

El Instituto de Salud Carlos III, en la convocatoria 2015 de la Acción Estratégica en Salud 2013-2016, del Programa Estatal de Investigación Orientada a los Retos de la Sociedad, en el marco del Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación 2013-2016, ha financiado los siguientes proyectos de investigación:

A continuación se da más información para cada uno de ellos:

[Búsqueda de marcadores diagnóstico en enfermedad celíaca: estudio molecular tras provocación, expresión génica y microbiota](#)

Código identificativo: PI15/01186

Investigador principal: MARIA CONCEPCION NUÑEZ PARDO DE VERA

Duración: 3 años (2016-2018)

Objetivos: La enfermedad celíaca (EC) se desencadena tras la ingesta de gluten en individuos genéticamente predispuestos. Se estima una prevalencia del 1%, aunque sólo una minoría de pacientes está diagnosticada, a pesar de que existen guías diagnósticas de uso extendido en la práctica clínica. La existencia de un tratamiento eficaz (dieta sin gluten), resalta la importancia de un diagnóstico precoz. El objetivo de este Proyecto es tratar de desarrollar una metodología diagnóstica complementaria a la actual y evidenciar los pacientes con características poco frecuentes, que actualmente sufren un gran retraso en el diagnóstico, con la consiguiente persistencia de los síntomas y el empeoramiento clínico que conlleva un elevado coste sanitario y social. Se sabe que el consumo de gluten implica una alteración de la respuesta inmunológica en estos pacientes, en la que participan diversos tipos celulares y moléculas. Por ello estudiaremos los tipos celulares que proliferan o se activan tras una breve provocación de tres días con gluten en individuos en dieta sin gluten con y sin la enfermedad, así como los cambios que esta provocación produce en los niveles de moléculas relacionadas con autoinmunidad o inflamación, con el fin de encontrar marcadores diagnósticos. Se comparará su utilidad con las pruebas diagnósticas actuales. Se realizará también un estudio de expresión génica a partir de biopsia intestinal individualizado por tipos celulares y se estudiará la microbiota intestinal en distintos grupos de pacientes con EC y en controles.

[Papel de la Autofagia en Cáncer: Mecanismos de muerte mediada por autofagia en células tumorales y participación de genes reguladores de la autofagia en el control de la tumorigénesis](#)

Código identificativo: PI15/00339

Investigador principal: GUILLERMO VELASCO DIEZ

Duración: 3 años (2016-2018)

Objetivos: El objetivo general de este proyecto es estudiar el papel dual de la autofagia en cáncer, para ello se propone:

1. Estudiar los mecanismos moleculares precisos que regulan la activación de la autofagia y la composición lipídica de los autofagosomas en células tumorales. Para ello compararemos diferentes situaciones que conduzcan a la activación de autofagia citotóxica o protectora y analizaremos las diferencias existentes a nivel del metabolismo de esfingolípidos y de la regulación del eje Akt/mTORC1/Atg1.

2. Investigar los mecanismos mediante los que la autofagia regula la generación y progresión tumoral. Para ello (i) estudiaremos las propiedades tumorigénicas de células (con especial énfasis en células iniciadoras de cáncer derivadas de glioma) en las que se ha inhibido la expresión de Ambra-1, Atg5, TRIB3 y otros genes implicados en la regulación de la autofagia; y (ii) analizaremos el efecto de la inactivación de algunos de esos genes en dos modelos genéticos animales de tumores cerebrales.

3. Diseñar nuevas estrategias terapéuticas que permitan potenciar la vía de muerte mediada por autofagia así como identificar marcadores relacionados con la activación de dicho proceso en tejido tumoral y que puedan tener valor pronóstico, diagnóstico o de eficacia terapéutica. Para ello analizaremos la acción combinada de los cannabinoides y otras drogas en el crecimiento de tumores en los que se ha inhibido genéticamente (o no) la activación de este proceso celular. Asimismo, analizaremos la expresión de marcadores de autofagia en modelos preclínicos de cáncer y en muestras de glioma y carcinoma de piel humano.

Caracterización Molecular de un Exoma FA/BRCA/HR con Anotaciones de Relevancia Clínica

Código identificativo: PI15/00059

Investigador principal: MIGUEL DE LA HOYA MANTECON

Duración: 3 años (2016-2018)

Objetivos: Se pretende caracterizar el splicing alternativo en 14 genes humanos: BRCA1, BRCA2, RAD51C, RAD51D, BRIP1, PALB2, BARD1, XRCC2, FAM175A, MRE11A, NBN, CHEK2, GEN1 y FANCM. Los genes se han seleccionado por considerarlos de gran relevancia clínica en cáncer familiar, y en relación al pronóstico y tratamiento en cáncer de ovario seroso de alto grado. El estudio se realizará en RNAs comerciales de mama y ovario, y en RNAs obtenidos en el laboratorio a partir de: sangre periférica de individuos control sanos y enfermos de distintas edades, tejidos parafinados de mama (tumoral y normal adyacente), y tejido parafinado de ovario (tumoral y normal adyacente). Los análisis se realizarán combinando electroforesis capilar y RNAseq para la descripción cualitativa del splicing en los tres tejidos, y combinando electroforesis capilar semi-cuantitativa y PCR digital para la descripción de la variabilidad cuantitativa. El objetivo final del estudio es triple: 1) generar información que permita diseñar test genéticos de forma adecuada, anotando con mayor precisión las variantes genéticas que se identifiquen y ayudando de este modo a la interpretación de su significado clínico 2) explorar la posibilidad de que una desregulación del splicing fisiológicamente normal y propia del envejecimiento inactive progresivamente la funcionalidad de estos genes, contribuyendo de este modo al riesgo de desarrollar cáncer de mama y ovario en ausencia de mutaciones germinales y 3) Analizar de forma retrospectiva la desregulación del splicing en el proceso carcinogénico y su relación con el pronóstico y la respuesta a platino e iPAR en cáncer de ovario seroso de alto grado.

