



La Fundación "la Caixa" destina más de 23 millones de euros a 33 nuevos proyectos de investigación en biomedicina y salud en España y Portugal

- La quinta edición de la convocatoria CaixaResearch de Investigación en Salud 2022 impulsará en ambos países 33 nuevos proyectos punteros de investigación biomédica, a los que concede una ayuda de hasta un millón de euros.
- La convocatoria premia iniciativas de investigación básica, clínica o traslacional de gran excelencia e impacto frente a retos de salud en los ámbitos de las enfermedades cardiovasculares, infecciosas y oncológicas, y en neurociencias, así como proyectos que den lugar a tecnologías facilitadoras en esos ámbitos.
- Entre los seleccionados hay proyectos para regenerar el tejido cardíaco tras un infarto; descifrar el impacto de los «genes saltarines» en la proliferación tumoral; analizar cómo influye la microbiota intestinal en la pérdida de control de la ingesta en la obesidad; crear una nueva tecnología para purificar el aire de virus respiratorios, y una nueva nanotecnología terapéutica para detener la progresión del párkinson, entre otros muchos.
- La convocatoria CaixaResearch de la Fundación "la Caixa" se realiza en partenariatio con la Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT), del Ministerio de Ciencia, Tecnología y Enseñanza Superior de Portugal, que subvenciona 3 de los 13 proyectos portugueses seleccionados. Además, la Fundación Luzón colabora con la convocatoria cofinanciando un proyecto sobre esclerosis lateral amiotrófica (ELA).
- Desde los inicios del programa en 2018, la entidad ha destinado cerca de 95 millones de euros a 138 investigaciones seleccionadas por un comité de expertos internacionales.



Barcelona, 20 de septiembre de 2022. La convocatoria CaixaResearch de Investigación en Salud 2022 ha seleccionado 33 nuevos proyectos biomédicos y de salud prometedores en centros de investigación y universidades de España y Portugal. De esta manera, la Fundación "la Caixa" reafirma una vez más su apoyo a proyectos de excelencia que puedan impactar de forma positiva en la salud de los ciudadanos.

Para ello, la entidad dota con un total de 23,1 millones de euros estos proyectos —20 de ellos, españoles, y 13, portugueses—, que deberán desarrollarse durante los próximos tres años.

La convocatoria, a la que este año se habían presentado 546 propuestas, tiene como objetivo identificar e impulsar las iniciativas de gran excelencia científica y de mayor valor potencial e impacto social, en investigación tanto básica como clínica, traslacional y de innovación. En concreto, todas ellas van dirigidas al abordaje de ámbitos que suponen un reto en salud, como las enfermedades infecciosas (11 proyectos), las neurociencias (9 proyectos), la oncología (8 proyectos) y las enfermedades cardiovasculares y metabólicas relacionadas (5 proyectos). Varias de las iniciativas premiadas desarrollarán tecnologías biomédicas que permitirán abordar algunos de estos retos en salud.

En cuanto a la procedencia de los proyectos seleccionados, 20 son de centros de investigación y universidades de distintas comunidades autónomas de España: Cataluña (9), Comunidad de Madrid (6), Andalucía (2), Comunitat Valenciana (2) y Galicia (1). A estos se suman 13 iniciativas de diversos centros de Portugal: 7 del Área Metropolitana de Lisboa, 3 de la Región Norte (Oporto, Braga), 2 de la Región Centro (Coímbra) y 1 del Algarve.

Distribución territorial de los proyectos según la sede de su investigador principal:

ESPAÑA	20
Cataluña	9
• Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS)	3
• Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras	1
• Instituto de Investigación Biomédica de Barcelona (IRB Barcelona)	1
• Vall d'Hebron Instituto de Investigación (VHIR)	1
• Instituto de Investigación del Sida IrsiCaixa	1
• Universidad Pompeu Fabra (UPF)	1
• Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas, IMIM-Hospital del Mar	1
Comunidad de Madrid	6



<ul style="list-style-type: none">• Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC)	3
<ul style="list-style-type: none">• Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)	2
<ul style="list-style-type: none">• Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas Carlos III (CNIO)	1
Andalucía	2
<ul style="list-style-type: none">• Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER), Universidad de Sevilla	1
<ul style="list-style-type: none">• Estación Biológica de Doñana - Consejo Superior de Investigaciones Científicas (EBD-CSIC)	1
Comunitat Valenciana	2
<ul style="list-style-type: none">• Instituto de Neurociencias - Consejo Superior de Investigaciones Científicas (UMH-CSIC)	1
<ul style="list-style-type: none">• Instituto de Biología Integrativa de Sistemas (I2SysBio-CSIC)	1
Galicia	1
<ul style="list-style-type: none">• Centro de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas (CiMUS), Universidad de Santiago de Compostela	1
PORTUGAL	13
<ul style="list-style-type: none">• i3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde da Universidade do Porto	2
<ul style="list-style-type: none">• Universidade NOVA de Lisboa	2
<ul style="list-style-type: none">• Universidade de Coimbra	2
<ul style="list-style-type: none">• Centro de Ciências do Mar do Algarve (CCMAR)	1
<ul style="list-style-type: none">• Católica Biomedical Research Centre	1
<ul style="list-style-type: none">• Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa	1
<ul style="list-style-type: none">• Instituto de Medicina Molecular	1
<ul style="list-style-type: none">• Fundación Champalimaud	1
<ul style="list-style-type: none">• Instituto Gulbenkian de Ciência	1
<ul style="list-style-type: none">• Universidade de Minho	1

La convocatoria CaixaResearch se realiza en partenariatio con la Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT), del Ministerio de Ciencia, Tecnología y Enseñanza Superior de Portugal, que aporta 2,3 millones de euros para subvencionar 3 de los 13 proyectos portugueses seleccionados en esta edición. La convocatoria también está apoyada por la Fundación Luzón, que cofinancia, junto a la Fundación "la Caixa", un proyecto sobre la ELA.

La tipología de las ayudas otorgadas comprende una financiación de hasta 500.000 euros en tres años para proyectos presentados por una única organización de investigación, y de hasta 1.000.000 de euros en tres años para proyectos presentados por consorcios de entre 2 y 5 organizaciones de investigación.



Desde los inicios del programa en 2018, la entidad ha destinado 94,8 millones de euros a 138 investigaciones innovadoras y de gran impacto social, 95 de ellas, lideradas por equipos españoles, y 43, por grupos de investigación de Portugal, en la única convocatoria de ayudas a la investigación en salud que existe en el ámbito ibérico. Todas ellas han sido seleccionadas por comités anuales de expertos internacionales que evalúan las propuestas, entrevistan a los preseleccionados y eligen a las de mayor calidad.

La Fundación "la Caixa" acaba de abrir la nueva convocatoria CaixaResearch de Investigación en Salud, que se resolverá en 2023, y los investigadores que lo deseen podrán empezar a enviar sus solicitudes para optar a las ayudas.

