesis química de piel de ratón
- Identificación de la acción intracelular de LOXL2 en la regulación de la EMT y del nicho premetástasico.
- Desarrollo de modelos genéticos murinos con delación (KO) y/o sobreexpresión (KI) de E47, LOXL2 y LOXL3 en contextos de cáncer de piel, mama y melanoma.
- Identificación y análisis de biomarcadores de malignidad y respuesta a tratamiento en cáncer de mama y gástrico HER2+.
- Identificación de alteraciones genéticas iniciadoras en cáncer de ovario.
- Análisis de la heterogeneidad intratumoral en cáncer de ovario.
- Estudio de la acción de la vitamina D sobre el fenotipo y expresión génica de células humanas de carcinoma de colon.
- Regulación del VDR, receptor de la vitamina D, durante la progresión del cáncer de colon.
- Antagonismo de la vía de señalización Wnt/beta-catenina por la vitamina D en cáncer de colon.
- Estudio de la acción de la vitamina D en células troncales/stem y fibroblastos normales y tumorales aislados de pacientes con cáncer de colon (CEIC, HULP: PI-I425).
- Estudio de la expresión génica de células troncales/stem aisladas del recto normal y tumoral de pacientes sometidos a colonoscopia exploratoria, radioquimioterapia neoadyuvante y posterior cirugía (CEIC, HULP: PI I639).
- Función del co-receptor de TGF- $\beta$ , endogлина, en la progresión maligna de carcinomas. Mecanismos implicados.
- Función de endogлина en la homeostasis epidérmica y en el mantenimiento y/o movilización de células madre epidérmicas.
- Función de podoplanina, una glicoproteína transmembrana asociada con la progresión maligna de carcinomas, en la migración celular y la transición epitelio-mesénquima. Mecanismos implicados.



- Secreción de podoplanina asociada a microvesículas/exosomas. Implicaciones en la progresión tumoral.
- Desarrollo de nuevos modelos animales (ratones knockout condicionales) para el estudio de la función de podoplanina en la homeostasis epidérmica y el cáncer cutáneo.
- Efecto de inhibidores peptídicos de TGF- $\beta$  en la carcinogénesis de piel de ratón. Empresa: Digna Biotech, Pamplona-Madrid (hasta Oct 2011).
- Evaluación del valor pronóstico de las distintas isoformas de p73 y sus dianas efectoras en cáncer de colon.
- Análisis de la funcionalidad y valor pronóstico de  $\Delta$ Np73 contenido en exosomas liberados por las células tumorales.
- Identificación de vías de señalización o compuestos naturales que regulen negativamente los niveles de la forma oncogénica  $\Delta$ Np73.
- Evaluación de la implicación de  $\Delta$ Np73 en procesos de quimiorresistencia.

***Relación y colaboración con otros grupos de investigación:***

**Colaboraciones de la Dra. A. Cano**

- Colaboración con el Dr. Peinado y Dr. Lyden (Cornell Medical School) en el estudio de la plasticidad epitelial y la generación del nicho pre-metastásico.
- Colaboración con el Dr. José Palacios (Hospital Ramón y Cajal) en la caracterización de firmas moleculares de miRNA en carcinosarcomas y su regulación por EMT-TFs.
- Colaboración intramural con el Dr. David Hardisson en la caracterización de LOXL2 en carcinomas de cabeza y cuello y basales de mama.
- Colaboración con el Hospital MD Anderson Internacional Madrid en el estudio del papel de LOXL2 en carcinomas basales de mama.
- Colaboración con la Dra. Angela Nieto en la identificación de nuevos EMT-TFs (Prrx1) y su implicación en la metástasis y stemness.
- Colaboración con la Dra. Valerie Weber (USCF) en la caracterización de LOXL2 en la remodelación del microambiente tumoral de carcinomas de mama.
- Colaboración con la Dra. Anna Bigas en la caracterización de la regulación de la vía Notch por LOXL2

**Colaboraciones de la Dra. G. Moreno**

- Colaboración con el Hospital MD Anderson Internacional Madrid en el estudio de biomarcadores de respuesta.
- Colaboración con el Dr Peinado y Dr Lyden de la Universidad de Cornell en el estudio de la progresión tumoral y metástasis en tumores de mama HER2+.
- Colaboración con los hospitales Arnau de Villanova (Lleida), Vall d'Hebron (Barcelona) Sant Pau (Barcelona) y Complejo Hospitalario de Santiago de Compostela en el estudio de marcadores de iniciación tumoral en cáncer de endometrio.

- Colaboración con la Dra. C Sanchez de la Universidad Complutense de Madrid en el papel de cannabinoides en cáncer de mama.
- Colaboración con el Dr. I Palmero del IIBM en el estudio de marcadores en senescencia.
- Colaboración con la Dra. A Cano (UAM-IIBM) en el estudio de marcadores de Transición Epitelio Mesenquima y su papel en progresión tumoral.
- Colaboración con la Dr D Torres (CIMUS, Santiago de Compostela) en el diseño de nanocápsulas en el tratamiento del cáncer.

#### **Colaboraciones del Dr. Alberto Muñoz**

- Intramuralmente colaboran con el Dr. Ramón Cantero (Cirugía General, previo Grupo IdiPAZ 41 dirigido por Dr. Damián García Olmo hasta su marcha y ahora gestionando la creación de un nuevo Grupo), la Dra. Aurora Burgos (Serv. Aparato Digestivo, Hosp. La Paz) y la Dra. Laura Guerra (Servicio Anatomía Patológica, Hosp. La Paz).
- Extramuralmente colaboran con numerosos grupos: Federico Rojo (Fundación Jiménez Díaz), Francisco X. Real (CNIO), José María Rojas (ISCI), Carlos López Otín (IUOPA, Oviedo), entre otros.

#### **Colaboraciones del Dr. Miguel Quintanilla**

- Función de podoplanina en la formación de invadopodios y la invasión tumoral. Colaboración con los Dres. Gareth Jones y Maddy Parsons, King's College London (Reino Unido).
- Utilización de células madre para nuevas estrategias de terapia anti-tumoral. Colaboración con la Dra. Pilar Martín-Duque, Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (Zaragoza) / Universidad Francisco de Vitoria (Madrid).
- Función de endoglin en la progresión maligna de carcinomas. Colaboración con el Dr. Carmelo Bernabéu. Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC (Madrid).
- Función de endoglin en la homeostasis epidérmica y en el mantenimiento y/o movilización de células madre epidérmicas. Colaboración con el Dr. Jesús Espada. Hospital Ramón y Cajal (Madrid).
- Función de receptores de cannabinoides en la carcinogénesis. Colaboración con el Dr. Eduardo Pérez-Gómez y Cristina Sánchez. Universidad Complutense (Madrid).

#### **Colaboraciones de la Dra. Gemma Domínguez**

- Rodrigo Barderas. Universidad Complutense de Madrid. Desarrollo conjunto de un método no invasivo para el diagnóstico precoz del cáncer de colon. Además el Dr. Barderas está colaborando en las aproximaciones proteómicas que estamos llevando a cabo actualmente para identificar dianas efectoras de la función oncogénica de  $\Delta Np73$ .
- Cristina Peña. Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro. La colaboración actualmente está dirigida en la evaluación del papel de  $\Delta Np73$  en procesos de angiogénesis.

- Félix Bonilla. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda (actualmente jubilado). Han colaborado en el proyecto de análisis de la funcionalidad de  $\Delta Np73$  en exosomas liberados por células tumorales y su valor pronóstico. La colaboración se extiende a los aspectos más clínicos de proyectos previos y en curso.
- Concha Muñoz, Yolanda Martínez Campos y Rufo Rodríguez. Hospital Virgen de la Salud de Toledo. Colaboración en la evaluación del valor pronóstico de las variantes de p73 y su relación con la supervivencia de los pacientes con cáncer de colon. Actualmente colaboran en el proyecto de “desarrollo de un método no invasivo para el diagnóstico precoz de cáncer de colon”.
- Isabel Sánchez. Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIB). Colaboración en el proyecto sobre “Regulación de la expresión de Mad2L1 por miRNAs y su correlación con la respuesta a terapia en cáncer gástrico: biomarcadores predictivos de respuesta”.
- Fernando Granado-Lorencio. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Ha colaborado en el proyecto de validación de un caroteno como compuesto antitumoral a través de la regulación negativa de  $\Delta Np73$ , siendo el responsable del estudio de intervención en humanos con este compuesto.
- Mario F. Fraga. HUCA. Colaboración en la identificación de la regulación epigenética de p73.
- José M. González Sancho. IIB. La colaboración se ha orientado hacia la evaluación de la regulación de p73 por Vitamina D.
- Luis Álvarez Vallina y Marta Compte. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda y Leadartis. Han colaborado en el proyecto de validación de un caroteno como compuesto antitumoral a través de la regulación negativa de  $\Delta Np73$ , apoyándonos en los análisis de citometría.
- Margot M. Marqués y Carmen Marín. Dada la experiencia de estas investigadoras en vía de p73, han cedido en varias ocasiones reactivos al grupo para llevar a cabo los experimentos.

## Previsión de recursos y actividad para los próximos años

### ***Necesidades más inmediatas***

- Becarios postdoctorales (2-3).
- Técnicos de laboratorio (2).
- Financiación para mantener la contratación de cuatro investigadores postdoctorales.
- Incremento de la financiación global (nacional e internacional) del grupo.

