Adjudicadas seis Ayudas a Equipos de Investigación en Biomedicina

La Fundación BBVA impulsa la investigación en imagen molecular y metabolismo, dos áreas transversales de la biomedicina con impacto en múltiples patologías

- Los proyectos seleccionados se enmarcan en los campos de la imagen molecular y los trastornos del metabolismo, dos áreas de investigación que tienen un efecto potencial en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades como el cáncer, el infarto o las patologías asociadas a la obesidad
- Los seis equipos realizarán investigaciones para identificar biomarcadores que delaten precozmente los tumores de mama más agresivos; desarrollar nanorobots que se desplacen por el cuerpo para transportar fármacos; buscar nuevos tratamientos para algunos trastornos relacionados con la obesidad; y explorar los vínculos entre envejecimiento y cáncer
- Cada uno de los proyectos seleccionados, de tres años de duración, recibirán 125.000 euros. Se desarrollarán en centros de investigación de Barcelona, Madrid y Salamanca

Madrid, 5 de julio de 2018.- Buscar biomarcadores que delaten precozmente el cáncer de mama más agresivo; desarrollar nanorobots que se desplacen por el cuerpo empujados por enzimas para visualizar un tumor e incluso transportar fármacos; minimizar el daño que sufre el tejido cardiaco tras un infarto, mediante la visualización de la zona afectada; hallar nuevos abordajes terapéuticos para algunas patologías vinculadas a la obesidad; y explorar la relación entre envejecimiento y cáncer. Estos son los objetivos que varios grupos de científicos en España podrán hacer realidad durante los próximos tres años con el impulso de las Ayudas a Equipos de Investigación de la Fundación BBVA en Biomedicina. De los proyectos presentados a la convocatoria de este programa en 2017, se han seleccionado seis en dos áreas transversales de la investigación biomédica actual: las nuevas técnicas de imagen molecular y las enfermedades asociadas a defectos en el metabolismo, que, como la obesidad, tiene una prevalencia cada vez mayor.

El programa de Ayudas a Equipos de Investigación en Biomedicina de la Fundación BBVA busca reforzar la investigación altamente innovadora que suponga significativos avances potenciales en el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades. Se dirige a equipos consolidados, con una trayectoria como grupo de gran calidad y solidez.

A la convocatoria de 2017 concurrieron 146 proyectos: 42 en Imagen Molecular, y 104 en Metabolismo y Enfermedad. Los seis proyectos a los que se les han concedido las Ayudas, de tres años de duración, recibirán 125.000 euros cada uno. Se desarrollarán en centros de investigación de Barcelona, Madrid y Salamanca, y en conjunto trabajarán en ellos una treintena de investigadores (seis de media en cada grupo).

El apoyo a la investigación científica y a la generación de conocimiento de frontera es una de las prioridades fundamentales de la Fundación BBVA desde hace más de una década. En 2014, este objetivo se canalizó a través de dos tipos de convocatorias competitivas: las Becas Leonardo, ayudas individuales destinadas a investigadores y creadores culturales en el estadio intermedio de su carrera, y las Ayudas a Equipos de Investigación Científica. La razón de ser de ambos programas se fundamenta en el apoyo a la excelencia y al talento innovador, seleccionados de forma transparente y altamente competitiva por comités de expertos en cada área.

Dos áreas transversales en auge: Imagen Molecular y Metabolismo

Si en años anteriores el programa de Ayudas a Equipos en Biomedicina se centró en las enfermedades oncológicas, cardiovasculares y neurodegenerativas –tres grupos de patologías con especial impacto social–, la presente convocatoria está destinada a dos áreas transversales en pleno auge, con un gran potencial traslacional en un amplio abanico de especialidades y enfermedades: Imagen molecular; y Metabolismo y enfermedad. Se trata además de dos áreas que están impulsando avances tanto en diagnóstico, como en pronóstico y tratamiento, de la llamada medicina de precisión, un cambio de paradigma en el que el eje ya no es tanto la enfermedad en genérico, sino la tipificación de grupos de pacientes.