*** En el anexo que acompaña la nota de prensa se detallan los títulos de los 33 proyectos seleccionados, los investigadores y los centros de investigación que los lideran, y se incluye también un breve resumen de sus objetivos.**

Para más información:

Departamento de Prensa de la Fundación "la Caixa"

Andrea Pelayo: 618 126 685 / apelayo@fundacionlacaixa.org

<https://prensa.fundacionlacaixa.org/es/>

@CaixaResearch #CaixaResearch



ANEXO DE PROYECTOS SELECCIONADOS EN LA CONVOCATORIA CAIXARESEARCH DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 2022

Comprender el papel de nuevos factores que provocan inestabilidad genómica en el cáncer

- Investigador principal: Andrés Aguilera, del Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER), Universidad de Sevilla

La inestabilidad en el genoma, es decir, las alteraciones en la transmisión de la información genética de una célula a otra durante la reproducción celular, es uno de los mecanismos fundamentales que dan lugar a los tumores. En general, las células son muy eficientes transmitiendo su ADN de una generación a otra; sin embargo, cuando se producen fallos en la reparación del ADN, en su replicación y en la transcripción de ADN a ARN, eso puede provocar que la información transmitida de una célula a otra cambie de manera drástica a una tasa anormalmente elevada y que se acumulen mutaciones y reorganizaciones cromosómicas que acaben afectando al programa de expresión genética celular, lo que incrementa la probabilidad de terminar afectando a genes supresores tumorales o implicados en las metástasis.

En el proyecto, los investigadores estudiarán el papel, tanto en el nivel genómico como en el molecular, que desempeña el metabolismo del ARN en las reorganizaciones cromosómicas, ya que estas generan una alta propensión a cáncer. El objetivo que persiguen es identificar los mecanismos de interacción entre el metabolismo del ARN y las funciones de reparación del ADN que comprometen la integridad del genoma.

Una nueva estrategia para combatir la resistencia a los antimicrobianos

- Investigador principal: João Morais Cabral, del i3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde da Universidade do Porto (Portugal)

El aumento de la resistencia a los antimicrobianos, un proceso natural en el que los microorganismos desarrollan resistencia a los fármacos utilizados para tratar las infecciones que provocan, es un problema grave y una de las principales amenazas para la salud mundial. Combatir la resistencia a los antimicrobianos implica evitar el uso incorrecto y el abuso de antibióticos y encontrar nuevas estrategias para luchar contra las infecciones bacterianas, ya sea descubriendo nuevos fármacos o buscando maneras de aumentar la sensibilidad bacteriana a los antibióticos existentes.

Este proyecto se concentra en la búsqueda y la caracterización de procesos biológicos fundamentales de las bacterias que resulten cruciales para su viabilidad. En concreto, los investigadores estudiarán diferentes proteínas bacterianas para determinar si pueden ser



dianas antibacterianas viables que puedan seguir investigándose para desarrollar futuras aplicaciones clínicas.

Cómo prevenir el próximo brote del virus del Nilo occidental en España

- Investigador principal: Jordi Figuerola, de la Estación Biológica de Doñana - Consejo Superior de Investigaciones Científicas (EBD-CSIC)

Las enfermedades infecciosas transmitidas por mosquitos, como la malaria, el dengue o la fiebre del Zika, son una amenaza importante para la salud humana y para el desarrollo de la sociedad. Se estima que llegan a causar más de 700.000 muertes al año. Aunque durante el último medio siglo Europa ha estado prácticamente libre de patologías de este tipo, en la última década el virus del Nilo occidental ha reemergido y ha aumentado su incidencia y distribución geográfica. De hecho, en España el virus es endémico y en 2020 provocó 77 casos graves y 8 muertos, la mayoría, en Andalucía.

Hasta el momento, las estrategias para la gestión de estas enfermedades se basaban en intentar controlar la expansión del virus usando biocidas contra los mosquitos una vez se han detectado los primeros casos humanos de infección.

El presente proyecto, ARBOPREVENT, pretende, en lugar de reaccionar a la aparición de casos de infección, tratar de prevenirlos para así reducir el riesgo de transmisión de este y otros arbovirus entre la población. Para ello, los investigadores tratarán de establecer un mecanismo de alerta temprana para poder, varias semanas antes de que se produzca un brote, reforzar el control de mosquitos, reducir la posible circulación del virus y evitar que se contagie a los humanos.

Asimismo, trazarán mapas de distribución de las distintas especies de mosquitos, identificarán las áreas de cría y propondrán estrategias para el control de la población de estos insectos usando métodos compatibles con la conservación del entorno.

¿Cómo modulan las células tumorales el microambiente que las rodea para que les sea favorable?

- Investigador principal: Elías Campo, del Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS)
- Proyecto en consorcio con: Xose S. Puente, de la Fundación Universidad de Oviedo, y Holger Heyn, del Centro de Regulación Genómica-CRG

La leucemia linfática crónica (LLC) es el tumor hematológico más frecuente en adultos en Occidente, con una incidencia estimada de 4 o 5 casos por cada 100.000 habitantes y año. Se trata de una enfermedad que puede tener pronósticos muy dispares: mientras que en algunas



personas se estabiliza y no requiere tratamiento, en otras progresa muy rápidamente y, a pesar de recibir terapia, el tumor se hace al final resistente.

A pesar de que estudios recientes realizados a gran escala, tanto genómicos como epigenómicos, han revelado la complejidad de las mutaciones de esta enfermedad, estas no explican por completo el porqué de las dos posibles evoluciones tan distintas. Nuevos datos recientes apuntan la necesidad de tener en cuenta, además de las alteraciones en el genoma, la influencia del microambiente del tumor. Por una parte, el sistema inmunológico ataca las células leucémicas, pero en algún momento se debilita y esta defensa parece no ser eficaz. En el otro sentido, las células cancerosas necesitan estímulos para crecer y sobrevivir, que les proporcionan las células no tumorales de su alrededor.

Este proyecto estudiará cómo son capaces las células tumorales de influenciar su microentorno para que les sea favorable y escapar así de la respuesta del sistema inmunitario del huésped. Asimismo, analizará si nuevas alteraciones genómicas pueden funcionar como dianas para terapias que modulen la respuesta del sistema inmunológico de los pacientes.

Estrategias de neuromodulación innovadoras para el tratamiento de enfermedades cerebrales

- Investigador principal: Paulo Aguiar, del i3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto (Portugal)
- Proyecto en consorcio con: Liset Menendez de la Prida, del Instituto Cajal, Consejo Superior de Investigaciones Científicas- CSIC; y Joao Ventura, de la Universidade do Porto (Portugal)

Las enfermedades neurológicas son una de las principales causas de muerte y discapacidad en todo el mundo. Su prevalencia e incidencia también están aumentando, debido al constante crecimiento y envejecimiento de la población mundial. Las estrategias actuales para tratar estas patologías suelen ser farmacológicas. Sin embargo, este tipo de estrategias tienden a presentar numerosos efectos secundarios y pueden volverse ineficaces a largo plazo.

Estudios anteriores ya habían demostrado que la función cerebral está estrechamente relacionada con la actividad eléctrica de determinados circuitos neuronales. De ahí que recientes iniciativas se hayan basado precisamente en la estimulación o modulación de la actividad eléctrica de las neuronas. Es el caso, por ejemplo, de la estimulación cerebral profunda para tratar la enfermedad de Parkinson y de los implantes cocleares para reducir la pérdida de audición.

A pesar del potencial que tienen estos dispositivos para estimular los circuitos neuronales, su desarrollo se ha visto afectado por problemas como el tamaño de los dispositivos o las baterías



que utilizan. Con NeuroSpark, los investigadores de este proyecto pretenden desarrollar y validar la primera estrategia de neuromodulación basada en nanocomponentes eléctricos capaces de imitar a las sinapsis neuronales. El objetivo es que este dispositivo proporcione un control adaptativo en tiempo real de la actividad neuronal. Su eficacia se evaluará, inicialmente, en modelos de epilepsia.