### ***Líneas de investigación a desarrollar***

- Caracterización de factores, microambiente tumoral y mecanismos implicados en la generación del nicho premetastásico. Papel de LOXL2, LOXL3 y EMT-TFs.
- Papel de LOXL2 en carcinomas epidermoides y relación con la vía Notch.
- Papel de LOXL3 en melanoma.

- Identificación de firmas moleculares de expresión génica en función de la expresión de LOXL2, LOXL3 y E47 en tumores primarios y metástasis.
- Caracterización molecular de modelos genéticos para LOXL2 y LOXL3 en modelos murinos de cáncer de mama y melanoma, respectivamente.
- Estudio de la expresión génica en células troncales/stem y fibroblastos normales y tumorales aislados de pacientes con cáncer de colon y de su respuesta a agentes quimioterápicos de uso clínico.
- Estudio de la expresión génica de células troncales/stem aisladas del recto normal y tumoral.
- Identificación de firmas de respuesta a tratamiento en cáncer de mama como plataforma diagnóstica.
- Análisis de nuevos genes candidatos en cáncer ginecológico.
- Uso de nuevos marcadores en el diagnóstico/pronóstico de cáncer ginecológico y de mama.
- Secreción de podoplanina asociada a microvesículas/exosomas. Implicaciones en la progresión tumoral.
- Función de podoplanina en la homeostasis epidérmica y en el mantenimiento y/o movilización de células madre epidérmicas en condiciones normales y patológicas (cáncer).
- Estudio funcional de las interacciones proteína-proteína mediadas por endoglin.
- Análisis del papel de  $\Delta Np73$  en procesos de angiogénesis y metástasis. Identificación de sus efectores en este contexto.
- Identificación de las vías de señalización a través de las cuales  $\Delta Np73$  participa en procesos de quimiorresistencia.
- Desarrollo de un método no invasivo para el diagnóstico precoz del cáncer de colon.

### ***Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación***

Para los próximos años continuar con las colaboraciones que actualmente mantienen. El grupo pretende ampliar las colaboraciones con otros enfocados en investigación clínica del IdiPAZ, o con otros grupos de la institución que puedan llevar líneas similares o complementarias con las de ellos.

Además se establecerán colaboraciones con los siguientes grupos, entre otros:

- Dr. A Shood (MD Anderson, Houston)
- Dr. R Vicente García (Universitat Pompeu Fabra, Barcelona)
- Drs Conxi Lázaro y Miguel Ángel Pujana (Idibell, Barcelona)
- Dr Santiago Ramón y Cajal (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona)
- Dr. Carsten Carlberg (Univ. Kuopio, Finlandia)
- Dr. Enikö Kallay (Univ. Viena, Austria) y otros.

***Plan de impacto***

- La previsión es publicar, al menos, entre 15-20 artículos por año en revistas de impacto medio-alto (entre artículos propios y colaboraciones), continuando la trayectoria del grupo.
- Solicitud de proyectos nacionales (entidades públicas y privadas) e internacionales (AICR, Horizonte 2020, NIH).

En conjunto, las líneas de investigación del grupo permitirán un avance en el conocimiento de los mecanismos básicos de progresión tumoral y metástasis. Desde una perspectiva traslacional es previsible que, al menos parte de estos conocimientos originen nuevos productos en forma de patentes, o de nuevos abordajes diagnósticos y/o terapéuticos. En concreto pretenden diseñar un chip para la detección precoz de cáncer de colon, entre otras aplicaciones clínicas de parte de la investigación del grupo.

## 5.37 Modelos Animales y Celulares para la Detección y Caracterización de Células Madre Leucémicas

### Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** Dra. Carmela Calés Bourdet
- **E-mail:** ccales@iib.uam.es
- **Web:** www.iib.uam.es

Perfil profesional	Nº personas
Investigador Postdoctoral	6
Investigador Colaborador	-
Investigador Predoctoral	3
Técnico de laboratorio	2
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo: 11</b>	

### Origen del grupo de investigación:

El grupo nace a raíz de colaboraciones entre algunos miembros del Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIB), Centro mixto del Consejo Superior de Investigaciones Biomédicas (CSIC) y la Universidad Autónoma de Madrid y facultativos del Hospital La Paz. Por interés común en determinadas neoplasias hematológicas (Linfomas, Mielodisplasias), y su estudio desde las perspectivas clínica y básica. Algunos de los componentes han solicitado Proyectos en común, algunos de ellos han sido financiados.

### Objetivos estratégicos:

El control apropiado de las células madre y de las progenitoras pluripotenciales de la homeostasis es fundamental para el desarrollo de trastornos hematopoyéticos proliferativos, tales como los síndromes mielodisplásicos o mieloproliferativos, leucemia y linfoma. Es bien sabido que las alteraciones en los programas transcripcionales dan lugar a fenotipos hiperproliferativos, que pueden contribuir a la insidiosa adquisición de fenotipos de células inmaduras.

- El grupo evalúa el papel de los reguladores transcripcionales, reguladores globales (tales como c-myc, c-myb, E2F), y controladores epigenéticos tales como factores PcG para limitar la capacidad de auto-renovación de progenitores mieloides y linfoides comunes.

Sus actividades principales son dos actividades:

- Investigación básica dirigida a desenmascarar los mecanismos moleculares responsables de la adquisición de fenotipos hematológicos malignos (modelos de

ratón, así como modelos celulares ex vivo para dar respuesta a las cuestiones señaladas anteriormente.

- Investigación dirigida a documentar los parámetros clínicos y marcadores moleculares que pueden usarse para lograr una mejor comprensión de la progresión y desenlace de enfermedades hematológicas, principalmente mielodisplasia, linfoma y mieloma múltiple.

***Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:***

- Papel de reguladores epigenéticos (genes Polycomb) y transcripcionales (reguladores eritro-megacariocitoides) en mielodisplasias y síndromes mieloproliferativos: modelos celulares y animales.
- Identificación de E2F1 y E2F4 como genes implicados en la formación de neoplasias linfoides y caracterización de su mecanismo de participación.
- Identificación de genes expresados diferencialmente entre tumores linfoides y células linfoides inmortales, pero no tumorales.
- Caracterización de los mecanismos reguladores de la muerte celular por el supresor tumoral Retinoblastoma.
- Desarrollo de un modelo murino de leucemia linfática crónica y su uso como modelo preclínico para el testado de nuevos fármacos.
- Caracterización de la función de TRAF3 en la diferenciación de linfocitos B y su implicación en procesos inflamatorios y autoinmunes in vivo y en el desarrollo de linfomas B en un modelo murino transgénico.
- Caracterización del papel de TRAF1 en la función de los linfocitos B y T in vivo.
- Desarrollo de un modelo murino de enanismo de mulibrey.
- Estudio de la función de TRIM37.
- Estudio preclínico del indol-3-carbinol y sus derivados para el tratamiento de la leucemia linfática crónica y el linfoma de Burkitt.

***Relación y colaboración con otros grupos de investigación:***

Colaboraciones dentro del grupo:

- Caracterización de los mecanismos reguladores de la muerte celular por Retinoblastoma y de líneas de linfoma de Burkitt (Dres. Campanero y Zapata).
- Células troncales preleucémicas en MDS (Dras. De Paz y Calés).

Colaboraciones intramurales:

- Caracterización de los mecanismos moleculares implicados en el remodelado patológico de la pared vascular (Dr. Campanero con Dra. Mercedes Salaíces; área 2, grupo 15).

- Caracterización histopatológica de los ratones deficientes en TRIM37 (Dr. Zapata con Dr. Regadera).
- Caracterización del mecanismo citotóxico del indol-3-carbinol y sus derivados (Dr. Zapata con Dr. Cristóbal de los Ríos)

Colaboraciones extramurales:

- Papel de reguladores epigenéticos del grupo Polycomb en MDS y Anemia aplásica (Dra. Calés con Dr. Vidal, del Centro de Investigaciones Biológicas, del Consejo Superior de Investigaciones Científicas).
- Identificación de E2F1 y E2F4 como genes implicados en la formación de neoplasias linfoides y caracterización de su mecanismo de participación (Dr. Campanero con Dr. Miguel Ángel Piris (CNIO; actualmente en el Hospital Marqués de Valdecilla en Santander).
- Caracterización del CCR7 como diana inmunoterapéutica (Dr. Zapata con Dra. Cecilia Muñoz Calleja del Hospital Universitario de la Princesa).
- Caracterización del mecanismo de acción de 4-1BB en inmunoterapia (Dr. Zapata con Dr. Ignacio Melero, CIMA y Clínica Universitaria de Navarra).
- Desarrollo de vectores virales de interés terapéutico (Dr. Zapata con Dr. Antonio Rodríguez Márquez, Dpto de Biología Molecular, UAM).
- Identificación de la función de IFI en modelos murinos de expresión inducible (Dr. Zapata con Dr. José Manuel Cuezva del Centro de Biología Molecular del Consejo Superior de Investigaciones Científicas).
- Caracterización de la función de BAFF y APRIL en modelos murinos de linfoma y cáncer de mama (Dr. Zapata con Dra. Lourdes Planelles de Centro Nacional de Biotecnología del Consejo Superior de Investigaciones Científicas).
- Caracterización de la citotoxicidad del I3C en células de pacientes con leucemia linfática crónica (Dr. Zapata con Dr. Ismael Buño del Hospital Gregorio Marañón).
- Caracterización de la citotoxicidad de la deguelina en células de pacientes con leucemia linfática crónica (Dr. Zapata con Dra. Paloma Pérez-Aciego de la Fundación Lair).
- El Dr. Zapata es miembro del consorcio MarinMab, participado además por PharmaMar, Francisco Sánchez-Madrid (UAM) y Fernando Albericio (IRB) para el desarrollo de una nueva generación de terapias anti-cáncer (Conjugados de anticuerpos a fármacos marinos). El Dr. Zapata también es miembro del consorcio TRIMAB CD137, participado además por Ignacio Melero (CIMA), Luis Alvarez-Vallina (Universidad de Aarhus, Dinamarca) y José Luis Pérez-Gracia (Clínica Universitaria de Navarra) para el desarrollo preclínico y traslacional de moléculas multivalentes y biespecíficas basadas en anticuerpos inmunoestimulantes anti-CD137.