Por un lado, los avances en Imagen Molecular han demostrado ser esenciales no sólo para adelantar el diagnóstico de las enfermedades, sino también para el desarrollo de tratamientos menos invasivos, con menos efectos secundarios y más eficaces. Técnicas como la Tomografía por Emisión de Positrones, o PET, y la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) permiten detectar cambios a nivel bioquímico en las células durante las primeras etapas de enfermedades como el cáncer o las patologías cardiovasculares, antes incluso de que los cambios estructurales puedan verse en imágenes obtenidas mediante otras técnicas más tradicionales. Si anteriormente solo se conseguían imágenes que permitían ver las características morfológicas de una lesión (su masa y extensión), la

imagen molecular permite ir mucho más allá, ya que con ella se puede visualizar el comportamiento de una lesión a nivel molecular y celular, y cómo responde a una determinada terapia. De esta forma, se ha dado un salto cualitativo para mejorar la precisión del diagnóstico, la selección de las terapias más eficaces en función de las características biológicas de cada paciente, la evaluación de la eficacia del tratamiento y la progresión de la enfermedad. Todo ello, en definitiva, supone un gran avance para el desarrollo de una medicina personalizada de precisión.

Al mismo tiempo, en los últimos años cada vez más resultados experimentales han comprobado que las alteraciones en el metabolismo tienen un papel protagonista en numerosas enfermedades. Comprender el origen de los valores metabólicos atípicos es "un reto actual en la investigación orientada a la enfermedad", se explica en las bases de esta convocatoria. Los últimos avances en este campo permiten investigar en un gran número de alteraciones metabólicas de forma simultánea, aportando información nueva sobre procesos biológicos, con un impacto transversal que va desde patologías clásicas del campo como la diabetes u otros trastornos asociados a la obesidad, a otras como la cardiología o el cáncer, en el que está ofreciendo una nueva visión. Entre las aportaciones de la investigación de vanguardia en metabolismo está permitir el diagnóstico no invasivo en enfermedades complejas y prever la evolución de la enfermedad en tipos de pacientes, además de ofrecer la posibilidad de identificar nuevas dianas terapéuticas.

PROYECTOS SELCCIONADOS EN IMAGEN MOLECULAR:

- ***'BREIMPET': Diagnóstico precoz del cáncer de mama más agresivo***

El cáncer de mama triple negativo suele ser más agresivo que otros tipos de cáncer de mama. No responden a la hormonoterapia ni a las terapias dirigidas a los receptores de HER2 (una proteína que promueve el crecimiento en el exterior de todas las células mamarias). Para tratar mejor esta enfermedad de cara al futuro es necesario encontrar marcadores biológicos relevantes desde el punto de vista clínico para poder desarrollar tratamientos personalizados para este tipo de pacientes. El objetivo de este equipo es crear un sistema de diagnóstico no invasivo que proporcione información de la localización precisa de las células tumorales en pacientes con este tipo de cáncer. Como explica Morcillo, se han fijado en una proteína que se "sobreexpresa" específicamente en la membrana de las células tumorales de diferentes tipos de cáncer, y no en el tejido sano, y frente al cual disponemos de un anticuerpo. Esta herramienta permitirá detectar este biomarcador mediante imágenes obtenidas con un escáner PET (tomografía por emisión de positrones).

Miembros del equipo: **Miguel Ángel Morcillo Alonso**, investigador principal, de la Unidad de Aplicaciones Biomédicas y Farmacocinética del Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas

(CIEMAT); **Marta Oteo Vives, Natalia Magro Calvo, Marta Ibáñez Moragues** y **Eduardo Romero Sanz** (CIEMAT); **Jorge Luis Martínez Torrecuadradada** y **Cristina Penalba Vicente** (CNIO); **Luis Ángel Fernández Herrero** (CNB-CSIC); **Alicia García Arroyo** (CIB-CSIC).