Hacia un nuevo tratamiento para las encefalitis autoinmunes

- Investigador principal: Josep Dalmau, del Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS)
- Proyecto en consorcio con: Thais Armangué, de la Fundació Privada per a la Recerca i la Docència Sant Joan de Déu

La encefalitis antirreceptor de NMDA es una enfermedad rara causada por el propio sistema inmunitario del paciente, que ataca un receptor cerebral llamado NMDA. Es la encefalitis más frecuente mediada por anticuerpos contra una proteína o receptor neuronal. Afecta sobre todo a adultos jóvenes y niños, a los que les provoca síntomas psiquiátricos como psicosis y problemas neurológicos como convulsiones, pérdidas de memoria, movimientos anormales e incluso un estado de coma. Tras recibir tratamiento, los pacientes mejoran, pero siguen padeciendo alteraciones psiquiátricas y cognitivas durante meses o años, con las importantes consecuencias que esto conlleva en el plano social, económico y familiar.

La causa de esos síntomas persistentes y el modo de tratarlos se desconoce por el momento. Comprender mejor esta fase podría mejorar la toma de decisiones acerca de qué tratamiento es el más adecuado, así como predecir de forma más eficiente el pronóstico del paciente.

En este proyecto, los investigadores quieren estudiar las alteraciones que se producen en el cerebro mediante un estudio en el que reclutarán a pacientes, los cuales deberán asistir a visitas y también hacerse una serie de pruebas, tanto en el hospital como en casa a través de dispositivos móviles. Buscarán biomarcadores en muestras de sangre y líquido cefalorraquídeo con el objetivo de hallar el tratamiento óptimo para esos pacientes. Además, estos se someterán a sesiones de neurorehabilitación cognitiva en línea.

Los investigadores también utilizarán un nuevo modelo animal de la enfermedad para intentar comprender mejor la causa de los síntomas en el nivel molecular, de forma que ese conocimiento abra la puerta a diseñar nuevas estrategias de tratamiento que puedan acelerar la recuperación de los pacientes.

Identificar nuevas dianas inmunitarias para tratar las enfermedades cardiovasculares

- Investigadora principal: Almudena R. Ramiro, del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III – CNIC



- Proyecto en consorcio con: Dr. José Luis Martín Ventura, de la Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de la Fundación Jiménez Díaz

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en el mundo y la OMS estima que cada año fallecen por su causa 17,9 millones de personas. Esas muertes están originadas principalmente por la aterosclerosis (acumulación de grasas, colesterol y otras sustancias dentro de las arterias) y los aneurismas aórticos abdominales, las dos patologías de los vasos arteriales más frecuentes. El sistema inmunitario desempeña un papel fundamental en ambas enfermedades, no en vano están asociadas a una respuesta inmunitaria inflamatoria crónica que implica tanto la inmunidad innata como la adaptativa.

Debido a ese rol fundamental a la hora de provocar estas enfermedades, el sistema inmunitario constituye una diana interesante para desarrollar herramientas de diagnóstico temprano y nuevos tratamientos. Sin embargo, esta aproximación se topaba hasta ahora con un escollo: el conocimiento limitado acerca de qué antígenos disparan la respuesta inmunitaria.

Este equipo de investigación ya ha descrito un antígeno de la aterosclerosis y en este proyecto identificará nuevas dianas inmunitarias, tanto para la aterosclerosis como para el aneurisma aórtico abdominal. La investigación allanará el camino para implementar nuevas estrategias que limiten o potencien una respuesta inmunitaria concreta.

Nuevas aproximaciones para regenerar el tejido cardíaco tras un infarto

- Investigador principal: Rui Benedito, del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III - CNIC
- Proyecto en consorcio con: Mariona Graupera, de la Fundació Institut de Recerca Contra la Leucèmia Josep Carreras; Holger Heyn, del Centro de Regulación Genómica (CRG) y Rafael Kramann, de la University Hospital RWTH Aachen (Alemania)

El infarto de miocardio es la principal causa de muerte en los países desarrollados y la tercera causa de muerte en países en vías de desarrollo. La mayoría de los infartos están provocados o bien por isquemia miocárdica o bien por oclusión de la arteria coronaria. Sobreviven a un infarto 7 de cada 10 personas, aunque la afectación que sufren de la función cardíaca varía en función de la extensión de la zona infartada.

El tejido del corazón tiene poca capacidad regenerativa y lo mismo ocurre con las actuales terapias, lo que conduce, al final, a una elevada morbilidad y a costes de salud asociados. En buena medida, la escasa capacidad de regeneración de este tejido tiene que ver con una actividad muy limitada de las células vasculares en la zona infartada. Eso hace que llegue una cantidad de sangre insuficiente a esa área y limita la capacidad de cicatrización y de regeneración.



Los investigadores del CNIC buscarán en este proyecto caracterizar e identificar vías genéticas y compuestos farmacológicos que puedan activar dichas células vasculares de las zonas infartadas, de manera que se promueva de forma efectiva su crecimiento y se estimule la capacidad de regeneración del tejido, lo que podría abrir la puerta a descubrir nuevas estrategias para prevenir el fallo cardíaco.

¿Qué influencia tiene el entorno en nuestras capacidades cognitivas y su declive asociado a la edad?

- Investigador principal: Ángel Barco, del Instituto de Neurociencias, UMH-CSIC - Consejo Superior de Investigaciones Científicas

El aumento de la esperanza de vida va ligado, inevitablemente, a una mayor incidencia de enfermedades relacionadas con el envejecimiento, lo que supone un enorme reto para el sistema de salud. Por ello, gran parte de los esfuerzos se centran en intentar prevenir o retrasar el declive cognitivo asociado a la edad con el objetivo de aumentar la calidad de vida en la última etapa vital de las personas.

Se sabe que los factores tanto genéticos como ambientales influyen la capacidad cognitiva de las personas. Así, un enriquecimiento ambiental se asocia con un mejor aprendizaje, mayor memoria y un envejecimiento más saludable, mientras que entornos empobrecidos se asocian con los efectos contrarios. Uno de los posibles mecanismos por los que el entorno, particularmente en las primeras etapas de la vida, influye en nuestras capacidades cognitivas son los cambios epigenéticos en el cerebro.

En este proyecto, los investigadores se centrarán en el hipocampo, un área cerebral vinculada a las capacidades cognitivas, con el objetivo de identificar y evaluar la relevancia biológica de los cambios epigenéticos en la cromatina, el material genético de la célula que se encuentra en el núcleo, asociados a distintas actuaciones en tareas cognitivas.

Un organoide de linfoma en un chip vascularizado para avanzar en el diseño de inmunoterapias personalizadas

- Investigadora principal: Patricia Pérez-Galán, del Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS)
- Proyecto en consorcio con: Kristina Haase, de EMBL Barcelona

La medicina personalizada es esencial para tratar algunos cánceres debido a su enorme heterogeneidad genética, como es el caso del linfoma no Hodgkin, el más frecuente de los tumores hematológicos. Hasta el momento, se han utilizado muestras tomadas de la lesión del paciente y se han cultivado en el laboratorio para intentar predecir cuál será la respuesta a determinados fármacos. Sin embargo, esos modelos *in vitro* no reproducen el microambiente



del tumor (celular, vascular y de soporte físico), particularmente importante en el caso de los linfomas por su papel fundamental en la supervivencia celular y la respuesta a los tratamientos. En este proyecto, los investigadores pretenden desarrollar un organoide a partir de la muestra tumoral del paciente que recree el microambiente inmunitario del linfoma, así como el soporte físico del mismo, e integrarlo en un chip con modelos vasculares de última generación. Este innovador chip de linfoma permitirá analizar el acceso de las terapias al tumor y evaluar la respuesta de los linfomas a distintas inmunoterapias de manera personalizada, lo que contribuirá también a la reducción del uso de animales en biomedicina.