## **Previsión de recursos y actividad para los próximos años**

### ***Necesidades más inmediatas***

- Personal postdoctoral
- Técnicos de laboratorio
- Ultracongeladores (espacio común limitado)

### ***Líneas de investigación a desarrollar***

- Evaluación de la presencia de células iniciadoras de MDS en pacientes mediante ensayos ex vivo (análisis clonogénicos) e in vivo (xenotrasplantes).
- Exploración de la afectación de tipos celulares no hematopoyéticos por acción de células iniciadoras de MDS en ratón.
- Determinación de la contribución al desarrollo tumoral de los genes expresados diferencialmente entre tumores linfoides y células linfoides inmortales, pero no tumorales e identificación de su mecanismo de participación.
- Caracterización de los mecanismos reguladores de la muerte celular por el supresor tumoral Retinoblastoma (ya iniciado).
- Caracterización de la implicación de miembros de la familia TRAF en el desarrollo de enfermedades linfoides (autoinmunidad, leucemia y linfoma, inflamación, etc).
- Desarrollo de modelos murinos de enfermedades humanas y su uso para el estudio preclínico de nuevos fármacos y abordajes terapéuticos.
- Caracterización preclínica del indol-3-carbinol y sus derivados (ya iniciado; patente: PCT/ES2014/070726).

Continuación de los estudios de los consorcios a los que pertenecemos:

- MarinMab: Desarrollo de una nueva generación de terapias anti-cáncer: Conjugados de anticuerpos a fármacos marinos.
- TRIMAB CDI37: Desarrollo preclínico y traslacional de moléculas multivalentes y biespecíficas basadas en anticuerpos inmunoestimulantes anti-CDI37.

### ***Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación***

- Mantener y potenciar las colaboraciones actuales (posibilidad de petición de financiación conjunta).
- Colaboración extramural con el grupo de la Dra. María Luisa Cayuela (Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia) en la identificación de los mecanismos de migración e invasión de los tumores hematopoyéticos empleando zebrafish como modelo.

Otros contactos ya establecidos y que supondrán colaboraciones que se iniciarán en breve:

- Colaboración con el Dr. Mikihiro Naito (Director, Division of Molecular Target and Gene Therapy Products, National Institute of Health Sciences, Japón) en el desarrollo de moduladores de la actividad ubiquitina ligasa de las proteínas de las familias TRAF e IAP.
- Colaboración con el Dr. Herbert C. Morse III (Chief, Virology and Cellular Immunology Section, NIAID, NIH, Bethesda) en la caracterización de las patologías inmunes desarrolladas por los modelos murinos desarrollados en el laboratorio.
- Colaboración con el Dr. Miguel Angel Piris (Jefe de Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander) en la caracterización de las leucemias y linfomas desarrollados por los modelos murinos desarrollados en el laboratorio.

### **Plan de impacto**

#### **Financiación:**

- Disponen de proyectos SAF2013 vigentes hasta el fin de 2017 (Dres. Calés y Campanero). Y prevén conseguir nuevos proyectos SAF en la convocatoria 2015 (Dr. Zapata) o en la de 2017 o 2018, tras la finalización de los actuales. Igualmente, pretenden renovar el proyecto INNPACTO MarinMab del consorcio dirigido por PharmaMar (Dr. Zapata).
- Se encuentran en la última fase de evaluación de un proyecto RCT solicitado por el consorcio TRIMAB CDI37 (Dr. Zapata).
- Se les ha planteado la cooperación en un proyecto EXPLORA con participación empresarial que será solicitado en la futura convocatoria (Dr. Zapata).
- También les proponen solicitar financiación de fundaciones nacionales (AECC y Mutua Madrileña) y de entidades internacionales.

#### **Publicaciones:**

- Las previsiones de publicaciones (artículos sometidos o en fase final de preparación) para el presente año son de 6-8.
- Prevén un mínimo de 3-4 publicaciones/año como autores principales en revistas internacionales en el primer cuartil o decil de sus categorías, así como publicaciones adicionales como coautores en el mismo tipo de revistas.

#### **Avances:**

- Pretenden identificar los mecanismos por los cuales genes del grupo Polycomb son capaces de inducir MDS, También iniciar un estudio con células de pacientes que nos permita determinar la existencia de células iniciadoras de mielodisplasia y de leucemias derivadas.
- Prevén identificar el mecanismo de inhibición de muerte celular por la proteína Retinoblastoma, lo que podría permitir el diseño de herramientas para suprimir esta

capacidad y facilitar la muerte de las células tumorales. También determinar la contribución de diversos genes de interés a la formación y diseminación de determinadas neoplasias hematológicas.

## 5.45 Investigación y Diagnóstico de Enfermedades Metabólicas Hereditarias

### Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** Dra. María Belén Pérez González
- **E-mail:** bperez@cbm.csic.es

Perfil profesional	Nº personas
Investigador Postdoctoral	3
Investigador Colaborador	8
Investigador Predoctoral	5
Técnico de laboratorio	6
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo: 22</b>	

### Origen del grupo de investigación:

El grupo que actualmente lidera la Dra. María Belén Pérez, profesora titular de la UAM, fue creado y dirigido hasta su jubilación por Magdalena Ugarte, catedrática de la UAM. Es un grupo dedicado al diagnóstico e investigación de las enfermedades metabólicas hereditarias con un equipo multidisciplinar de bioquímicos y genetistas dedicados a la asistencia y a la docencia que nace en el seno de un grupo de investigación de la Universidad.

### Objetivos estratégicos:

La estrategia de trabajo está dirigida a mejorar el diagnóstico de las enfermedades metabólicas hereditarias para en definitiva poder tratar racionalmente a los pacientes. Para ello, se siguen dos objetivos concretos:

- Investigación metabolómica para identificar nuevos biomarcadores y aplicación de tecnologías de secuenciación masiva para elucidar las bases.
- Identificación de dianas y nuevas aproximaciones terapéuticas en EMH basadas en los estudios de la fisiopatología de la enfermedad y en el análisis de los mecanismos de acción de los cambios genéticos detectados. En esta parte profundizamos en los mecanismos causantes de la disfunción mitocondrial asociada a numerosas patologías, analizamos los procesos de splicing y los mecanismos de pérdida de función de las proteínas mutantes. Todo ello destinado a la aplicación de terapias génicas o farmacológicas que actúen en la base molecular de la enfermedad.

***Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:***

- Estudio de las bases genéticas de enfermedades metabólicas hereditarias. Identificación de genes y mutaciones causantes de patología tendiendo a la implementación de la secuenciación masiva como método de diagnóstico.
- Análisis del perfil metabólico de nuevas entidades clínicas.
- Investigación de chaperonas farmacológicas para el tratamiento de mutaciones missense.
- Investigación de fármacos que corrigen el efecto de parada para el tratamiento de mutaciones sin sentido.
- Investigación de terapias de corrección de mRNA como la terapia antisentido.
- Estudio de la disfunción mitocondrial. Investigación de la patología mitocondrial y estudios de estrés oxidativo y estrés del retículo en acidurias orgánicas y trastornos congénitos de glucosilación. Investigación de opciones terapéuticas basadas en antioxidantes y otros correctores de la disfunción mitocondrial.
- Registro de pacientes de enfermedades metabólicas hereditarias

***Relación y colaboración con otros grupos de investigación:***

- Aurora Martínez. Universidad de Bergen (Noruega).
- Gert Matthijs. Universidad Católica de Leuven (Belgica).
- Ruma Barnejee. Universidad de Michigan (USA).
- Peter Bross. Universidad de Aarhus (Dinamarca).
- Beat Thony. University of Zurich (Suiza).
- Richard A. Gatti, UCLA School of Medicine (USA).
- Sonia Pavlovic/Maja Stojiljkovic, Institute of Molecular Genetics and Genetic Engineering, Belgrade (Serbia).
- Michael Barry, Mayo clinic Rochester (USA).
- Toru Miyazaki, University of Tokio (Japón).
- Benoit Deprez/Terence Beghyn Universidad de Lille (Francia).

**Previsión de recursos y actividad para los próximos años**

***Necesidades más inmediatas***

El mayor problema del grupo en la actualidad es la falta de becas/contratos que permitan a los estudiantes continuar con el programa de posgrado que les lleve hacia una realización de tesis doctoral. Tampoco hay suficientes contratos para atraer a posdoctorales. En resumen, el mayor problema del grupo es la financiación del personal.

***Líneas de investigación a desarrollar***

- Transferencia de los fármacos identificados a ensayos preclínicos colaborando con empresas biotecnológicas para hacer clínica médica.
- Avanzar en estudios preclínicos generando y estudiando modelos de enfermedad tanto celulares como animales.
- Generación de líneas de iPS a partir de fibroblastos de pacientes con acidemias orgánicas y defectos congénitos de glicosilación y diferenciación a neuronas, cardiomiocitos o hepatocitos.

***Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación***

Se mantendrán las colaboraciones que el grupo de investigación viene desarrollando durante los últimos años.