- ***'MEDIROBOTS': Nanoróbotica de precisión contra tumores***

A pesar de los avances en nanomedicina, los Sistemas Liberadores de Fármacos (DDS) tienen que hacer frente a diversas barreras biológicas que reducen su eficacia. Esto ocurre especialmente en la nanomedicina destinada a tratar el cáncer: algunos estudios han desvelado que tan sólo el 0,7% de estos portadores de fármacos consiguen llegar a su destino. Los recientes avances en nanorobótica han abierto numerosas oportunidades en este aspecto gracias a la creación de diminutos dispositivos propulsados por glucosa o urea, por ejemplo, aunque aún tienen que superar algunas barreras con respecto a su implementación clínica. Uno de los obstáculos es la monitorización en tiempo real de los nanorobots una vez que están dentro del cuerpo. Por ello, el objetivo de este proyecto es desarrollar robots biocompatibles impulsados por enzimas, y poder rastrearlos en ensayos *in vitro* e *in vivo*. Para ello, utilizarán avanzadas técnicas de imagen molecular como microscopios de superresolución, la tomografía por emisión de positrones, tomografía de coherencia óptica o la resonancia magnética junto con nanorobots activos para seguirlos en vivo. Además, los autores plantean aprovechar la reacción química que provoca la propulsión de estas nanopartículas para mejorar la imagen molecular, ya que se podría usar como agente de contraste. Y todo ello con el fin último de poder aplicar menos cantidad de un fármaco para tratar un cáncer y así reducir los efectos secundarios que producen en los pacientes.

Miembros del equipo: **Samuel Sánchez Ordóñez**, investigador principal, del Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC); **Tania Patiño Padial**, **Diana Vilela García, Nerea Murillo Cremaes** y **Ana Cándida Lópes Hortelao** (Institute for BioEngineering of Catalonia – IBEC).

- ***'NANOINFAMIL10': Visualizar los daños de un infarto***

Las enfermedades cardiovasculares, incluido el infarto agudo de miocardio, son la principal causa de muerte en el mundo occidental. La falta de oxígeno propia de las primeras fases del infarto conduce a la muerte de los cardiomiocitos, unas células del corazón, que se reemplazan por una cicatriz fibrótica. Una respuesta rápida es crucial ya que, cuanto mayor sea el tiempo transcurrido en tratar al paciente, más grande será el área necrosada. Este proyecto pretende minimizar los riesgos en infarto de miocardio que surgen como consecuencia de la falta de oxígeno a partir de un nuevo abordaje basado en la tecnología. Según explica Zaragoza, el objetivo es restringir la zona necrosada y que no progrese. Para ello, su propuesta consiste en la utilización de herramientas no invasivas de imagen molecular, como la resonancia magnética, para visualizar el daño miocardial. Además, estudiarán

cómo bloquear una proteína que es la causante de una cascada de efectos que conducen a la destrucción del cardiomicito, mediante la inyección de nanopartículas en un modelo porcino. Este trabajo puede sentar las bases para llevar a cabo un estudio clínico en pacientes para limitar el impacto de la insuficiencia cardíaca y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Miembros del equipo: **Carlos Zaragoza Sánchez**, investigador principal, de la Unidad de Investigación Básica/Traslacional Mixta del Servicio de Cardiología del Hospital Ramón y Cajal la Universidad Francisco de Vitoria (IRYCIS); **Marcelo Sanmartín** (Hospital Universitario Ramón y Cajal); **Borja Castejón** (Hospital La Zarzuela); **Carmen Calles, Rafael Ramírez, Ignacio Hernández** y **Javier Díez** (Universidad Francisco de Vitoria); Marta Saura Redondo (Universidad de Alcalá).