Una nueva aproximación para potenciar el éxito de las inmunoterapias del cáncer

- Investigador principal: Fran Supek, del Instituto de Investigación Biomédica de Barcelona (IRB Barcelona)
- Proyecto en consorcio con: Ana Janic, de la Universitat Pompeu Fabra (UPF)

A pesar de que la inmunoterapia ha supuesto una auténtica revolución de los tratamientos del cáncer, solo 2 de cada 10 pacientes se benefician de ella. Y sigue siendo un desafío total identificar a esos pacientes antes de iniciar la administración del tratamiento.

Una pista la da el número de mutaciones, que puede señalar si un determinado tumor es o no tratable con inmunoterapia. Eso sugiere que las proteínas mutadas pueden ser detectadas por el sistema inmunitario. También se sabe que las células humanas tienen un mecanismo de vigilancia que les permite silenciar la expresión de proteínas mutadas.

En este proyecto, los investigadores parten de la hipótesis de que, si apagan este mecanismo de vigilancia en las células cancerosas, se podrían activar muchas mutaciones, lo que, a su vez, produciría más proteínas mutadas, que harían que el tumor fuera visible para el sistema inmunitario y tratable con inmunoterapia.

Usando modelos animales de cáncer de pulmón y linfoma, tratarán de probar esta hipótesis. Su objetivo es allanar el camino para futuros estudios que investiguen la administración de fármacos inhibidores de este mecanismo con la finalidad de mejorar la perspectiva de las inmunoterapias.

Hacia el desarrollo de una nueva generación de antibióticos para combatir las resistencias antimicrobianas

- Investigador principal: Alfonso Jaramillo, del Instituto de Biología Integrativa de Sistemas (I2SysBio-CSIC)



Se estima que las resistencias antimicrobianas causarán más muertes que el cáncer en 2050. Se trata de un grave problema de salud global que requiere nuevas estrategias que permitan producir de forma sistemática moléculas antimicrobianas contra cualquier bacteria.

En la actualidad, la mayoría de los métodos para desarrollar nuevos antibióticos se basan en buscar posibles moléculas naturales que ya tengan una capacidad antibiótica o en crear nuevas moléculas modificando las existentes de forma aleatoria e ir testeando, mediante un método de ensayo y error, su posible capacidad antibiótica contra los patógenos. Pero esta estrategia resulta lenta y requiere muchos años y esfuerzos, y no siempre resulta exitosa. Además, mientras tanto, las bacterias pueden acabar desarrollando nuevas resistencias gracias a su capacidad evolutiva. En entornos controlados, por ejemplo, se ha visto que son capaces de hacerlo en pocas horas.

Los investigadores planean usar la evolución para crear moléculas antimicrobianas basadas en proteínas. Para ello, van a desarrollar una tecnología capaz de acelerar la evolución un millón de veces, lo cual permitirá anticipar las mutaciones que podrían hacer resistentes las bacterias y adaptar así las moléculas antimicrobianas a esas mutaciones. Los antibacterianos que desarrollarán no serán capaces de evolucionar por sí solos y serán inocuos para las bacterias beneficiosas, lo que resolverá uno de los efectos indeseados de los antibióticos actuales.

Comprender mejor la forma en que el sistema inmunitario establece respuestas a medida para cada patógeno

- Investigador principal: Nuria Martínez, del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, CBMSO-CSIC

Cada vez que sufrimos una infección, el sistema inmunitario dispara una respuesta específica en función de la naturaleza del patógeno (virus, bacterias, helmintos). Esto implica la diferenciación de las células del sistema inmunitario hacia distintos subtipos con funciones concretas de defensa, así como la producción de anticuerpos específicos. La especificidad de la respuesta para cada tipo de patógeno es la clave para resolver la infección de forma eficaz.

En parte, el éxito de esa respuesta depende de una buena sintonía en la comunicación entre las células inmunitarias, lo que hasta el momento se había relacionado con el contacto físico entre células y la producción de citoquinas.

Los investigadores parten de la hipótesis de que la comunicación metabólica entre un tipo de células inmunitarias —las células B— y sus células vecinas es la responsable de que la respuesta inmunitaria sea específica para cada patógeno.

En este proyecto pretenden identificar cómo y cuándo ocurre esa comunicación y de qué forma se ve modelada por el patógeno en cuestión. Eso allanará el camino para dar con nuevas



estrategias terapéuticas que permitan controlar infecciones y enfermedades autoinmunes, así como mejorar las vacunas actuales.

Descifrando el impacto de los «genes saltarines» en la proliferación tumoral

- Investigador principal: José Tubio, del Centro de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas (CiMUS), Universidad de Santiago de Compostela

El genoma humano alberga el mismo número de genes que codifican para proteínas que el de un simple gusano. Por tanto, nuestra complejidad se explica por la forma en que nuestros genes están regulados. En este sentido, una fracción importante de nuestro ADN se compone de fragmentos que tienen la capacidad de moverse; son los llamados *genes saltarines* o elementos móviles: transposones y retrotransposones.

Los retrotransposones pueden saltar de un lado a otro del genoma y ocasionar pérdidas de fragmentos de material genético o introducir regiones regulatorias. Estudios anteriores han concluido que los retrotransposones son una fuente importante de mutaciones en cáncer, aunque las consecuencias funcionales que tiene su actividad son bastante desconocidas.

En este proyecto, los investigadores intentarán descifrar hasta qué punto este salto de los retrotransposones cambia el contexto de la estructura tridimensional del genoma tumoral e impacta en la función de los genes del cáncer.

Diagnóstico rápido de la cardiopatía coronaria para prevenir la mortalidad precoz

- Investigadora principal: Teresa Correia, del Centro de Ciências do Mar do Algarve (CCMAR) (Portugal)
- Proyecto en consorcio con: Rita G. Nunes, de la Associação do Instituto Superior Técnico para a Investigação e Desenvolvimento (Portugal); Carlos Alberola-López, de la Universidad de Valladolid, y Borja Ibáñez Cabeza, del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III -CNIC

La cardiopatía coronaria (CC), que es la principal causa de muerte a escala mundial, se produce cuando el flujo de sangre al corazón queda restringido. La detección precoz de esta patología es de suma importancia para prevenir acontecimientos potencialmente mortales.

Actualmente, el método más utilizado para la detección precoz de la CC es la angiografía coronaria. Esta prueba proporciona imágenes del flujo de sangre por las arterias coronarias hacia el corazón. El problema es que se trata de un procedimiento invasivo que requiere ingreso hospitalario y expone al paciente a radiación. Por tanto, además de ser caro, resulta muy poco práctico para la detección rutinaria.



Existe una alternativa a la angiografía: la resonancia magnética cardíaca de perfusión (RMC de perfusión). A diferencia de la angiografía, este es un procedimiento seguro y no invasivo. Sin embargo, tiene dos inconvenientes: una baja calidad de imagen y una cobertura incompleta del corazón. Por otro lado, la interpretación de los datos es compleja y requiere personal altamente capacitado. Estos factores han dificultado la adopción generalizada de la RMC de perfusión.