Diseño de programas de intervención y escalas de riesgo con marcadores clínicos y biológicos de fragilidad para la insuficiencia cardiaca aguda en los servicios de urgencias españoles.

Código identificativo: PI15/00773

Investigador principal: FRANCISCO JAVIER MARTIN SANCHEZ

Duración: 3 años (2016-2018)

Objetivos: Se trata de un proyecto coordinado formado por tres subproyectos, cuyos objetivos respectivos globales son: 1) desarrollar y validar escalas de riesgo a muy corto, corto, medio y largo plazo en la insuficiencia cardiaca aguda (ICA) que contemplen, además de las variables cardiológicas descritas, aquellas otras relacionadas con el estado de fragilidad así como los

nuevos biomarcadores; 2) estudiar el perfil clínico y biológico de la fragilidad en los pacientes ancianos con ICA así como la influencia de su detección e intervención de cara a disminuir los resultados adversos; y 3) determinar el rol de los diferentes biomarcadores y su perfil evolutivo en la ICA a la hora de establecer un diferentes escenarios clínicos que pudieran condicionar un manejo diferencial. El presente subproyecto aborda el objetivo global 2, con 6 objetivos específicos: 1) detectar el grado de fragilidad en los ancianos atendidos por ICA en el SUH; 2) caracterizar el perfil clínico y biológico de la fragilidad y sus grados en la ICA; 3) investigar la influencia de la fragilidad en los resultados adversos; 4) evaluar la mejora adicional que los parámetros clínicos y biológicos de fragilidad aportan a las escalas de estratificación de riesgo; 5) medir la potencial reducción de eventos adversos de la instauración de un plan terapéutico y de seguimiento ajustado a las recomendaciones actuales de la fragilidad en los ancianos con ICA son dados de alta; y 6) generar una colección de muestras de plasma para futuros proyectos de investigación en ICA.

Caracterización mediante T-1 mapping de la fibrosis miocárdica difusa asociada a obesidad en el infarto agudo de miocardio. Mecanismos implicados y relación con la evolución clínica.

Código identificativo: PI15/00742

Investigador principal: MARIA LUACES MENDEZ

Duración: 3 años (2016-2018)

Objetivos: Este estudio se plantea como un proyecto individual dirigido por el Departamento de Imagen Cardíaca del Instituto Cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos de Madrid en el marco de un proyecto coordinado por V. Cachofeiro (U. Complutense). El objetivo principal es caracterizar mediante técnicas de imagen no invasiva el patrón de fibrosis miocárdica difusa de los pacientes obesos que sufren un primer infarto de miocardio agudo y compararlo con el de los pacientes no obesos. Valorar la evolución del patrón de fibrosis y su posible relación con la evolución clínica de estos pacientes en el seguimiento. HIPÓTESIS: Los cambios metabólicos y la disfunción mitocondrial que se producen en el corazón pueden participar en la fibrosis miocárdica intersticial difusa del paciente obeso. Este patrón basal de fibrosis puede presentar características singulares y evolucionar de forma diferente al del paciente no obeso tras un primer infarto agudo de miocardio. MÉTODOS: estudio de cohortes clínica prospectivo con pacientes con un primer infarto de miocardio, divididos en dos grupos: pacientes obesos, IMC ≥ 30 Kg/m² (grupo I) y pacientes no obesos, IMC < 30 Kg/m² (grupo II). Se realizará caracterización de fibrosis miocárdica difusa y volumen extracelular con T1 -mapping de cardio-RM y análisis estructural y funcional con cardio-RM y ecocardiografía-DTI de forma comparada entre grupos. Se analizarán los niveles circulantes de marcadores de fibrosis, adipoquinas, oxidación, inflamación, y el lipidoma y se buscará la posible correlación con la fibrosis miocárdica y las diferencias entre grupos. Se explorará el papel relativo del peso corporal en la carga de fibrosis y se valorará la relación de la fibrosis miocárdica difusa del obeso con la evolución clínica al sexto mes.

Estudio de la interacción de los herpesvirus humanos 6A y 6B con el complejo mayor de histocompatibilidad y su posible implicación en la etiopatogenia de la esclerosis múltiple

Código identificativo: PI15/00821

Investigador principal: ROBERTO ALVAREZ LAFUENTE

Duración: 3 años (2016-2018)

Objetivos: El objetivo del proyecto es realizar un estudio longitudinal en una cohorte española de al menos 600 pacientes con EM en los que se analizarán en una visita basal y después

semestralmente: títulos de anticuerpos IgG dirigidos frente a la proteína MCP de HHV-6 medidos por ELISA, presencia y carga viral de HHV-6A y HHV-6B medidas por PCR cuantitativa, y su posible correlación con: actividad de la enfermedad, medida clínicamente por la aparición de brotes y radiológicamente por la presencia de lesiones que realzan gadolinio, la progresión de la enfermedad, medida clínicamente por el incremento de la puntuación en la escala EDSS y radiológicamente por la aparición de nuevas lesiones en T2, a lo largo de dos años de seguimiento. 2. Analizar los alelos HLA de clase I y II mediante el sistema Luminex en los 600 pacientes (visita basal) y 600 controles sanos incluidos en el estudio y determinar en ellos si los títulos de anticuerpos IgG frente a la proteína MCP de HHV-6, y/o la prevalencia y carga viral de HHV-6A y HHV-6B se asocian con algún alelo HLA de clase I y/o II y si dicha asociación es o no igual en pacientes y controles. 3. Cuantificar la expresión de HLA ABC, HLA DR y HLA DQ por citometría de flujo en linfocitos y monocitos en relación con la presencia/ausencia de HHV-6A y HHV-6B y en función de la presencia de un alelo HLA de susceptibilidad (HLA-DRB1*1501) o de protección (HLA A*02) en al menos 60 pacientes y 60 controles sanos.

Marcadores de senescencia y de función telomérica en pacientes obesos con cáncer colorrectal resecaado con intención curativa. Implicaciones pronósticas

Código identificativo: PI15/01199

Investigador principal: ANTONIO JOSE TORRES GARCIA

Duración: 3 años (2016-2018)

Objetivos: El principal objetivo del proyecto consiste en explorar nuevos marcadores moleculares, relacionados con senescencia y función telomérica, que permitan lograr un mejor conocimiento de los mecanismos subyacentes en pacientes obesos que desarrollan Cáncer Colorrectal (CCR). Además, se pretende contribuir a mejorar la capacidad para establecer el pronóstico clínico y a la identificación de nuevas dianas terapéuticas en relación con la obesidad y el cáncer. La propuesta considera tres grupos de pacientes: 1) pacientes obesos con cáncer colorrectal, 2) pacientes obesos sin cáncer y 3) pacientes con cáncer colorrectal no obesos. Todos los pacientes son sometidos a cirugía de intención curativa en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid. Las determinaciones incluidas en los objetivos se establecerán en tejido adiposo omental, subcutáneo, en suero y, en el caso de los grupos de pacientes afectados de cáncer colorrectal, también a nivel de tejido tumoral. Concretamente, se investigarán diferencias en el estatus telomérico entre los diferentes grupos de pacientes indicados; se analizará la expresión de p53 y DAPK1 (moléculas implicadas en senescencia y que han sido relacionadas con función telomérica); se evaluarán los niveles de las Sirtuinas 1 y 6; y se llevarán a cabo determinaciones en tejido y suero de diferentes miARNs. El fin último sería la identificación de moléculas que puedan ser analizadas en suero y que permitan establecer la predisposición potencial al desarrollo de cáncer colorrectal en pacientes obesos.

Potencial inmunomodulador de las vesículas extracelulares derivadas de células madre mesenquimales en la artritis reumatoide: papel de los micro ARNs

Código identificativo: PI15/01595

Investigador principal: LUIS RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ

Duración: 3 años (2016-2018)

Objetivos: El principal objetivo del proyecto consiste en caracterizar el potencial inmunomodulador de las vesículas extracelulares (VEs) producidas por células madre mesenquimales (CMMs) humanas de médula ósea. Para ello primero produciremos VEs en diferentes condiciones, a partir de a) CMMs cultivadas solas, b) cultivadas con Factor de

Necrosis Tumoral (TNF) α recombinante, c) cultivadas con Interferon (INF) recombinante, d) cultivadas con TNF- α e INF- recombinante, o e) cocultivadas con células mononucleares de sangre periférica (CMSPs) de pacientes con artritis reumatoide (AR) activadas con partículas recubiertas con anti-CD3/anti-CD28. Estas VEs serán aisladas y utilizadas en cultivos de CMSPs de pacientes con AR activadas con antiCD3/antiCD28. En estos cultivos mediremos la capacidad de proliferación, la expresión de marcadores de activación y la generación de células T reguladoras. Posteriormente, estudiaremos la expresión diferencial de los micro ARN (miARN) que contienen estas VEs y por último realicemos estudios de expresión de ARN mensajero en las CMSPs que fueron tratadas con VEs para validar los resultados previos.

Todos estos proyectos han sido financiados por el Ministerio de Economía y Competitividad, Instituto de Salud Carlos III, y están cofinanciados por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (Fondos FEDER)



Unión Europea

Fondo Europeo
de Desarrollo Regional
"Una manera de hacer Europa"



Unión Europea

Fondo Social Europeo
"El FSE invierte en tu futuro"