PROYECTOS SELECCIONADOS EN METABOLISMO Y ENFERMEDAD:

- ***'LipoBatten': en busca de un tratamiento contra una enfermedad neurodegenerativa***

La manera en que el organismo se relaciona con la grasa, por ejemplo decidiendo entre almacenarla o convertirla en energía, es un proceso complejo y finamente regulado. El desequilibrio entre estas dos acciones está relacionado con enfermedades muy prevalentes, como la obesidad, pero también con otras menos frecuentes y no menos devastadoras. Entre estas últimas se encuentra la enfermedad de Batten, una enfermedad neurodegenerativa que se padece durante la niñez y juventud. Este proyecto busca abordajes terapéuticos contra esta dolencia actualmente sin tratamiento. La enfermedad de Batten se caracteriza por la acumulación aberrante de grasa en las neuronas, llevándolas a la muerte. Los investigadores piensan que el fallo reside en el mecanismo molecular que debería encargarse de eliminar y reciclar el material intracelular inservible, en este caso las grasas. Probar esta hipótesis es uno de los objetivos de este proyecto. En concreto, sus autores postulan que la muerte de las neuronas en el sistema nervioso central por acumulación indebida de grasa también altera el metabolismo de las grasas en otros órganos, como el hígado. Para explorar si los fallos en el metabolismo de las grasas en las neuronas del hipotálamo afectan al metabolismo de todo el organismo, los investigadores trabajarán con ratones que han sido modificados genéticamente para inducirles síntomas similares a los de la enfermedad de Batten. De esta forma, aspiran a hallar un tratamiento contra esta dolencia hoy incurable.

Miembros del equipo: **Juan Pedro Bolaños Hernández**, investigador principal, del Instituto de Biología Funcional y Genómica (IBFG) de la Universidad de Salamanca; **Irene López Fabuel, Emilio Fernández Sánchez, Rubén Quintana Cabrera** y **Carlos Vicente Gutiérrez** (Universidad de Salamanca); **Marina García Macía** (Newcastle University; **Daniel Jiménez Blasco** (CIBERFES).

- ***'MitoCholERaxis': nuevas herramientas contra enfermedades asociadas a la obesidad***

La obesidad trae consigo un aumento en la incidencia de numerosas patologías asociadas. Una de ellas es la enfermedad del hígado graso, que puede progresar a cirrosis y cáncer de hígado. Este proyecto busca demostrar que la enfermedad del hígado graso se produce cuando aumenta la producción de una proteína específica, llamada StARD1. El objetivo último es contribuir a encontrar nuevos tratamientos contra enfermedades asociadas a la obesidad. La enfermedad del hígado graso se caracteriza por la acumulación de colesterol en los hepatocitos, las células del hígado. Las moléculas de colesterol se acumulan en las mitocondrias, los componentes celulares donde se genera la energía necesaria para la célula y por tanto con un papel clave en el metabolismo. Es un proceso desencadenado por la obesidad. Según se ha descubierto, la obesidad interfiere con el funcionamiento del retículo endoplásmico, el orgánulo de la célula donde se controla la calidad de las proteínas. Este proyecto busca entender mejor el vínculo entre los fallos en el retículo endoplásmico y la acumulación de colesterol en las mitocondrias a través de StARD1. La hipótesis de partida es que cuando aparece la obesidad y el retículo endoplásmico empieza a funcionar mal, aumenta la expresión de la proteína StARD1, que es precisamente la que se ocupa de llevar el colesterol a las mitocondrias. Los investigadores inducirán obesidad –mediante una dieta obesogénica– en ratones que han sido modificados genéticamente para que sus hepatocitos no puedan producir StARD1. En su opinión, la demostración de que esta proteína es clave en la enfermedad del hígado graso puede abrir importantes vías para futuros tratamientos.

Miembros del equipo: **José Carlos Fernández-Checa Torres**, investigador principal, del Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (IIBB-CSIC); **Gemma Fabriàs Domingo, Mª del Carmen García Ruiz, Josefina Casas Brugulat** y **Nuria Bielsa Viladarga** (CSIC).