Para superar estos inconvenientes, los investigadores del presente proyecto combinarán modelos matemáticos del flujo sanguíneo cardíaco, RMC de perfusión y reconstrucción de imágenes para obtener datos sin precedentes sobre la salud del corazón. Los resultados del proyecto contribuirán a mejorar el diagnóstico y el tratamiento de la CC y, en última instancia, permitirán aumentar las tasas de supervivencia, la calidad de vida y la seguridad de los pacientes.

¿Podemos envejecer de una manera más saludable?

- Investigador principal: Claudio Franco, del Católica Biomedical Research Centre and Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes (Portugal)

La esperanza de vida en los países desarrollados se ha duplicado en el último siglo como consecuencia, en gran medida, de los avances en las vacunas, los antibióticos y los servicios de atención sanitaria. Sin embargo, este sustancial aumento de la longevidad ha ido acompañado de un aumento igualmente significativo de las enfermedades asociadas al envejecimiento, como el cáncer y las enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas. Así pues, el envejecimiento saludable es uno de los principales retos a los que se enfrenta hoy la sociedad y una prioridad para la investigación biomédica.

El envejecimiento es un proceso biológico complejo que comporta un deterioro significativo de la fisiología y la función de los órganos. Estudios recientes han esclarecido el papel crucial que desempeñan los vasos sanguíneos en el envejecimiento. Por ejemplo, el envejecimiento está asociado a una reducción de la densidad del sistema vascular, de modo que evitando esta reducción se lograría un envejecimiento más saludable. Sin embargo, todavía no se conocen bien los mecanismos que explicarían la asociación entre las alteraciones del sistema vascular, el envejecimiento del cuerpo y la aparición de enfermedades relacionadas con la edad.

En este proyecto, los investigadores estudiarán el papel de las células endoteliales, que recubren el interior de los vasos sanguíneos, para un envejecimiento saludable. De hecho, ya han identificado una proteína de dichas células que actúa como un regulador fundamental tanto del envejecimiento como de las enfermedades relacionadas con la edad.

Un nuevo tratamiento para prevenir la degeneración macular asociada a la edad



- Investigador principal: Miguel Seabra, de la NOVA Medical School, Universidade NOVA de Lisboa, NMS|NOVA (Portugal)
- Proyecto en consorcio con: Antonio Cuadrado, de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM)

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una enfermedad degenerativa de la retina que provoca un progresivo deterioro de la visión central. La DMAE es la principal causa de ceguera irreversible en los países desarrollados y, actualmente, es incurable. La enfermedad es consecuencia de la muerte de un determinado tipo de células (fotorreceptores) de la mácula, la zona de la retina responsable de la visión de alta resolución.

En anteriores estudios, los investigadores han obtenido nuevas y sólidas pruebas de que la proteína NRF2 tiene un papel crucial en la protección de la mácula, ya que evita la muerte de dichas células durante la DMAE. Así pues, en el presente proyecto se estudiará el papel protector que puede desempeñar la NRF2 en la DMAE antes de que esta sea irreversible y cause daños permanentes. Los estudios de laboratorio tendrán como objetivo seleccionar la mejor molécula que active la proteína NRF2 y proteja la retina. De manera simultánea, estos estudios se complementarán con un estudio clínico observacional en pacientes a los que se administrará un fármaco activador de la NRF2 que ya tiene uso clínico. Los resultados de dicho estudio pueden facilitar el desarrollo de un tratamiento preventivo de la DMAE, largamente esperado, así como de otras patologías crónicas asociadas a la edad.

Hacia una nueva nanotecnología terapéutica para detener la progresión del párkinson

- Investigadora principal: Marta Martínez-Vicente, del Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR)
- Proyecto en consorcio con: Julia Lorenzo, del Instituto de Biotecnología y de Biomedicina de la Universidad Autónoma de Barcelona, y María Jesús Vicent, del Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF)

La enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa más prevalente después de la enfermedad de Alzheimer. Es una enfermedad que no tiene cura y hasta el momento solo existen tratamientos que alivian algunos de sus síntomas, pero que no la detienen ni tampoco evitan la muerte de las neuronas dopaminérgicas, que es la principal causa de la patología. Por ese motivo es urgente desarrollar nuevas terapias dirigidas a detener este proceso de neurodegeneración.

Estudios recientes en modelos animales han demostrado que si se restaura la función de la enzima lisosomal GBA se puede evitar la neurodegeneración y aliviar los síntomas de la enfermedad de Parkinson. Asimismo, existe ya un tratamiento terapéutico aprobado para su uso en humanos que es capaz de aportar esta enzima GBA. Sin embargo, este potencial



tratamiento terapéutico no ha sido aplicable hasta la fecha en la enfermedad de Parkinson porque la enzima GBA no puede atravesar la barrera hematoencefálica y llegar hasta el sistema nervioso central, donde debe ejercer su función.

Para superar esta importante limitación, las investigadoras del proyecto están desarrollando una innovadora tecnología basada en nanoconjugados poliméricos capaces de transportar la enzima GBA por vía intranasal hasta el cerebro para frenar la neurodegeneración, lo que abre una revolucionaria y esperanzadora vía para detener la progresión del párkinson y además proporciona un nuevo camino para que se aplique en el futuro esta nueva nanomedicina a otras enfermedades con afectación neuronal.

Hacia una mejor comprensión de las respuestas frente a infecciones del sistema inmunitario

- **Investigador principal:** [Esteban Ballestar, del Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras](#)

El sistema inmunitario es el equipamiento defensivo con que cuenta el organismo para combatir infecciones. En la mayoría de los casos, resulta muy eficaz y nos protege de las enfermedades. Sin embargo, hay individuos que nacen con inmunodeficiencias que los hacen mucho más susceptibles a sufrir enfermedades causadas por patógenos, ya sea porque tienen un número de células inmunitarias insuficiente, o bien porque estas son defectuosas. Estudiar a estos individuos permite comprender mejor el funcionamiento del sistema inmunitario y el modo en que organiza sus respuestas ante posibles agresiones.

En este proyecto, los investigadores trazarán un atlas de las células inmunitarias y de las interacciones que establecen entre ellas. Para ello, se centrarán en una inmunodeficiencia primaria, la inmunodeficiencia común variable, que causa a las personas que la padecen infecciones intestinales y respiratorias graves y recurrentes por las que requieren una terapia de reemplazo inmunológico.

El objetivo es poder comprender mejor los mecanismos subyacentes a los desafíos a que se enfrentan estos pacientes ante una infección. También, entender el diálogo que establecen entre sí las distintas células inmunitarias para orquestar una respuesta eficaz contra una amenaza. Los resultados de este proyecto, que ayudarán a entender mejor los componentes y la comunicación de la respuesta inmunitaria, proporcionarán nuevas herramientas para mejorar el cuidado médico y la calidad de vida de los pacientes con inmunodeficiencias.

Hacia una cura para la COVID persistente

- **Investigador principal:** [Christian Brander, investigador ICREA en IrsiCaixa, Institut de Recerca de la Sida](#)



- Proyecto en consorcio con: Simon Heath, del CNAG-CRG, Centro de Regulación Genómica; Lourdes Mateu, de la Fundación Lucha contra las Infecciones, y Joaquim Segalés, del Institut de Recerca i Tecnologia Agroalimentàries – IRTA

Una de cada 10 personas que pasan la COVID-19 siguen sufriendo síntomas meses después de la infección. Esta condición se conoce como *COVID persistente* y puede estar relacionada con afectaciones neurológicas graves como la pérdida de memoria, la disminución de la capacidad de concentración o la aparición de un estado de niebla mental.