***Plan de impacto***

- Solicitud de dos proyectos de Horizonte 2020.
- La previsión es la de mantener el ritmo de publicaciones que hasta ahora llevan.

## 6. CIRUGÍA, TRANSPLANTES Y TECNOLOGÍAS PARA LA SALUD.

**Coordinador: Leopoldo Martínez Martínez**

- **Cargo del Coordinador de Área:** Jefe de Servicio de Sección de Cirugía Pediátrica
- **E-mail:** leopoldo.martinez@salud.madrid.org

Grupo	Nombre de grupo	Responsable de grupo
<b>Consolidados</b>		
Cód. 12	Investigación en Nutrición y Alimentos Funcionales (NUTRINVEST)	Dra. Carmen Gómez Candela
Cód. 38	Cirugía de Malformaciones Congénitas	Dr. Leopoldo Martínez Martínez
Cód. 39	Cirugía Experimental	Dr. Juan José Vázquez Estévez
Cód. 40	Fisiopatología Ósea y Biomateriales	Dra. Nuria Vilaboia Díaz
Cód. 42	Ingeniería Celular	Dra. María Paz de Miguel González
Cód. 43	Farmacología Clínica	Dr. Jesús Frías Iniesta
Cód. 46	Investigación de Cirugía OsteoArticular (GICOA)	Dr. Enrique Gómez Barrena

### Objetivos generales del Área:

La heterogeneidad del grupo y la ausencia de actividades comunes en los últimos años han hecho que los objetivos generales sean la suma de los objetivos individuales de cada uno de los grupos que lo componen.

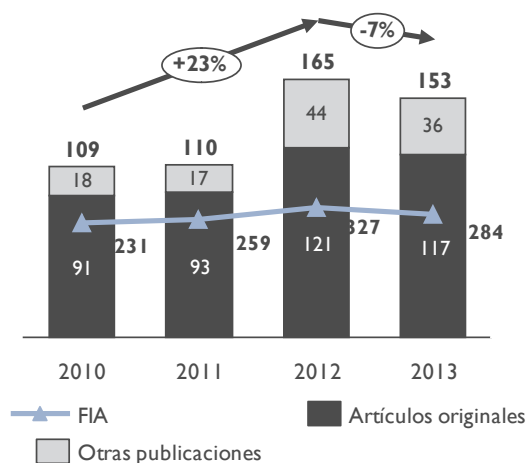
### Líneas de investigación y grupos implicados en cada una de ellas:

Como se ha expuesto anteriormente, las áreas de investigación de este heterogéneo grupo son la suma de las áreas de cada grupo. La opinión personal del coordinador, es que el “cajón de sastre” que forma el Área refleja la falta de áreas u objetivos comunes, tal y como expresó en su momento al equipo auditor. A continuación se describe la relación de los diferentes Grupos que componen esta área:

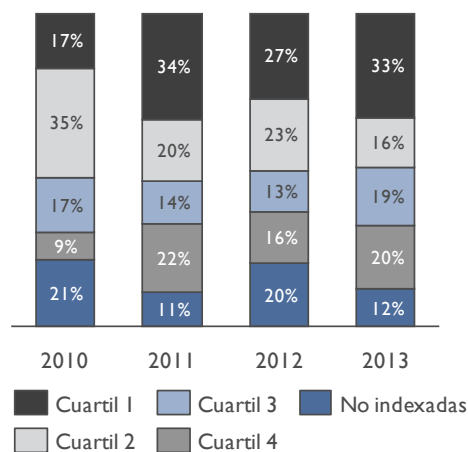
- 1.- Cirugía de las malformaciones congénitas.
- 2.- Cirugía Experimental.
- 3.- Fisiopatología ósea y biomateriales.
- 4.- Terapia celular y genometástasis.
- 5.- Ingeniería celular.
- 6.- Farmacología clínica.

## Resumen de la actividad investigadora del Área 6: 2010-2013

Producción científica y factor de impacto



Artículos originales publicados por cuartiles



## Previsión de desarrollo en los próximos 5 años

Existen líneas de investigación que podrían ayudar a establecer algunas sinergias entre los grupos que componen el Área. Algunas de ellas ya existen, pues la colaboración entre varios de ellos es un hecho. Algunos de las áreas a desarrollar que necesitarían aumentar esta colaboración podrían ser:

- Ingeniería celular y de órganos, hasta ahora poco desarrollada.
- Células madre y precursoras. Una de las líneas más exitosas en determinados grupos y que han motivado colaboración entre varios de ellos. Es, seguro, una de las posibilidades de futuro.
- Modelos animales. Modelos celulares. Requieren personal entrenado en técnicas de cultivo celular y de otros que dominen los modelos animales de enfermedades humanas.
- Cirugía mínimamente invasiva: uno de los campos traslacionales más importantes en los últimos años, una demanda permanente de la población y un indicador de calidad de los sistemas sanitarios.



## 6.12 Investigación en Nutrición y Alimentos Funcionales – NUTRINVEST

### Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** Dra. Carmen Gómez Candela
- **E-mail:** cgcandela@salud.madrid.org

Perfil profesional	Nº personas
Investigador Postdoctoral	2
Investigador Colaborador	4
Investigador Predoctoral	6
Técnico de laboratorio	-
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo: 12</b>	

### **Origen del grupo de investigación:**

La Dra. Gómez Candela, lleva desarrollando su labor investigadora en paralelo a sus tareas asistenciales desde hace más de 2 décadas. El área principal de investigación en los primeros años de su trayectoria investigadora fue la Nutrición Artificial. Sin embargo, a partir del año 2006, comenzó a desarrollar una nueva línea de investigación en el área de la evaluación de las propiedades biológicas de compuestos bioactivos y alimentos funcionales mediante estudios experimentales en animales y ensayos clínicos en humanos de forma estructurada.

El equipo investigador en un principio estuvo constituido por integrantes del grupo de cirugía experimental dirigido en aquel entonces por el Dr. Enrique de Miguel, los cuales eran responsables del desarrollo de los estudios en modelos animales, y por parte del personal de la Unidad de Nutrición clínica y Dietética dirigido por la Dra. Gómez Candela, los cuales se ocupaban del desarrollo de los ensayos clínicos en humanos. Dado que el número de estudios a desarrollar en el área de ensayos clínicos en humanos, comenzó a crecer considerablemente, el grupo dirigido por la Dra. Gómez Candela decidió formalizar la creación del grupo de investigación en Nutrición y alimentos funcionales de manera independiente.

### **Objetivos estratégicos:**

- Ayudar a clarificar la evidencia científica existente en torno al área de la nutrición y los compuestos bioactivos y alimentos funcionales.
- Colaborar con las empresas agroalimentarias en la investigación de nuevos productos de I+D con potencial beneficio para la salud de diferentes colectivos.

- Colaborar con las empresas agroalimentarias en el asesoramiento y preparación de documentación científica para diferentes instituciones (EFSA, AECOSAN, CDTI...).
- Difusión de resultados en el entorno científico (congresos, jornadas...).
- Difundir conocimientos adecuados del área de la nutrición y la alimentación funcional entre la población general.

***Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:***

- Evaluación de la actividad biológica y propiedades saludables de compuestos bioactivos, alimentos funcionales o dietas en humanos, mediante diseño de estudios observacionales o de ensayos clínicos de intervención dietética en sujetos sanos o con patologías.

El grupo desarrolla investigación clínica consolidada en las siguientes áreas:

- Obesidad.
- Enfermedad Cardiovascular.
- Aparato Digestivo.
- Oncología.
- Trastorno de la Conducta Alimentaria.
- Enfermedad Renal.
- Nutrición Artificial.

***Relación y colaboración con otros grupos de investigación:***

NUTRINVEST colabora en diferentes proyectos con algunos de los siguientes grupos o servicios del HULP:

- Grupo de cirugía experimental: para la realización de estudios en modelos animales y para la determinación de marcadores inflamatorios y de oxidación de interés en el área de la Nutrición.
- INGEMM: para estudios de nutrigenética/nutrigenómica.
- Grupo de inmunidad innata: para realización de estudios ex vivo de la respuesta inmune a probióticos.
- Grupo de Nefrología: para la realización de estudios nutricionales en pacientes con enfermedad renal.
- Grupo de Oncología trasnacional: para la realización de estudios nutricionales en pacientes oncológicos.
- Laboratorio de gastroenterología: para la realización de marcadores de inflamación en heces.
- Unidad metabólico vascular: para la realización de la prueba de la “dilatación de la arteria braquial mediada por flujo” en estudios de factores de riesgo cardiovascular.

- Medicina Nuclear: para realizar estudios de composición corporal mediante la técnica de la “Absorciometría dual de rayos X (DXA)”.
- UCICEC: para la realización de estudios en agudo en los que los voluntarios de los ensayos clínicos deben pasar varias horas consecutivas con miembros del equipo y en los que es necesario hacer varias determinaciones sanguíneas y otras pruebas se utilizan las salas y algunos servicios (enfermeras...) del UCICEC.

En cuanto a entidades externas al HULP, NUTRINVEST ha colaborado tanto con entidades públicas como privadas en diferentes proyectos de investigación:

### **Organismos públicos**

- ICCV - Instituto Catalán de Ciencias Cardiovasculares.
- Imdea - Instituto Madrileño de Estudios Avanzados.
- CIAL - Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación.
- Departamento de Bioactividad y Análisis de alimentos. Grupo Lípidos. Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL) CSIC-UAM.
- INEF - Facultad de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte.
- IATA - INSTITUTO DE AGROQUÍMICA Y TECNOLOGÍA DE ALIMENTOS - CSIC.
- FOOD CONSULTING & ASSOCIATES S.L.
- UCM - Universidad Complutense de Madrid.
- UNED - Universidad Nacional de Educación a Distancia.
- CEU - Fundación Universitaria San Pablo.
- Universidad de Granada.
- Vall d'Hebron - Hospital Universitari Vall d'Hebron.

### **Empresas privadas**

- Creaciones Aromáticas Industriales S.A. (CARINSA).
- Probelte Pharma S.A.
- Ibermática SA
- Embutidos Frial S.A.
- Nutra Omega Biotecnológica Oleica S.L.
- Lodyn S.L.
- AZTI-Tecnalia.
- Grupo Lactalis Iberia S.A.
- Embutidos Frial S.A.
- Foncasal S.L. (surimi)

- Vinos Torres.
- Migasa (diglicéridos).
- Corporación Alimentaria Peñasanta S.A. (Central Lechera Asuriana).
- TEREOS.
- VEGENAT S.A
- Nutrición Medica S.L
- SPRIM Advanced Life Science
- Consorcio ALIBRID-CM
- ABBOTT Laboratories LLC. Global Health Care & Medical Research
- Fresenius Kabi España, S.A
- Grifols
- Danone-Nutricia

## **Previsión de recursos y actividad para los próximos años**

### ***Necesidades más inmediatas***

- Estabilización del personal investigador. Actualmente, los contratos de investigadores postdoctorales y predoctorales del grupo se obtienen de la financiación de los proyectos privados obtenidos. Pero ninguno de ellos son personal permanente del equipo.
- Espacios. Aunque actualmente se ha asignado al grupo un despacho y 2 puestos para investigadores predoctorales en la sala común de la planta 2 del nuevo edificio IdiPAZ, las dimensiones asignadas son algo justas para poder ubicar toda la documentación y material relacionado con los ensayos clínicos que mantenemos en custodia.

### ***Líneas de investigación a desarrollar***

El grupo sigue manteniendo su línea principal de investigación, siendo sus 2 áreas principales el estudio de la Obesidad y la Enfermedad Cardiovascular. Además, en este año se iniciará una nueva área de estudio en torno a la salud ósea y su relación con el consumo de algunos nutrientes y compuestos bioactivos derivados de los alimentos. También se ha realizado una propuesta a los proyectos del plan nacional para llevar a cabo la investigación del efecto de algunos nutrientes sobre la función cognitiva en personas de edad avanzada. Estamos participando en un estudio europeo sobre prevención de diabetes tipo 2 (Dr. R. Gabriel).

### ***Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación***

El grupo de investigación forma parte de 2 consorcios con empresas y otras entidades públicas que desarrollaran su actividad en el campo de la investigación en la alimentación funcional entre 2015-2018:

- Consorcio ALIBIRD. (Financiado por la Comunidad de Madrid: Convocatoria en Tecnologías 2013. (B.O.C.M. Núm. 256 28/10/2013)). <http://www.alibird.org/>. Este consorcio está constituido por diferentes organismos públicos que tienen como fin común desarrollar alimentos funcionales con potencial beneficio para la salud.
- Consorcio BONEFOOD (financiado por el CDTI: REP.: DI-20131125). Consorcio constituido por empresas y OPIS, cuyo fin es desarrollar Alimentos funcionales con beneficio sobre la salud ósea.

Por otra parte, el grupo tiene pendiente la resolución de un proyecto H2020 recientemente solicitado (Call: H2020-PHC-2015-two-stage; Topic: PHC-04-2015; Type of action: RIA; Proposal number: 666894-I; Proposal acronym: CL-HWGP). En caso de aprobación, el trabajo del equipo se desarrollará entre 2015-2017.

También se ha presentado a la última convocatoria de Plan Nacional (Convocatorias 2014; Proyectos de I+D “EXCELENCIA” y Proyectos de I+D+I “RETOS INVESTIGACIÓN”) un proyecto coordinado junto con diferentes instituciones públicas (CIAL-UAM; IMDEA Alimentación; UNED). En caso de resolución favorable, se desarrollarían los trabajos en los próximos 3 años.

Además el grupo, tiene ya cerrados contratos de colaboración con la empresa ALICORP S.A.A y con la empresa AZUCARERA S.A. para desarrollar ensayos clínicos en el año 2015.

### ***Plan de impacto***

Publicaciones:

Artículos: 5-8 artículos en revistas indexadas/año

Capítulos de libro: 8-12/año

Libros: al menos dos libros editados por nosotros.

Comunicaciones a congresos: 10-15 /año

Financiación:

CDTI

## 6.38 Cirugía de Malformaciones Congénitas

### Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** Dr. Leopoldo Martínez Martínez
- **E-mail:** leopoldo.martinez@salud.madrid.org

Perfil profesional	Nº personas
Investigador Postdoctoral	2
Investigador Colaborador	2
Investigador Predoctoral	-
Técnico de laboratorio	-
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo:</b>	<b>4</b>

### Origen del grupo de investigación:

El Departamento de Cirugía Pediátrica inició con la inauguración del Hospital Infantil La Paz una línea de colaboración con el Servicio de Cirugía Experimental que no ha decrecido con el tiempo. Desde los cursos de microcirugía de los años 70 y 80, hasta los más recientes de laparoscopia, siempre ha habido miembros del Servicio involucrados en las actividades del “experimental”. Pero fue hace unos 20 años, con la llegada del Dr. Tovar Larrucea desde el Hospital Virgen de Aránzazu de San Sebastián, cuando se inició la línea de investigación de hernia diafragmática congénita. De forma progresiva se incorporaron miembros del staff del Departamento. Entre ellos destacó el Dr. Díez Pardo, verdadero artífice de una línea nueva al crear el modelo de atresia esofágica inducida con adriamicina. Los demás que nos se han ido añadiendo con el tiempo no son sino herederos de estos primeros. Se han abierto otras líneas desde entonces, incluidas el estudio del reflujo gastroesofágico o el trasplante intestinal.

### Objetivos estratégicos:

- Profundizar en el conocimiento de los mecanismos celulares y moleculares de algunas malformaciones congénitas usando modelos animales, cultivos celulares o de órganos y, eventualmente, animales genéticamente modificados.
- Desarrollar formas de tratamiento prenatal para intentar corregir o mejorar las malformaciones.
- Perfeccionar tratamientos postnatales de dichas malformaciones.
- Investigar problemas de rechazo y compatibilidad en modelos de trasplantes de órganos sólidos en los modelos animales.

***Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:***

- **HERNIA DIAFRAGMATICA CONGENITA. HIPOPLASIA PULMONAR:**  
El grupo ha trabajado desde hace más de 20 años en el problema de la HDC utilizando el modelo de nitrofen. En esta línea se han obtenido ayudas tanto para caracterizar morfológicamente la malformación como para su estudio patogénico a nivel genético molecular. Se han desarrollado técnicas de cultivo de órganos y de modulación mediante tratamientos prenatales.
- **ATRESIA ESOFAGICA Y ORGANOGENESIS REGIONAL CARDIOPULMONAR ANORMAL:**  
Al grupo cabe el honor de haber sido el pionero en desarrollar un modelo experimental de atresia esofágica y asociación VACTERL en la rata usando la adriamicina como teratógeno. Se ha desarrollado de forma algo más discontinua, pero también a todos los niveles descritos en el apartado anterior. Ha sido la más fructífera en los últimos años, cuando han focalizado en la relación de las hormonas tiroideas o del desarrollo pulmonar y esta malformación.
- **TRASPLANTE INTESTINAL Y RECHAZO DEL INJERTO:**  
El equipo lleva varios años trabajando en una línea de investigación de trasplante intestinal ortotópico en la rata. Estudiando en el modelo experimental los factores que favorecen o no el rechazo del injerto. Su conexión con la clínica es patente e inmediata, pues el Servicio de Cirugía Pediátrica del Hospital La Paz es uno de los de mayor experiencia en este campo en toda Europa.
- **CIRUGIA FETAL:**  
También con un gran carácter e inspiración traslacional, ha comenzado desde hace 5 años una línea de investigación de cirugía fetal en el modelo de cordero y también en la inducción de mielomeningocele mediante ácido retinoico en el feto de rata.

***Relación y colaboración con otros grupos de investigación:***

**Colaboraciones intramurales:**

Con los grupos que realizan terapia celular (uso de células madre en la prevención del rechazo en trasplante). Con los laboratorios centrales del Edificio de I+D, en concreto con el laboratorio de Inmunohistoquímica, pues han compartido ayudas, participación en proyectos y producción científica con la Dra. Maite Vallejo. Igualmente con cultivos celulares y con algunos laboratorios del Ingemm, lugar en el que se encuentra desde hace algunos años el laboratorio.

**Colaboraciones extramurales:**

Con grupos de la Red de Investigación en Salud Materno Infantil (Red Samid) del Instituto de Investigación Carlos III, Red a la que nuestro grupo pertenece desde el inicio hace unos 8 años. Con determinados grupos de la Red (Hospital de Cruces, Hospital Gregorio Marañón y Hospital del Mar de Barcelona) las colaboraciones han sido a nivel docente. Se ha intentado la financiación de ayudas FIS conjuntas pero no ha sido posible hasta ahora. Tienen también colaboraciones puntuales con el grupo de Genética

Molecular de la Facultad de Biología de la Universidad Complutense de Madrid, con los que han logrado alguna publicación conjunta y presentado, aún sin éxito, algunas ayudas relacionadas con el cáncer.

## **Previsión de recursos y actividad para los próximos años**

### ***Necesidades más inmediatas***

La necesidad más acuciante es la de financiación externa. Tienen una situación paradójica, pues la Red les concede financiación para la contratación de personal pero no tienen ayudas concedidas que puedan usar para gastos de material o fungibles. De esta forma se demora la incorporación de personal externo hasta que se consiga algo de financiación.

Por otra parte, al ser un grupo compuesto mayoritariamente por clínicos, la disponibilidad de tiempo para la investigación es siempre un problema. En un contexto en el que la plantilla del Servicio se ha visto reducida en un 40% en los últimos 5 años, hablar de dedicar horas a la investigación conduce a darse de bruces con la realidad. La investigación en cirugía experimental requiere tiempo y esfuerzo personal, pero también una estructura que lo facilite y eso ahora mismo no existe.

### ***Líneas de investigación a desarrollar***

- Seguir con las líneas abiertas y descritas más arriba.
- Iniciar proyectos con otros grupos de la Red Samid en el modelo animal de Síndrome Alcohólico Fetal, colaborando con ellos en la manipulación fetal, estudios cerebrales, de comportamiento, entre otros, según distintos patrones de bebida.
- Intentar una nueva línea de investigación más traslacional en el Cáncer Infantil, contando para ello con el trabajo ya iniciado con la Universidad Complutense y con la incorporación a IdiPAZ del Dr. Antonio Pérez, con el que les une una estrecha relación personal y profesional.

### ***Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación***

Mantener las colaboraciones que el grupo de investigación viene desarrollando durante los últimos años.

### ***Plan de impacto***

La especialidad nunca genera grandes impactos de publicación y casi siempre acceden a líneas de financiación escasas. Después de muchos años, el grupo es conocido en todo el mundo por desarrollar los modelos experimentales de hernia diafragmática y atresia de esófago, pero las publicaciones que lo demuestran nunca han tenido impactos altos pues son ámbitos de muy poco interés en general. Pasaran algunos años en los que notarán la



ausencia del Dr. Tovar, como líder del grupo, y esta transición será dura. Durante el año pasado y este quizás recogerán algunos frutos de sus aportaciones finales, pero después seguro que sufrirán un bache. El grupo espera mostrarse competitivos en el 2015 para obtener financiación pública, pues la privada se les esquivo. La nueva línea de estudio del cáncer infantil les ofrece alguna esperanza en este sentido.

Respecto a los avances, no esperan muchos cambios en lo obtenido hasta ahora. La traslación de los resultados a la clínica no es sencillo, máxime cuando los productos o técnicas que usan están contraindicados formalmente en los seres humanos.

## 6.39 Cirugía Experimental

### Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** Dr. Juan José Vázquez Estévez
- **E-mail:** jjose.vazquez@salud.madrid.org

Perfil profesional	Nº personas
Investigador Postdoctoral	2
Investigador Colaborador	5
Investigador Predoctoral	-
Técnico de laboratorio	-
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo:</b>	<b>7</b>

### Origen del grupo de investigación:

El grupo tiene su origen en el Servicio de Cirugía Experimental del Hospital Universitario La Paz, centrado inicialmente en modelos quirúrgicos para el desarrollo de proyectos de investigación pero también para la formación o entrenamiento quirúrgico. El grupo, por tanto, es responsable de las instalaciones y recursos que aportan apoyo institucional de animales.

Paralelamente el grupo trabajó en proyectos y modelos de patologías quirúrgicas relacionadas con el sistema digestivo. Ello facilitó una línea de investigación basada en tratamientos coadyuvantes o sustitutivos basados en el empleo de fármacos y nutrientes. En la última fase, el grupo se ha centrado en las terapias basadas en el empleo de dietas con compuestos bioactivos de acción aditiva o sinérgica.

La reciente incorporación de personal científico de alta cualificación experto en bases moleculares del cáncer, así como la obtención de un proyecto competitivo ha permitido al grupo abordar una serie de ambiciosos estudios centrados en cáncer y metabolismo.

### Objetivos estratégicos:

Los avances en el ámbito biomédico están ligados en gran medida al desarrollo de modelos experimentales “in vivo” e “in vitro” que reproduzcan de forma total o parcial la anatomía, fisiología o fisiopatología del fenómeno que se quiere estudiar. En este sentido, el grupo de Cirugía Experimental es un grupo multidisciplinar que engloba investigadores clínicos y básicos con la finalidad de desarrollar modelos experimentales aplicables en investigación y docencia.

El objetivo de formación o entrenamiento quirúrgico ha evolucionado considerablemente pero sigue siendo una responsabilidad de Cirugía Experimental. Por ello existe un desarrollo estratégico centrado en el empleo de alternativas al uso de animales mediante el empleo de simuladores. Esta línea de investigación paralela pretende desarrollar nuevos modelos de simulación que permitan el desarrollo de técnicas quirúrgicas avanzadas trasladables al entorno clínico.

La simulación médica es un método de entrenamiento a través del cual los participantes se familiarizan ejercitando sus competencias en una situación semejante a la que tiene lugar en la vida real. Dichos ejercicios se desarrollan mediante el uso de maniqués que nos permiten aproximarnos a situaciones casi reales de cualquier tipo de proceso que tiene lugar durante la práctica médica. La simulación se ha desarrollado también en otros campos como la aviación, la defensa militar, la energía nuclear, etc. Hoy en día, está considerada una herramienta vital para mejorar la eficiencia en el tratamiento de los procesos médicos. Actualmente el grupo se encuentra en fase de desarrollo de una Unidad de Simulación que contará con habitaciones de alta fidelidad, una habitación para la realización de técnicas quirúrgicas (Skill lab) y una sala de debriefing.

En el ámbito de la investigación básica y traslacional el grupo cuenta con experiencia en la evaluación de las propiedades fisiológicas de compuestos e ingredientes con efectos bioactivos. Para ello el grupo de investigación cuenta con diferentes modelos animales que simulan las enfermedades crónicas más habituales asociadas a la sobrealimentación (obesidad, dislipidemia, diabetes e hipertensión). En cuanto a la metodología empleada para evaluar la eficacia de los compuestos estudiados destaca el estudio, tanto a nivel plasmático como tisular, de marcadores de inflamación y hormonas reguladoras del metabolismo energético. También se realizan estudios de inmunohistoquímica, así como la modulación de la expresión génica mediante qPCR.

Recientemente y gracias a la financiación de un proyecto FIS, están realizando estudios que pretenden identificar nuevos biomarcadores moleculares para la detección temprana del hepatocarcinoma. La experiencia previa en estudios realizados sobre la capacidad antiproliferativa y prodiferenciadora de la SerpinA3 son la base de partida para Este proyecto.

***Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:***

- Modelos experimentales en Biomedicina. Simulación
- Metabolismo y compuestos bioactivos.

***Relación y colaboración con otros grupos de investigación:***

El grupo de Cirugía Experimental colabora con distintos grupos clínicos y de investigación:

- Cirugía Plástica (Dr. Casado y Dr. Landín)
- Cirugía Vasculat (Dr. Riera)
- Cardiología (Dr. Jiménez Valero)
- Cirugía Maxilofacial (Dr. Bagueño y Del Castillo)
- Grupo 13. Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid Dra. Mercedes Ferrer (UAM)
- Grupo 12 Nutrición y alimentos Funcionales. Dra. Carmen Gómez Candela
- Grupo 20 Respuesta Inmune Innata. Dr Eduardo López Collazo

Colaboración extramural:

- Dra. Laura Bravo, Beatriz Sarriá y Raquel Mateos. (ICTAN-CSIC)
- Dr. Javier Fontecha (CIAL)
- Dra. Ana Ramírez y Francesco Vissoli. (IMDEA-Alimentación)
- Dr José Serrano y Dra Ana Belén Granado Serrano Departamento de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad de Lleida; C/ Montserrat Roig 2. 25008, Lleida, Spain.
- Dra Sonia Guadalupe Sáyago Ayerdi. Instituto Tecnológico de Tepic, Laboratorio Integral de Investigación en Alimentos, Tepic, Nayarit, México
- Dr. Ignacio Álvarez. Dpto de Medicina y Cirugía. Facultad de Veterinaria. UCM

## Previsión de recursos y actividad para los próximos años

### ***Necesidades más inmediatas***

Las necesidades más inmediatas del grupo se centra en la estabilización laboral del personal investigador con dedicación completa a la investigación y la búsqueda de financiación para el desarrollo de los proyectos.

### ***Líneas de investigación a desarrollar***

- Desarrollo de nuevos modelos en Simulación.
- Metabolismo y cáncer.

### ***Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación***

- Fundación Mapfre / Instituto de Seguridad Vial.
- Dra. Sonia G Sáyago Ayerdi.
- Laboratorio Integral de Investigación en Alimentos (LIIA). Instituto Tecnológico de Tepic-Tepic Nayarit, México

### ***Plan de impacto***

Actualmente tienen 2 manuscritos que están siendo evaluados en revistas de alto impacto (primer cuartil de su área) en la que el grupo aparece como primer autor y colaborador. Por otra parte se están completando 4 manuscritos correspondientes a las líneas del grupo en la que son autores principales (primer, último y/o correspondiente) y varios manuscritos en los que participamos como colaboradores. .

Próximamente se presentaran públicamente el Libro, Manual de Urgencias en Pediatría. (29 de abril de 2015)

Artículo, “Quality of life in children one year after traffic/crash” (en elaboración para publicación en Revista europea Pediatric Surgery International).

La previsión de obtención de financiación incluye convocatorias públicas, así como contratos privados con empresas. Por un lado, forman parte de dos proyectos del Plan Nacional que están siendo evaluados. Además, están realizando un convenio de colaboración con la empresa IGENFARMA para el desarrollo de dos productos en el ámbito de la obesidad y envejecimiento. El objetivo de estos estudios es la realización de patentes y la licencia de estas mismas. En este sentido, el grupo cuenta con la experiencia en la realización del producto Menoyn, que ha sido la primera patente licenciada de IdiPaz disponible en el mercado.

La previsión en solicitud de proyectos en los próximos años es ambiciosa. En cuanto a proyectos nacionales tienen contactos con varias empresas y centros de investigación interesadas en formar parte de los proyectos financiados por el CDTI (RETOS, CIEN, IMPACTO) también, como convocatoria de CDTI forman parte de un pre-consorcio para la solicitud de un Proyecto Iberoeka España-México que engloba empresas y centros de investigación de ambos países. Otros proyectos internacionales que pretenden solicitar son las Starting Grants de ERC (Comisión Europea).

## 6.40 Fisiopatología Ósea y Biomateriales

### Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** Dr. Nuria Vilaboa Díaz
- **E-mail:** nuria.vilaboa@salud.madrid.org

Perfil profesional	Nº personas
Investigador Postdoctoral	3
Investigador Colaborador	3
Investigador Predoctoral	1
Técnico de laboratorio	2
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo:</b>	<b>9</b>

### Origen del grupo de investigación:

El grupo se formó durante la década de los 90, como iniciativa del Prof. Luis Munuera Martínez, por entonces Jefe del Departamento de Traumatología del Hospital Universitario La Paz. En el año 2002 se incorpora la Jefa de Grupo actual, manteniéndose algunos de los miembros del grupo e incorporándose otros nuevos.

### Objetivos estratégicos:

El grupo de Fisiopatología Ósea y Biomateriales incluye a investigadores básicos y clínicos de IdiPAZ. El grupo cuenta con una amplia experiencia en investigación clínica y básica en biomateriales para implantes ortopédicos e ingeniería de tejido óseo.

- El objetivo principal de este grupo es contribuir al progreso de la cirugía ortopédica a través de la investigación sobre los implantes y los biomateriales utilizados en la fabricación de estos dispositivos. Esta línea también incluye la investigación en ingeniería de tejido óseo, desarrollo de procedimientos quirúrgico que hacen uso de alotrasplantes, la evaluación de andamios desarrollados por grupos colaboradores y el desarrollo de circuitos de terapia génica, con el propósito de mejorar la reparación de defectos óseos. Las áreas específicas de investigación clínica en implantes incluyen estudios de seguimiento de distintos dispositivos que se utilizan en cirugía osteoarticular.

Las principales áreas de interés en la investigación básica sobre la biocompatibilidad de materiales incluyen:

- La comprensión de la influencia de las propiedades superficiales en el comportamiento de las células del linaje osteoblástico.

- El estudio de las reacciones celulares en la proximidad de los materiales implantados en respuesta a partículas de desgaste
- El estudio del comportamiento celular tras el tratamiento con nanopartículas diseñadas para la administración de fármacos y aplicaciones de hipertermia óptica.

El equipo también está interesado en el desarrollo de estrategias transcripcionales que garanticen un control estricto de la expresión de proteínas terapéuticas, así como en su potencial aplicación para inducir la expresión coordinada de factores de crecimiento implicados en la reparación ósea.

***Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:***

- Investigación clínica en implantes osteoarticulares.
- Biocompatibilidad de nuevos materiales de potencial uso en implantes osteoarticulares: interacciones entre células y superficies, interacciones entre células y partículas.
- Control de la expresión de genes terapéuticos mediante circuitos génicos. Aplicación en ingeniería tisular.

***Relación y colaboración con otros grupos de investigación:***

Colaboraciones intramurales:

- Prof. Enrique Gómez-Barrena (Jefe del Grupo 46, Investigación de cirugía osteoarticular-GICOA).
- Colaboración establecida con anterioridad a la constitución de IdiPAZ, en la línea del estudio de la biocompatibilidad de nuevos materiales. Un miembro del grupo forma parte del equipo investigador de un proyecto financiado por el MINECO del que es Investigador Principal el Prof. Gómez-Barrena.

Colaboraciones extramurales:

Internacionales:

- Prof. Richard Voellmy (HSF Pharmaceuticals SA, Suiza y University of Florida, Gainesville, USA). La Jefa del Grupo 40 mantiene colaboración con el Prof. Voellmy desde hace más de 10 diez años en la línea de generación de circuitos génicos activables por calor, a través de contratos de investigación con la empresa HSF Pharmaceuticals.
- Prof. Renny Franceschi (University of Michigan School of Dentistry, Ann Arbor, USA). Hace aproximadamente seis años se inició colaboración, relacionada con la aplicación de los circuitos génicos en ingeniería tisular. El Prof. Franceschi ha acogido en su laboratorio durante año y medio a un investigador postdoctoral del grupo.

Nacionales:

El grupo 40 forma parte del Centro de Investigación en Red de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina, CIBER-BBN, desde su constitución en el año 2007. En el marco de esta institución colabora en proyectos de investigación con varios grupos de investigación:

- Prof. María Luisa González Martín (Grupo de Superficies e Intercaras, Departamento de Física Aplicada, Universidad de Extremadura, Badajoz). Además de interactuar a través del CIBER, mantiene colaboración a través de Proyectos financiados por el MINECO.
- Prof. Jesús Santamaría Ramiro (Grupo de Superficies y Partículas Nanoestructuradas del Instituto de Nanociencia de Aragón - NFP-INA, Unizar, Zaragoza). Además de interactuar a través del CIBER, mantiene colaboración a través de Proyectos financiados por el MINECO.
- Prof. Julio San Roman Barrio (Departamento de Biomateriales del Instituto de Ciencia y Tecnología de Polímeros, CSIC, Madrid).
- Dr. Iñigo Braceras Izaguirre (Grupo de Investigación de Ingeniería Tisular de la Unidad de Salud, TECNALIA, San Sebastián).
- Prof. Jaume Veciana Miró (Grupo de Nanociencia Molecular y Materiales Orgánicos del Instituto de Ciencia de Materiales de Barcelona, CSIC, Barcelona).
- Prof. Juan Carlos Rodríguez-Cabello (BIOFORGE, Universidad de Valladolid).
- Prof. José Luis Gomez-Ribelles (Centro de Biomateriales de la Universidad Politécnica de Valencia, Universidad Politécnica de Valencia). Además de interactuar a través del CIBER, mantiene colaboración a través de Proyectos financiados por el MINECO.
- Desde hace años colaboración con el grupo que dirige el Dr. José Luis González-Carrasco en el Centro Nacional de Investigaciones Metalúrgicas, CENINM-CSIC, Madrid. Esta colaboración, relacionada con el estudio de la biocompatibilidad de nuevos materiales, se ha financiado gracias a proyectos del Plan Nacional concedidos por el MINECO.
- Recientemente han iniciado colaboración con el Grupo de Tecnología de Polvos que dirige la Profesora Elena Gordo en la Universidad Carlos III de Madrid. Esta colaboración, relacionada con el estudio de la biocompatibilidad de nuevos materiales, se financia gracias a la concesión de un Programa de Actividades de I+D en Tecnologías entre grupos de investigación de la Comunidad de Madrid. En el marco de esta misma Red así como de un proyecto financiado por el MINECO, mantiene colaboración con la Dra. Ana Flores, Jefa del grupo de Medicina Regenerativa del Hospital Universitario 12 de Octubre.



## **Previsión de recursos y actividad para los próximos años**

### ***Necesidades más inmediatas***

- El grupo necesita urgentemente incorporar personal predoctoral y postdoctoral, tarea especialmente difícil en el contexto de crisis económica actual: por parte de las agencias públicas se financia un número escaso de proyectos, fuertemente recortados en cuanto al presupuesto concedido. También son escasas las oportunidades de captar personal vía convocatorias de recursos humanos de dichas agencias, que han quedado reducidos a un número simbólico con el que justificar el mantenimiento de las convocatorias. En este contexto, el grupo tiene serias dificultades para seguir produciendo de forma competitiva, puesto que aunque dispone de recursos en cuanto a infraestructura, fungible, etc, para llevar a cabos sus investigaciones, no tiene personal suficiente para abarcarlas.
- Por otro lado, la FIB-HULP no ha establecido sistema de incentivación alguno de los logros del personal investigador, lo que está desmotivando fuertemente al personal del grupo, en especial a su Jefa de Grupo. La ausencia de una política adecuada de RRHH así como la falta de incentivos, está conduciendo a situaciones totalmente anómalas. Por ejemplo, la Jefa de Grupo tiene unas retribuciones inferiores a la de una investigadora junior de su grupo, situación que FIB-HULP no ha corregido.

### ***Líneas de investigación a desarrollar***

Continuaran profundizando en las mismas líneas mantenidas hasta la fecha.

### ***Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación***

Continuar colaborando con los mismos grupos identificados en el apartado anterior. No descartan iniciar nuevas colaboraciones, aunque en el contexto económico actual no será posible ampliar el número de colaboraciones, muy probablemente tendrán que reducirlas si la financiación continúa disminuyendo.

### ***Plan de impacto***

Intentar de conservar el nivel de publicaciones conseguido hasta el momento, pero es previsible que la financiación del grupo progresivamente sea menor, en consonancia con la disminución de fondos disponibles por parte de agencias públicas y privadas. Lo que condicionará la calidad y cantidad de sus publicaciones.

## 6.42 Ingeniería Celular

### Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** Dr. María Paz De Miguel González
- **E-mail:** mmiguelgonzalez@salud.madrid.org

Perfil profesional	Nº personas
Investigador Postdoctoral	1
Investigador Colaborador	3
Investigador Predoctoral	2
Técnico de laboratorio	1
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo:</b>	<b>8</b>

### Origen del grupo de investigación:

El grupo surge con la contratación de la IP como Miguel Servet, y sigue las líneas de investigación que en las que la susodicha tenía experiencia previa.

### Objetivos estratégicos:

- Dilucidar los mecanismos que convierten una célula diferenciada en una pluripotente y a su vez cómo intervienen en la transformación oncogénica para poder usarlos como diagnóstico precoz o manipularlos clínicamente.
- Desarrollar herramientas de terapia celular en trasplantes de todo tipo de órganos y tejidos

### Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:

- Mecanismos moleculares de la reprogramación celular en modelos normales y neoplásicos.
- Nuevos métodos y terapias en trasplantes.

### Relación y colaboración con otros grupos de investigación:

#### Intramural

- Grupo 07 área 1, grupo 20 área 3, grupo 23 área 4, y grupo 33 área 5.

#### Extramural

- Edurne Berra CIC Biogune.

- Natalia Tapia Max Plank
- Sagrario Ortega CNIO
- Jaime Arias UCM
- José M. Nieto Universidad de La Habana
- Francisco Arnalich-Montiel
- Hospital Ramón y Cajal
- Ricardo Casaroli *TFM Barcelona*

## **Previsión de recursos y actividad para los próximos años**

### ***Necesidades más inmediatas***

- Instalaciones para la estabulación y mantenimiento de animales inmunodeprimidos.
- Financiación para contratos postdoctorales y técnicos y/o indefinidos.

### ***Líneas de investigación a desarrollar***

Las mismas que hasta ahora pero con un enfoque más clínico:

- Mecanismos moleculares de la reprogramación celular en modelos normales y neoplásicos.
- Nuevos métodos y terapias en trasplantes.

### ***Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación***

Colaboraciones extramurales

- Con el Grupo 24 que forma parte del área 4.

Colaboraciones extramurales

- Gerald Schatten, Pittsburgh Womens Hospital.
- Erwin Wagner, CNIO.
- Mona El-Sarif, Hospital de Beirut.
- Jorge Alió, Vissum iDi.

### ***Plan de impacto***

El grupo prevé una media de cuatro publicaciones al año, de las cuales al menos una de alto índice de impacto. También conseguir financiación estable por parte del MINECO, así como, el proyecto integral de excelencia del IdiPAZ, y volver a intentar algún proyecto internacional, bien Europeo o NIH. Además de empezar al menos un ensayo clínico de Terapia Celular en el campo de la oftalmología

## 6.43 Farmacología Clínica

### Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** Dr. Jesús Frías Iniesta
- **E-mail:** [jesus.frias@uam.es](mailto:jesus.frias@uam.es)

Perfil profesional	Nº personas
Investigador Postdoctoral	1
Investigador Colaborador	6
Investigador Predoctoral	-
Técnico de laboratorio	-
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo:</b>	<b>7</b>

### Origen del grupo de investigación:

La actividad científica del grupo de investigación se originó en torno al Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina de la UAM y del Servicio de Farmacología Clínica Hospital La Paz.

### Objetivos estratégicos:

La Farmacología Clínica, como disciplina científica y profesional tiene por objetivo conseguir un uso eficaz, efectivo y eficiente de los fármacos, tanto a nivel individual como colectivo. Esto significa que la Farmacología Clínica es una disciplina transversal, que debe establecer colaboraciones con numerosas otras disciplinas y profesionales sanitarios

En este sentido, y en el campo de la investigación clínica, los intereses del grupo de investigación se orientan en dos aspectos fundamentales:

1. Personalización de los tratamientos farmacológicos: investigación y desarrollo de técnicas y métodos que permitan individualizar la utilización de los fármacos, mejorando la eficacia y disminuyendo los riesgos.
2. La mejora de la terapéutica mediante la obtención de evidencias de alta calidad en eficacia de ensayos clínicos, estrategias de identificación, evaluación y prevención de reacciones adversas a medicamentos (programas de farmacovigilancia) y en evaluación de la idoneidad de uso y efectividad (estudios de utilización de medicamentos).

***Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:***

- Monitorización terapéutica de fármacos (MTF) - Desarrollo de programas de monitorización terapéutica individualizada y de farmacogenética del medicamento.
- Obtención de evidencias cualitativas para el establecimiento de la eficacia del medicamento, su seguridad y el correcto uso de medicamentos humanos.

***Relación y colaboración con otros grupos de investigación:***

El grupo tiene establecidos lazos de cooperación con grandes posibilidades de incremento, con Servicios y Unidades asistenciales (Nefrología, Hepatología, Digestivo), tanto de adultos como de pediatría.

**Previsión de recursos y actividad para los próximos años**

***Necesidades más inmediatas***

- Incrementar en nº de investigadores en formación y de realización de tesis doctorales.
- Incrementar el nº de publicaciones y el impacto internacional de las mismas.
- Establecer contactos y colaboraciones con otros grupos a nivel internacional.

***Líneas de investigación a desarrollar***

- La investigación y desarrollo de técnicas y métodos para la personalización de los tratamientos farmacológicos.
- Evaluación de la efectividad y eficiencia de los medicamentos.

***Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación***

En los últimos años el no han mantenido vínculos estables con grupos de investigación a nivel internacional para el desarrollo de la mayoría de los proyectos indicados. Se han planteado reforzar este aspecto a través de proyecto EUDRAGENE, que es un proyecto multicéntrico internacional en el que participan activamente. Es objetivo del grupo es propiciar los contactos internacionales, asistencia a reuniones de expertos, etc, con el fin de establecer los contactos necesarios para fomentar la formación e intercambio de investigadores y para la realización de proyectos conjuntos.

### ***Plan de impacto***

Para los próximos 5 años el grupo se plantea los siguientes:

- Desarrollar una estructura de investigación más estable que permita llevar a cabo los proyectos de investigación mencionados. Para ello es también necesario estrechar aún más los lazos de colaboración con otros Servicios del Hospital.
- El objetivo del grupo es aumentar el nº de proyectos de con financiación pública, especialmente en aquellos proyecto de investigación a realizar en pacientes.
- En el último año han realizado dos Estudios de Utilización de Medicamentos de prescripción-indicación en el hospital (antifúngicos sistémicos e inhibidores de la bomba de protones). También han llevado a cabo la fase de diseño de un estudio con inmunoglobulinas y otro con antibióticos para bacterias Gram (+). El objetivo es continuar con la realización de 1-2 estudios al año.

## 6.46 Investigación de Cirugía OsteoArticular – GICOA

### Caracterización del grupo:

- **Responsable del grupo:** Dr. Enrique Gómez Barrena
- **E-mail:** egomez@salud.madrid.org

Perfil profesional	Nº personas
Investigador Postdoctoral	7
Investigador Colaborador	-
Investigador Predoctoral	1
Técnico de laboratorio	1
<b>Número de personas que componen actualmente el grupo:</b>	<b>9</b>

### Origen del grupo de investigación:

El grupo nace con el traslado del Dr. Gómez Barrena desde la Fundación Jiménez Díaz a La Paz al acceder a la Cátedra de Cirugía Ortopédica y Traumatología.

### Objetivos estratégicos:

- Desarrollo de la investigación del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital La Paz y la Cátedra de Cirugía Ortopédica y Traumatología de la Universidad Autónoma de Madrid.
- Orientación a reconstrucción osteoarticular, especialmente mediante implantes ortopédicos y técnicas de medicina regenerativa.

### Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años:

Investigación clínica y básica en implantes ortopédicos y en reconstrucción osteoarticular.

### Relación y colaboración con otros grupos de investigación:

- Colaboración intramural con grupo de Dra. Vilaboa.
- Colaboración extramural nacional: grupo de Dra. Flores (IIS-12Octubre), Hematología (Dr. Cabrera) de Hospital Puerta de Hierro-Majadahonda, grupo Dr. Esbrit (IIS-FJD) y con grupo Dr. Esteban (IIS-FJD).
- Colaboración extramural internacional: Grupos de P. Laroylle (INSERM, Nantes, Francia), P. Rosset (CHU Tours, Francia), P. Hernigou (H. Henri Mondor, Créteil-Paris,

Francia), N. Baldini (Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna, Italia), F. Gebhard (Universidad de Ulm, Alemania).

## **Previsión de recursos y actividad para los próximos años**

### ***Necesidades más inmediatas***

Seguir contando con el apoyo de los recursos que ofrece el Hospital.

### ***Líneas de investigación a desarrollar***

- Investigación clínica y básica en implantes ortopédicos y en reconstrucción osteoarticular.

En particular, esperan incrementar la actividad en las sublíneas de investigación clínica en implantes y en reconstrucción de hueso mediante biomateriales y técnicas de medicina regenerativa.

### ***Previsión de futuras colaboraciones con grupos de investigación***

En la actualidad están profundizando en la colaboración internacional con grupos de Francia, Alemania e Italia (proyecto europeo, ITNs) y de Inglaterra (ITN).

### ***Plan de impacto***

Poder mantener el nivel de publicación y se espera conseguir financiación de H2020 (dos solicitudes de ITN en marcha).