- ***'MitoFuss': un nuevo nexo entre envejecimiento y cáncer***

A más edad, más riesgo de padecer cáncer. ¿Por qué? Este proyecto explora un posible vínculo entre ambos procesos: la disfunción de las mitocondrias. Se ha observado que tanto en el cáncer como durante el envejecimiento disminuye la producción de la proteína mitofusina2, que tiene un papel clave en la conformación de las mitocondrias. ¿Es esta proteína uno de los nexos entre cáncer y envejecimiento? Trabajos previos de los investigadores de este proyecto han mostrado en células de músculo esquelético humano que la mitofusina2 disminuye con la edad. También, varios resultados apuntan a que la falta de esta proteína hace que el metabolismo celular se reprograme, de forma que la célula obtiene energía por mecanismos bioquímicos distintos a los habituales –en particular, sin oxidar la glucosa–. "Sorprendentemente, esto es muy similar a lo que se observa en las células tumorales", explican los investigadores. Hay más similitudes entre las células sanas deficitarias en

mitofusina 2 y las células de un cáncer. Los investigadores aspiran a entender por qué se da este parecido. Por ejemplo se investiga la razón de que la falta de mitofusina 2 altere el metabolismo de la glucosa, y si este proceso ocurre en todo el organismo cuando envejece y también en el cáncer. En conjunto, el objetivo es situar en un mismo marco conceptual las alteraciones debidas a una disfunción metabólica y los cambios en el metabolismo observados en las células tumorales. El éxito del proyecto señalaría a la mitofusina 2 como una diana terapéutica tanto para enfermedades metabólicas como en el cáncer.

Miembros del equipo: **Antonio Zorzano Olarte**, investigador principal, del Instituto de Investigación Biomédica (IRB) de Barcelona; **Montserrat Romero de Pablos, Juan Pablo Muñoz Neculman** y **David Sebastián Muñoz** (CIBER).

COMPOSICIÓN DE LAS COMISIONES DE EVALUACIÓN:

Todas las convocatorias de Ayudas a Equipos son evaluadas en un proceso abierto altamente competitivo, a cargo de comités de expertos. En las dos áreas de Biomedicina de esta convocatoria, las comisiones de evaluación han estado integradas por los siguientes expertos:

Imagen Molecular

La comisión evaluadora de Equipos de Investigación Científica en Biomedicina en la subárea Imagen molecular ha estado presidida por **Juan Carlos Alonso**, jefe de servicio de Medicina Molecular del Hospital General Universitario Gregorio Marañón y ha contado, como vocales, con: **Irene Casáns**, jefa de servico de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Universitario de Valencia; **Iván Peñuelas**, director de la Unidad de Radiofarmacia de la Clínica Universidad de Navarra; **Andrés Santos**, director del grupo de investigación de Tecnología de Imágenes Biomédicas de la Universidad Politécnica de Madrid; **Pilar Tamayo**, jefa de servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario de Salamanca; **Juan Antonio Vallejo**, director de la Unidad de Gestión Clínica de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Reina Sofía.

Metabolismo y enfermedad

La comisión evaluadora de Equipos de Investigación Científica en Biomedicina en la subárea Metabolismo y enfermedad ha estado presidida por **José María Mato,** director general de CIC bioGUNE y ha contado, como vocales, con: **Lisardo Boscá**, profesor de investigación del Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols (CSIC-UAM); **José Manuel Cuezva**, catedrático de Bioquímica del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (UAM); **José Antonio Enríquez**, jefe de Grupo de Genética Funcional del Sistema de Fosforilación Oxidativa del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares; **Jorgina Satrústegui,** catedrática de Bioquímica y Biología

Molecular del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (UAM); **Guillermo Velasco**, profesor titular del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I de la Universidad Complutense de Madrid.

Fundación BBVA

Para más información, puede ponerse en contacto con el Dpto. de Comunicación y Relaciones Institucionales de la Fundación BBVA (91 374 52 10 / 91 374 31 39) / comunicacion@fbbva.es) o consultar en la *web* www.fbbva.es