Aunque aún no se conoce el porqué de la persistencia de los síntomas, diversos estudios apuntan a que una de las posibles causas podría ser una alteración a nivel epigenético, es decir, el mecanismo que actúa como interruptor de los genes. Tal y como pasa con el VIH, el equipo investigador de IrsiCaixa destaca que la infección por SARS-CoV-2 podría estar causando cambios en estos interruptores y, de esta forma, estar activando y desactivando genes que pueden alterar la respuesta del sistema inmunitario del paciente y provocar las alteraciones neurológicas.

Para descifrar cuál es papel de la epigenética en la COVID persistente, el equipo evaluará si existen alteraciones a este nivel y, al mismo tiempo, caracterizará las posibles alteraciones neurológicas y del sistema inmunitario. De esta forma, el proyecto permitirá identificar cuáles son los genes clave afectados implicados en la COVID persistente. Para ello utilizarán un modelo animal de COVID-19 y probarán nuevas estrategias terapéuticas con las que revertir la desregulación epigenética.

Una nueva forma de tratar las metástasis cerebrales en el cáncer de mama

- Investigadora principal: Helena Florindo, de la Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa (Portugal)
- Proyecto en consorcio con: Ronit Satchi-Fainaro, de la Universidad de Tel Aviv (Israel)

En 2021, el cáncer de mama se convirtió en el tipo de cáncer más frecuente en todo el mundo, según los datos publicados por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC). Se estima que cada año se producen 132 casos por cada 100.000 habitantes, en la mayoría de los casos mujeres. Este tipo de tumor primario acaba generando metástasis cerebrales en el 15-30% de los pacientes. De hecho, el cáncer de mama es la segunda causa más frecuente de metástasis cerebral, que puede aparecer incluso diez años después de un tratamiento satisfactorio del tumor primario. En estos casos, el pronóstico es negativo.

A pesar de los recientes avances en los tratamientos contra el cáncer, incluida la inmunoterapia, los tumores cerebrales y las metástasis cerebrales siguen siendo necesidades médicas urgentes que no están satisfactoriamente cubiertas. Esto se debe en gran parte al



limitado conocimiento de los mecanismos por los que las células cancerosas escapan de su sitio primario de origen y se establecen y proliferan en un órgano distante. Por otro lado, aún no se conoce completamente el mecanismo mediante el que las células inmunitarias controlan la comunicación entre el microentorno cerebral y las células tumorales que acaban provocando la metástasis.

Este proyecto pretende analizar las interacciones que se establecen entre el tumor, el sistema vascular y el sistema inmunitario en los cánceres cerebrales metastásicos. El objetivo es facilitar el diseño de un nuevo tipo de nanoimmunoterapia que permita regular la función inmunitaria del cerebro para prevenir y tratar las metástasis cerebrales.

Una plataforma para desarrollar y producir rápidamente nuevos biofármacos para luchar contra virus emergentes

- Investigador principal: Cláudio Manuel Soares, del Instituto de Tecnología Química e Biológica António Xavier (ITQB NOVA), Universidade NOVA de Lisboa (Portugal)
- Proyecto en consorcio con: Ana Salome Veiga, del Instituto de Medicina Molecular-IMM (Portugal); Maria João Amorim, del Católica Biomedical Research Center (CBR), Universidade Católica Portuguesa (Portugal), y José Maria Valpuesta, del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)

La aparición de enfermedades víricas, como la gripe y la COVID-19, representa una amenaza para la salud mundial y la estabilidad socioeconómica. De ahí que sea vital tener la capacidad de responder rápida y eficazmente a las amenazas y brotes víricos. Para ello se necesitan soluciones terapéuticas dirigidas y, en este contexto, los biofármacos pueden desempeñar un papel crucial, precisamente por su alto potencial de especificidad. Sin embargo, el uso de biofármacos requiere estrategias de desarrollo y producción rápidas.

Para resolver este problema, en el presente proyecto los investigadores pretenden crear una plataforma integrada capaz de diseñar nuevas moléculas potencialmente activas contra una determinada amenaza y validarlas *in vitro*. La plataforma, conocida como *BioPlaTTAR*, acelerará el desarrollo de biofármacos para patógenos específicos en situaciones de emergencia.

Inicialmente, los investigadores se centrarán en los virus de la gripe y de la COVID-19. Sus resultados pueden facilitar el desarrollo de nuevos tratamientos, utilizados como alternativa o en combinación con moléculas pequeñas y vacunas. En el futuro, esta plataforma se podrá adaptar a nuevos brotes víricos. Esto fomentará la competitividad y la autosuficiencia de Europa en el ámbito del desarrollo de biofármacos.



Identificando nuevos biomarcadores para la progresión de la insuficiencia cardíaca

- Investigador principal: José Javier Fuster, del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III – CNIC
- Proyecto en consorcio con: Nuria Lopez-Bigas, ICREA - Instituto de Investigación Biomédica de Barcelona (IRB Barcelona); Antoni Bayés Genís, de la Fundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol (IGTP); Domingo Andrés Pascual Figal, de la Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia, y Manel Esteller Badosa, de la Fundació Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras (Institut Josep Carreras)

Hasta hace poco, se consideraba que la adquisición de mutaciones en las células madre que dan origen a las células sanguíneas solo era relevante para el cáncer. No obstante, cada vez hay más evidencias que señalan que es también una marca distintiva del envejecimiento. De hecho, diversos estudios realizados en humanos han demostrado que las personas que tienen unas mutaciones determinadas en las células sanguíneas, un fenómeno llamado *hematopoyesis clonal*, presentan altas tasas de mortalidad debido, fundamentalmente, a la enfermedad cardiovascular.

En este sentido, se ha visto que existe una relación entre esas mutaciones y el desarrollo de insuficiencia cardíaca, una patología en la que el corazón no bombea la sangre de manera eficiente.

El proyecto colaborativo MyoClonal combinará estudios en humanos y en ratones con el objetivo de comprender mejor la relevancia de la hematopoyesis clonal en la enfermedad cardiovascular. Los investigadores estudiarán en profundidad el efecto de distintas mutaciones adquiridas en células sanguíneas sobre la insuficiencia cardíaca. El conocimiento que generen permitirá tratar mejor a los pacientes con esta patología, los cuales suelen requerir hospitalizaciones frecuentes y presentan un riesgo elevado de muerte.

¿Influye la microbiota intestinal en la pérdida de control de la ingesta en la obesidad?

- Investigador principal: Rafael Maldonado, de NeuroPhar-MELIS, Universitat Pompeu Fabra (UPF)
- Proyecto en consorcio con: Raül Andero Galí, investigador ICREA en el Institut de Neurociències de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), y José-Manuel Fernández-Real, del Institut d'Investigació Biomèdica de Girona, Universitat de Girona

En la actualidad, 4 de cada 10 personas en el planeta presentan sobrepeso u obesidad, dos enfermedades cuya incidencia va en aumento, sobre todo, en los países desarrollados, donde están alcanzando niveles alarmantes y suponen un grave problema de salud pública.



Estas patologías metabólicas suelen asociarse a menudo a alteraciones complejas que acaban comportando una pérdida de control de comportamiento que fomenta el aumento de peso. Por ello, en este proyecto, los investigadores estudiarán qué factores ambientales impactan en la función cerebral y llevan a perder el control del apetito. En concreto, se centrarán en mecanismos epigenéticos mediados por la microbiota intestinal.

Los resultados de este proyecto proporcionarán un mayor conocimiento sobre estas enfermedades y el papel que desempeña el comportamiento, identificarán nuevos biomarcadores que señalarán qué personas corren mayor riesgo de perder el control del apetito y allanarán el camino para desarrollar nuevas terapias de tratamiento de la obesidad y el sobrepeso, así como de los trastornos de la alimentación.

¿Cómo conseguir que las vacunas sean eficaces para toda la población?

- Investigador principal: Luis Graca, del Instituto de Medicina Molecular (Portugal)

Las vacunas son uno de los agentes terapéuticos con mayor repercusión en la salud humana, ya que reducen la mortalidad debida a las enfermedades infecciosas. Aunque en general son muy eficaces, lo son en menor medida para algunos grupos de población, como la tercera edad. Esto se debe a que el sistema inmunitario pierde con el tiempo su capacidad de responder a las amenazas externas. Un ejemplo de ello es la vacuna de la gripe, ya que esta enfermedad aún presenta elevadas tasas de mortalidad y morbilidad en dicho grupo de edad.

Este proyecto reúne a expertos en vacunas, nanopartículas y bioinformática que estudiarán una nueva estrategia destinada a potenciar la reacción del sistema inmunitario y, de este modo, evitar que las vacunas pierdan eficacia. Para alcanzar este objetivo, partirán de los conocimientos biológicos actuales sobre el centro germinal y los adyuvantes y utilizarán nanopartículas para la administración de antígenos y compuestos inmunomoduladores. Se trata de un nuevo método de influir en la producción de anticuerpos que también aportará a los investigadores una mejor comprensión de los mecanismos moleculares que pueden contribuir a aumentar la eficacia de las vacunas.

Cómo influye la dieta en el sistema inmunitario durante los primeros años de vida

- Investigadora principal: Manuela Ferreira, del Centro de Neurociências e Biologia Celular da Universidade de Coimbra (Portugal)

Las enfermedades infecciosas siguen siendo una de las principales causas de muerte entre los menores de cinco años, y se ha demostrado que la malnutrición es un factor de riesgo que empeora el pronóstico. En este sentido, existe una necesidad urgente de comprender mejor cómo funciona el intestino y qué relación se establece entre el sistema inmunitario y los



alimentos ingeridos. Esto podría facilitar el desarrollo de nuevas estrategias preventivas, posibles dianas terapéuticas y tratamientos eficaces para las infecciones gastrointestinales. Este proyecto pretende investigar un tipo de célula inmunitaria, los linfocitos T intraepiteliales, que se encuentran en el epitelio intestinal (el revestimiento del intestino) y que actúan como primera línea de defensa inmunitaria y en la regulación del metabolismo.

A pesar de los numerosos avances alcanzados en los últimos años, todavía se desconoce el mecanismo por el que se desarrollan estos linfocitos, así como su función específica. En este proyecto, los investigadores analizarán el papel que ejercen los retinoides derivados de la dieta —un tipo de compuesto químico relacionado con la vitamina A que es capaz de regular el crecimiento de las células epiteliales— con respecto a los linfocitos T y determinarán su función en el intestino durante los primeros años de vida.

¿Cuál es el papel de las células senescentes en la progresión del cáncer de mama?

- Investigador principal: Joaquín Arribas, del Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, IMIM-Hospital del Mar

El cáncer es una enfermedad relacionada con el envejecimiento y el principal contribuidor a la carga de salud mundial. A pesar de la mejora de la eficacia de los tratamientos, un porcentaje sustancial de los tumores vuelven a aparecer y, con frecuencia, los pacientes desarrollan metástasis agresivas. De ahí la necesidad de desarrollar nuevas terapias de efecto más duradero.

Estudios recientes han demostrado que la recidiva de un tumor y los efectos secundarios de los tratamientos anticáncer se deben, en buena medida, a la acumulación de células senescentes, células dañadas que dejan de dividirse, pero no mueren, siguen activas y liberan sustancias que producen una inflamación dañina que promueve la progresión tumoral.

En este proyecto, los investigadores usarán modelos experimentales para monitorizar y eliminar específicamente estas células senescentes. Se centrarán en el cáncer de mama, que es el tipo de tumor más frecuente en las mujeres. Partirán de la hipótesis de que la eliminación de estas células senescentes durante estadios concretos de la progresión del tumor abrirá la puerta a desarrollar terapias más eficientes que prevengan la recidiva del cáncer y algunos efectos secundarios deletéreos. Asimismo, investigarán nuevas estrategias terapéuticas para eliminar las células senescentes y encontrar nuevos tratamientos más seguros.

¿Cómo se altera la percepción en la esquizofrenia y otras enfermedades neuropsiquiátricas?

- Investigador principal: Leopoldo Petreanu, de la Fundación Champalimaud (Portugal)



Para percibir el mundo que nos rodea, nuestro cerebro combina la información sensorial que recibe de la vista con el conocimiento que ha adquirido previamente. Así es como formamos una imagen coherente de nuestro entorno y podemos realizar predicciones que llenan los vacíos existentes en la información que llega a nuestros sentidos.

Este proceso, cuando está alterado, puede hacer que percibamos una realidad que no existe, tal como les sucede a algunas personas con enfermedades neuropsiquiátricas como la esquizofrenia. De ahí la importancia de comprender cómo el cerebro combina el conocimiento previo con la nueva información recibida por los sentidos y cómo las predicciones y expectativas influyen en el mundo que percibimos.

En este proyecto, los investigadores intentarán vincular experimentalmente un estímulo visual con los patrones de actividad neuronal de las áreas del cerebro encargadas de representar la información visual, utilizando un modelo de esquizofrenia en ratones. A continuación, compararán los resultados con los de ratones sanos para determinar cómo la actividad neuronal interna influye en la respuesta del cerebro a estímulos esperados o inesperados. Asimismo, intentarán determinar si la actividad de estas regiones cerebrales puede inducir una activación similar a la que generan los estímulos sensoriales, incluso en ausencia de dichos estímulos. Estos experimentos darán pie a una nueva comprensión del papel de las expectativas en nuestra manera de percibir el mundo, así como de las propias enfermedades neuropsiquiátricas.

Hacia tratamientos más eficaces y menos tóxicos para la leucemia linfoblástica aguda

- Investigador principal: Vera Sofia Correia Martins, del Instituto Gulbenkian de Ciência (Portugal)
- Proyecto en consorcio con: Klaus-Michael Debatin, de la Ulm University Medical Center (Alemania)

La leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T) es un tipo de cáncer de la sangre muy agresivo que se origina en un tipo de células del sistema inmunitario, los linfocitos T. Afecta principalmente a la población infantil, pero también puede producirse en adolescentes y adultos. Aunque puede curarse en el 80 % de los niños/as y en el 60 % de los adultos, el tratamiento provoca efectos secundarios graves. Esto significa que, actualmente, 2 de cada 10 niños/as y 4 de cada 10 adultos diagnosticados de LLA-T no responden al tratamiento. Además, la enfermedad reaparece en algunos de los pacientes que inicialmente respondían bien, y el pronóstico para estos pacientes es negativo.

Los tratamientos actuales son claramente insuficientes y deberían convertirse en específicos para evitar los efectos secundarios y las recidivas. Este avance técnico requeriría una mejor comprensión de los mecanismos que desencadenan la leucemia, así como la recidiva de la



enfermedad. Además, también se necesitan biomarcadores para identificar, en el momento del diagnóstico, qué pacientes responderán al tratamiento administrado y cuáles no.

Con este objetivo, los investigadores proponen un enfoque innovador que combina modelos en ratones y en ratones humanizados para desvelar el proceso por el que las células inmunitarias sanas se vuelven cancerosas, así como para comprender mejor cómo resisten al tratamiento y reaparecen en las recidivas. En este proyecto, los investigadores proponen identificar y caracterizar los mecanismos fundamentales que explican tanto los primeros eventos que desencadenan la leucemia como los que permiten que se produzca una recidiva, lo que facilitaría el desarrollo de tratamientos nuevos y más eficaces.

Una nueva tecnología para purificar el aire de virus respiratorios

- Investigador principal: Miguel A. Bañares, del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)
- Proyecto en consorcio con: Cristina Calvo, del Hospital Universitario La Paz; María Luz García García, del Hospital Universitario Severo Ochoa; Ana Iglesias-Juez, del Instituto de Catálisis y Petroleoquímica, CSIC; y Antonio Alcamí, Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, CSIC

Una enorme variedad de patógenos, como el SARS-CoV-2 y otros virus respiratorios humanos, están en el aire en espacios interiores. Su principal modo de transmisión es a través de aerosoles que, al respirarlos, infectan al hospedador.

El proyecto SafeAir propone desarrollar tecnologías catalíticas para inactivar una gran cantidad de microorganismos con capacidad infectiva. En concreto, creará nuevos purificadores de aire que usan filtros catalíticos capaces de inactivar los virus mediante estrés oxidativo, lo que prevendrá que puedan infectar las células humanas. Los investigadores evaluarán dos tipos de tecnologías: unos que se activarán mediante luz y otros que lo harán mediante temperatura inducida internamente.

Este nuevo sistema de limpieza del aire no supondrá riesgo alguno ni para la salud de las personas ni para el medio ambiente, puesto que no generará productos químicos indeseables, y no necesitará ser reemplazado con regularidad.

Hacia una mejor comprensión de la interrupción de la sinapsis

- Investigadora principal: Ira Milosevic, del Instituto Multidisciplinar del Envejecimiento, Universidade de Coimbra (Portugal)

Las sinapsis entre neuronas son los principales puntos de transmisión de información de una célula a otra y constituyen la base del funcionamiento del sistema nervioso central. Para



realizar la sinapsis, las células nerviosas del cerebro liberan moléculas de señalización denominadas *neurotransmisores*. Estas células también poseen mecanismos para reciclar una parte de dichas moléculas, que tienden a acumularse en vesículas sinápticas de tamaño homogéneo situadas en el interior de la célula. De hecho, son estas vesículas lo que permite que las sinapsis mantengan la neurotransmisión a lo largo de la vida de una persona.

Sin embargo, cuando se altera el mecanismo por el que las neuronas producen estas vesículas, en las sinapsis se comienzan a formar estructuras patológicas y se acumulan endosomas, que son orgánulos membranosos de clasificación de proteínas. Esto puede propiciar un proceso de neurodegeneración y, en última instancia, la muerte prematura de estas células. De hecho, las alteraciones de este mecanismo son la causa de muchas enfermedades neurológicas.

Los investigadores de este proyecto estudiarán aspectos selectivos del transporte a través de la membrana celular en las sinapsis del hipocampo y la corteza cerebral, prestando especial atención a los endosomas sinápticos.

¿Qué factores predisponen a la aspergilosis pulmonar invasiva?

- Investigadora principal: [Cristina Cunha](#), del Instituto de Investigação em Ciências da Vida e Saúde (ICVS), Escola de Medicina, Universidade de Minho (Portugal)

Aspergillus es un hongo transmitido a través del aire que está presente en todas partes, tanto en exteriores como en interiores, y cuyas esporas respiramos diariamente. En la mayoría de las personas sanas, este hongo no provoca infección ni problemas de salud de ningún tipo. Sin embargo, algunas personas —en especial las que presentan inmunodepresión porque, por ejemplo, han recibido un trasplante, padecen un tumor, están sometidas a cuidados intensivos o, incluso, tienen COVID-19— pueden desarrollar aspergilosis pulmonar invasiva, una enfermedad que puede ser grave y potencialmente mortal.

En todo el mundo, 30 millones de personas presentan riesgo de infección cada año, aunque solo se diagnostican 300.000 nuevos casos anuales de infección. Pero, ¿a qué se debe que solo ciertas personas se infecten? A pesar de que en los últimos años ha habido grandes avances en la lucha contra esta infección oportunista, tanto el diagnóstico como el tratamiento de la aspergilosis siguen constituyendo un importante reto para la medicina.

En este proyecto, los investigadores analizarán si existen factores específicos que alteran el equilibrio entre el huésped y su microbiota pulmonar y predisponen a ciertas personas inmunodeprimidas a desarrollar la enfermedad. Los resultados del estudio podrán utilizarse para mejorar la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de esta grave complicación, así como el pronóstico de los pacientes.



Explorando el papel del estrés nucleolar en la esclerosis lateral amiotrófica

- Investigador principal: Óscar Fernández-Capetillo, del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas- CNIO

La esclerosis lateral amiotrófica es una enfermedad neurodegenerativa sin cura, letal, que comporta la pérdida progresiva de neuronas motoras. Suele afectar a una persona de cada 50.000 de entre 50 y 60 años. El pronóstico tras recibir el diagnóstico es aciago y los pacientes mueren en tres o cuatro años. Y es que, a pesar de que existen algunos tratamientos, estos apenas repercuten sobre la esperanza de vida de la persona.

Al ser una enfermedad de origen poligénico, en la que están mutados diversos genes, resulta complicado identificar un mecanismo común que explique la enfermedad. En este sentido, el primer gen que se descubrió que está mutado en esta patología es SOD1, encargado de suprimir el estrés oxidativo. De ahí que se comenzaran a aplicar tratamientos con antioxidantes para tratar la enfermedad y que las terapias actuales se centren en reducir el estrés oxidativo. Por desgracia, el impacto de estos tratamientos en los pacientes es modesto. En cualquier caso y más allá de SOD1, la función de muchos de los otros genes que se han encontrado mutados en pacientes de ELA apunta a problemas relacionados con el metabolismo del ARN como el origen de la patología. De hecho, uno de los marcadores más universales de la ELA es la acumulación de agregados de TDP-43, una proteína de unión al ARN.

A nivel celular, disfunciones en el metabolismo del ARN derivan con frecuencia en la generación de estrés nucleolar, ya que el nucleolo es el orgánulo celular que tiene una concentración mayor de ARN. De hecho, las alteraciones del nucleolo han sido descritas a menudo en pacientes de enfermedades neurodegenerativas. En este contexto, estudios recientes han demostrado que reducir el estrés nucleolar limita las patologías asociadas al envejecimiento en modelos animales. Sin embargo, el potencial de esta estrategia para tratar enfermedades neurodegenerativas no se ha investigado en profundidad. Por ello, en este proyecto, los investigadores explorarán estrategias químicas y genéticas que permitan modular la función nucleolar como una posible nueva vía de tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica.