ANEXO DE PROYECTOS SELECCIONADOS EN LA CONVOCATORIA DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 2025 DE LA FUNDACIÓN "LA CAIXA"

Nanotecnología avanzada para mejorar la inmunoterapia contra el cáncer

- Líder del proyecto: June Ereño-Orbea, del Centro de Investigación Cooperativa en Biociencias (CIC bioGUNE)
- Proyecto en consorcio con: Edurne Rujas, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Leioa; Carlos Minutti, Champalimaud Centre for the Unknown (Portugal); María M. Caffarel, Instituto de Investigación Sanitaria Biogipuzkoa; y Omar Boutureira, Universitat Rovira i Virgili.
- Subvención recibida: 998.670 euros

Recientes avances en el tratamiento del cáncer han subrayado la importancia de actuar sobre azúcares específicos que se encuentran en las células cancerosas. Estos azúcares, denominados *glicanos*, actúan como señales de alerta para el sistema inmunitario. Los tratamientos actuales, sin embargo, no consiguen desencadenar una respuesta inmunitaria fuerte ante estos marcadores. Este proyecto pretende solucionar el problema mediante el desarrollo de unas partículas diminutas capaces de transportar dichos marcadores a las células inmunitarias más eficazmente y, de este modo, aumentar las defensas naturales del organismo.

El equipo de investigación ha diseñado una tecnología para potenciar la respuesta inmunitaria contra los glicanos que tiene posibles aplicaciones más allá del tratamiento del cáncer, ya que también puede servir como plataforma para el descubrimiento de nuevos anticuerpos con fines terapéuticos o diagnósticos en otras enfermedades e infecciones. Según los datos preliminares, las partículas que hemos diseñado son capaces de mostrar efectivamente múltiples glicanos en su superficie y, por lo tanto, tienen el potencial de mejorar la participación de los linfocitos B. Asimismo, estas partículas integran componentes esenciales para la activación de las células dendríticas, lo que pone de manifiesto su potencial como nueva plataforma para la inmunoterapia dirigida.

Además de generar estas partículas, también se pretende seleccionar adyuvantes que aumenten la inmunogenicidad de los glicanos y realizar exhaustivos estudios *ex vivo* e *in vivo* para evaluar la respuesta inmunitaria. Por último, también se evaluará el potencial diagnóstico y terapéutico de esta nueva tecnología para el tratamiento del cáncer.

Investigar el potencial del cannabidiol (CBD) para el tratamiento de lesiones cerebrales en recién nacidos

- Líder del proyecto: José Martínez, de la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Clínico San Carlos
- Subvención recibida: 488.070 euros

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) del recién nacido es una enfermedad grave que afecta a 1-3/1.000 neonatos vivos en los países desarrollados y ocasiona la muerte o una discapacidad permanente grave en dos millones de niños cada año en todo el mundo. Se considera una

enfermedad huérfana y sus opciones de tratamiento son muy limitadas. Este proyecto se centra en el desarrollo de una solución oral de cannabidiol (CBD) que permita mejorar los resultados neurológicos en los recién nacidos afectados.

Partiendo de varios estudios publicados que demuestran que el CBD es un potente neuroprotector, con este proyecto los científicos se proponen trasladar dichos hallazgos a la práctica clínica. El objetivo es diseñar y formular una solución oral estable de CBD que garantice la absorción en los recién nacidos sin usar excipientes tóxicos. Estudiarán el compuesto en cerdos y ratas recién nacidos para determinar la seguridad de la solución oral y utilizarán los resultados como guía para establecer la dosis inicial de los ensayos en humanos. La fase clínica comprenderá dos estudios: uno para determinar la seguridad y la farmacocinética de tres dosis diferentes en neonatos humanos y uno para evaluar los resultados neurológicos a corto plazo con la dosis óptima.

Este proyecto aborda la necesidad urgente de encontrar nuevos tratamientos para la EHI, una enfermedad que afecta cada año a muchos recién nacidos. La obtención de resultados positivos puede llevar a la realización de ensayos clínicos más amplios y conseguir que el tratamiento con CBD esté disponible para los recién nacidos a escala mundial, con la consiguiente reducción de la incidencia de problemas graves en el desarrollo neurológico y la mejora de la calidad de vida de las familias afectadas.

Innovador sistema de ECMO de base líquida

- Líder del proyecto: Thomas Hermans, de la Fundación IMDEA Nanociencia
- Proyecto en consorcio con: María José Santiago Lozano, Fundación para la Investigación Biomédica, Hospital Gregorio Marañón
- Subvención recibida: 999.816,40 euros

La oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) es una técnica que asume la función del corazón y los pulmones, pero presenta riesgos importantes, como hemorragias y coágulos sanguíneos. Estas complicaciones se deben a que la máquina fuerza la sangre a pasar por bombas y pequeños tubos, lo que puede dañar las células sanguíneas. Para solucionar este problema, los investigadores están desarrollando un nuevo sistema de ECMO de «paredes líquidas» en el que las partes sólidas se sustituyen por un fluido magnético suave que sostiene y transporta la sangre de forma cuidadosa sin dañarla.

Esta innovadora estrategia debe probarse primero en lechones para garantizar que su uso futuro en humanos sea seguro. Mediante una estrecha monitorización del comportamiento de la sangre en este entorno líquido, el objetivo es crear un sistema de ECMO más seguro que permita aumentar las tasas de supervivencia.

En su estado actual, la tecnología ECMO adolece de varias limitaciones, como las intensas fuerzas mecánicas ejercidas sobre los componentes de la sangre, la presencia de superficies sólidas extrañas y el uso de bombas de flujo continuo. Estos factores limitadores requieren el uso de anticoagulantes, que pueden provocar hemorragias y otras complicaciones. Con este nuevo sistema, se solucionarían estos problemas y se crearía un entorno suave y no dañino para el flujo sanguíneo.

Los datos preliminares obtenidos con un prototipo han demostrado que el daño ocasionado en las células sanguíneas es mínimo y que el fluido magnético permanece estable a altas velocidades de cizallamiento, lo que implica que el proyecto tiene el potencial de mejorar significativamente la tecnología ECMO, haciéndola más segura y más eficaz para los pacientes. Al reducir las complicaciones y mejorar los resultados, esta innovadora estrategia podría salvar muchas vidas y transformar el ámbito de los cuidados intensivos.

Nuevos tratamientos para una enfermedad rara, el síndrome de Myhre

- Líder del proyecto: Maria J. Macias, del Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona (IRB Barcelona)
- Proyecto en consorcio con: José Manuel Brea Floriani, Universidade de Santiago de Compostela, y la Asociación Síndrome de Myhre España
- Subvención recibida: 771.800 euros

El síndrome de Myhre es una enfermedad genética rara que afecta a la población infantil y no tiene cura. Aunque se sabe que es debida a mutaciones en un gen que desempeña un papel crucial en la señalización celular, no existe ningún tratamiento eficaz. Las opciones terapéuticas actuales se limitan al control de los síntomas, pero estos con frecuencia se agravan y generan complicaciones, como defectos cardiacos, discapacidad intelectual y problemas respiratorios, lo que dificulta la vida diaria de las personas afectadas y sus familias y acentúa la necesidad de encontrar nuevas soluciones.

Investigadores del IRB Barcelona han identificado compuestos prometedores que actúan sobre el gen defectuoso y modulan su función anómala. Junto con investigadores de la Universidade de Santiago de Compostela (USC), prevén identificar nuevos compuestos más eficaces. A continuación, someterán a prueba dichos compuestos en modelos celulares, que incluirán células procedentes de pacientes, para desarrollar tratamientos eficaces.

Este proyecto permitirá comprender mejor la enfermedad y traerá esperanza a los pacientes y sus familias gracias al desarrollo de nuevos tratamientos innovadores que aborden la causa fundamental del trastorno y mejoren la calidad de vida de las personas con síndrome de Myhre.

Desvelar los secretos del control del VIH sin tratamiento

- Líder del proyecto: Ezequiel Ruiz-Mateos, de Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS) - Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)
- Proyecto en consorcio con: Mathias Lichterfeld, Harvard University; Julià Blanco, IrsiCaixa; Anna Rull, Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV); Adhara, Asociación VIH/Sida y Projecte dels Noms-Hispanosida.
- Subvención recibida: 999.952,40 euros

Aunque el VIH continúa siendo un problema de salud mundial, existe un pequeño grupo de pacientes, denominados *controladores de élite*, que logran suprimir el virus sin tomar medicación. Algunos de ellos acaban perdiendo el control del virus, pero otros, llamados *controladores persistentes*, mantienen el control indefinidamente. Este proyecto pretende comprender el

mecanismo subyacente a dicho control a largo plazo y determinar si puede replicarse en otros pacientes.

Los investigadores han descubierto que, en algunos controladores persistentes, el virus es defectuoso o está oculto en zonas de la célula donde no puede reactivarse. Este proyecto utilizará técnicas avanzadas de perfil genético e inmunológico para estudiar con detalle a estos pacientes, mediante el análisis de muestras de sangre y tejidos. El objetivo es identificar qué personas son capaces de curarse funcionalmente del VIH y comprender las respuestas inmunitarias que las han ayudado a alcanzar este estado.

Asimismo, el equipo del proyecto estudiará a pacientes que han recibido tratamiento a largo plazo para determinar si algunos de ellos han desarrollado un perfil vírico similar. En tal caso, dichos pacientes podrían interrumpir el tratamiento sin que el virus se reactivara. Mediante la comparación de estos grupos, los investigadores del proyecto esperan descubrir marcadores inmunológicos y firmas biológicas que permitan guiar el desarrollo de nuevos tratamientos o vacunas para ayudar a otros pacientes a alcanzar un estado de remisión similar.

Descifrar las redes de plásmidos para luchar contra las bacterias resistentes a múltiples fármacos

- Líder del proyecto: Álvaro San Millán, del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)
- Proyecto en consorcio con María Teresa Coque, Instituto Ramon y Cajal de Investigación Sanitaria
- Subvención recibida: 989.250 euros

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) que presentan las bacterias es un grave problema de salud mundial que provoca más de un millón de muertes cada año. Con frecuencia, las bacterias se vuelven resistentes adquiriendo pequeños fragmentos de ADN, denominados *plásmidos*, que son portadores de genes de resistencia. Algunas bacterias pueden contener varios plásmidos, lo que les confiere resistencia a múltiples fármacos. Sin embargo, no todas las combinaciones de plásmidos son igual de frecuentes, aunque es un fenómeno que todavía no se comprende plenamente. Este proyecto tiene como objetivo descubrir las reglas de coexistencia de los plásmidos, para poder predecir cuáles tienen más probabilidad de convivir juntos como una «comunidad».

El equipo de investigación pretende mapear las redes de plásmidos, secuenciar bacterias multirresistentes y probar posibles combinaciones de plásmidos candidatos en el laboratorio para aprender a predecir qué plásmidos son más susceptibles de coexistir con otros y cuáles no. Esta información será muy valiosa para prever la aparición de RAM y diseñar estrategias eficaces para evitar su propagación en entornos clínicos. Los resultados se integrarán mediante modelos matemáticos y teoría ecológica, y esta integración representará un avance fundamental para comprender de qué modo las interacciones de los plásmidos conforman el sistema de comunidades de plásmidos en las bacterias clínicas.

Se espera que este proyecto genere resultados absolutamente innovadores, tanto desde una perspectiva de ciencia básica como aplicada, y que contribuya al desarrollo de nuevas herramientas y modelos para predecir y controlar la evolución de la RAM mediada por plásmidos.

Reprogramación del sistema inmunitario para prevenir la diabetes

- Líder del proyecto: Pere Santamaria, del Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS)
- Subvención recibida: 500.000 euros
- Proyecto galardonado en colaboración con Breakthrough T1D (anteriormente, JDRF)

Las enfermedades autoinmunitarias, como la diabetes tipo 1, se producen cuando el sistema inmunitario ataca por error a los propios tejidos del organismo. Los tratamientos actuales suelen basarse en una supresión general del sistema inmunitario, con lo que los pacientes se vuelven más vulnerables a sufrir infecciones y desarrollar cáncer. Una nueva estrategia diseñada por investigadores del IDIBAPS ofrece una solución más precisa. Se trata de utilizar unas partículas diminutas (nanofármacos) que reeducan a las células inmunitarias dañinas para convertirlas en protectoras, sin afectar al resto del sistema inmunitario.

Este proyecto se centra en comprender cómo funcionan estos nanofármacos a nivel genético. El tratamiento induce la transformación de un tipo específico de célula inmunitaria en otro tipo celular que mitiga la respuesta inmunitaria y evita los efectos dañinos sobre el propio organismo. Los investigadores del proyecto ya han demostrado que esta transformación tiene lugar por etapas e implica cambios en la manera de activar o desactivar los genes. Sin embargo, aún no se sabe con exactitud qué mecanismos controlan este proceso.

Para descubrir los mecanismos subyacentes, el equipo estudiará cómo se comportan determinados genes y proteínas durante la transformación. Se utilizarán técnicas avanzadas para rastrear cambios en la actividad de los genes y en la estructura del ADN en células individuales. Asimismo, se estudiará el efecto de la eliminación de genes específicos en la capacidad de las células inmunitarias para volverse protectoras y evitar la aparición de diabetes en ratones.

El equipo del proyecto está formado por expertos en inmunología, nanotecnología y análisis genético, y sus hallazgos podrían ayudar a identificar marcadores que permitan realizar un seguimiento de los efectos del tratamiento en futuros ensayos clínicos, además de mejorar el diseño de dicho tratamiento.

Dispositivo de administración de fármacos implantable para mejorar el tratamiento del glioblastoma

- Líder del proyecto: Bruno Sarmento, del Instituto de Investigação e Inovação em Saúde (i3S), Universidade do Porto (Portugal)
- Proyecto en consorcio con: Bruno Costa, Universidade do Minho (Portugal) y Alvaro Mata, University of Nottingham (Reino Unido)
- Subvención recibida: 989.290 euros

El tratamiento del glioblastoma —el cáncer cerebral más letal en adultos— apenas ha mejorado en las dos últimas décadas. Los tratamientos actuales, que incluyen cirugía, radioterapia y quimioterapia, a menudo fracasan debido a la resistencia del cáncer y a la dificultad de administrar medicamentos al cerebro. Este proyecto pretende revolucionar el tratamiento del glioblastoma mediante el desarrollo de un sistema implantable que libera fármacos anticancerosos directamente en el cerebro después de la cirugía. Este sistema libera gradualmente una combinación de medicamentos que combaten el cáncer más eficazmente y reducen la necesidad de quimioterapia diaria.

El proyecto implica el diseño de un nuevo tipo de implante, capaz de liberar fármacos quimioterápicos, inhibidores de la resistencia al tratamiento y potentes fármacos basados en ARN dirigidos específicamente contra las células cancerosas. Se espera que esta innovadora estrategia mejore la administración de los medicamentos, reduzca los efectos secundarios y aumente la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes.

Los datos preliminares muestran resultados prometedores, ya que el nuevo sistema reduce significativamente el crecimiento del tumor en modelos de laboratorio. Los resultados esperados son una mayor tasa de supervivencia, una reducción de los efectos secundarios y un nuevo estándar de atención para los pacientes con glioblastoma. Estos resultados podrían facilitar el desarrollo de tratamientos similares contra otros tipos de tumores cerebrales, lo que tendría una importante repercusión en la salud pública y los costes sanitarios.

Nueva plataforma de ensayo de tratamientos para las lesiones medulares

- Líder del proyecto: Zaida Álvarez, del Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC)
- Proyecto en consorcio con: Juan Alberto Ortega, Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL); Elena Sánchez, Universitat de Barcelona; Antonio Oliviero, Fundación Hospital Nacional de Parapléjicos para la Investigación y la Integración; y Fundación del Lesionado Medular (FLM)
- Subvención recibida: 999.559,03 euros

Las lesiones de la médula espinal afectan a cientos de miles de personas cada año y con frecuencia causan parálisis permanente y problemas físicos y emocionales para toda la vida. A pesar de décadas de investigación, sigue siendo difícil encontrar tratamientos eficaces, en gran parte porque los modelos actuales no reflejan con precisión la biología humana. Este proyecto pretende cambiar la situación actual mediante la creación de un nuevo modelo basado en el ser humano para estudiar las lesiones medulares y ensayar posibles tratamientos.

Los investigadores del proyecto están desarrollando médulas espinales humanas en miniatura (organoides), cultivadas a partir de células madre y combinadas con estructuras de vasos sanguíneos para imitar mejor el tejido real. Estos organoides se colocan en un dispositivo impreso en 3D y diseñado específicamente que permite simular lesiones mediante un sistema de fuerza controlado por ordenador. Este diseño permite realizar estudios precisos y repetibles sobre cómo se producen las lesiones medulares y cómo responde el tejido.

En el proyecto también se ensayarán dos fármacos comercializados, riluzol y minociclina, que se administrarán directamente al tejido lesionado mediante nanopartículas avanzadas. Estos

medicamentos han demostrado ser prometedores en estudios con animales, y la nueva plataforma contribuirá a determinar su eficacia en condiciones similares a las humanas. El objetivo final es crear un sistema fiable y sin necesidad de experimentación con animales para probar fármacos que sea capaz de acelerar el desarrollo de tratamientos para las lesiones medulares y otros trastornos neurológicos.

Revolucionar la investigación sobre la malaria cerebral con técnicas avanzadas

- Líder del proyecto: Maria Bernabeu, del Laboratorio Europeo de Biología Molecular (EMBL Barcelona)
- Proyecto en consorcio con: Christopher Moxon, School of Infection and Immunity, College of Medical, Veterinary and Life Sciences, University of Glasgow (Reino Unido)
- Subvención recibida: 996.910,04 euros

La malaria cerebral es una forma grave y con frecuencia mortal de malaria que afecta al cerebro y provoca daños importantes en los vasos sanguíneos. Sin embargo, el cerebro sigue siendo una caja negra con respecto al estudio de la malaria y otras enfermedades neurovasculares. Este proyecto pretende abordar el problema integrando la investigación en pioneros órganos en un chip en 3D con avanzadas herramientas de análisis para estudiar muestras de tejido cerebral conservadas procedentes de pacientes fallecidos.

El objetivo es crear un atlas detallado de los tipos celulares y sus marcadores de lesión en pacientes con malaria. Paralelamente, los investigadores del proyecto desarrollarán en el laboratorio un modelo 3D avanzado de los vasos sanguíneos del cerebro que incluirá la microglía (principal célula inmunitaria del cerebro). Este modelo se expondrá a células sanguíneas infectadas de malaria para rastrear el proceso responsable del daño. Los hallazgos obtenidos tanto en el tejido cerebral real como en el modelo de laboratorio se compararán aplicando un potente método de análisis computacional para perfeccionar el modelo 3D y aumentar su precisión. A continuación, el modelo mejorado se utilizará para ensayar fármacos y determinar si previenen o mitigan el daño vascular provocado por la malaria cerebral, con objeto de reducir la mortalidad y la discapacidad a largo plazo que están asociadas a esta enfermedad.

En conjunto, los resultados del proyecto incluirán un mapa detallado de las firmas moleculares de la malaria cerebral, y se creará el primer modelo 3D que incorpora la microglía, el principal regulador de las respuestas inmunitarias que se producen en el cerebro. Además, se identificarán importantes vías para atravesar la barrera hematoencefálica, lo que a su vez debería permitir hallar tratamientos que mejoren los resultados de los pacientes. Esta investigación es fundamental para comprender y tratar la malaria cerebral y tiene además implicaciones más amplias en el desarrollo de tecnologías para la investigación de otras enfermedades cerebrales y vasculares, como el accidente cerebrovascular o el alzhéimer.

Descifrar la estabilidad del genoma a partir de las interacciones entre los telómeros y el ARN

- Líder del proyecto: Claus Maria Azzalin, del Instituto Gulbenkian de Medicina Molecular (GIMM) (Portugal)
- Subvención recibida: 499.950 euros

Los extremos de nuestros cromosomas, los telómeros, pueden llegar a confundirse con ADN roto y dar lugar a reparaciones incorrectas que causan inestabilidad del genoma y pueden iniciar un proceso canceroso. Para evitarlo, las células están equipadas con un conjunto de diferentes proteínas que se unen al ADN telomérico para protegerlo. Cuando un telómero resulta dañado, la función de estas proteínas debe regularse para permitir una reparación adecuada. Este equilibrio entre protección y reparación es crucial para mantener la estabilidad del genoma, pero no se conoce con exactitud cómo llevan a cabo las células este proceso.

Este proyecto tiene como objetivo investigar este aspecto centrándose en una molécula de ARN específica, denominada TERRA, que se produce en los telómeros dañados. Los investigadores del proyecto plantean la hipótesis de que TERRA ayuda a regular las funciones de una proteína telomérica fundamental, lo que permite que el proceso de reparación continúe. Prevén someter a prueba su hipótesis utilizando técnicas avanzadas a través de una serie de experimentos que incluyen bioquímica, manipulación celular y cribado de alto rendimiento, para estudiar las interacciones entre TERRA y las proteínas protectoras de los telómeros, y explorarán cómo afectan dichas interacciones a la reparación del daño telomérico y a la estabilidad del genoma.

Este proyecto ampliará nuestros conocimientos acerca del mantenimiento de los telómeros, lo que podría dar pie a nuevos descubrimientos sobre el desarrollo del cáncer y sus posibles tratamientos. Estos resultados pueden tener asimismo implicaciones más amplias, como ayudar a comprender otros procesos relacionados con el envejecimiento y las enfermedades.

Microscopia basada en inteligencia artificial para combatir infecciones

- Líder del proyecto: Ricardo Henriques, del Instituto de Tecnologia Química e Biológica António Xavier, Universidade Nova de Lisboa (Portugal)
- Subvención recibida: 499.833,52 euros

Los microscopios de alta resolución actuales dañan las células vivas con la intensa luz que utilizan, lo que limita la capacidad de observar ciclos completos de infección vírica. Debido a este problema fundamental, existen importantes lagunas en la comprensión de los mecanismos por los que virus como el VIH-1 entran en la célula, establecen latencia e interaccionan con las células huésped. Este proyecto pretende abordar este reto mediante el uso de inteligencia artificial para ajustar la configuración del microscopio en tiempo real, de un modo similar a los teléfonos modernos, que optimizan la configuración de la cámara fotográfica, pero a un nivel más sofisticado.

Esta tecnología, al combinar diferentes técnicas avanzadas de adquisición de imagen con algoritmos inteligentes, permitirá a los científicos observar infecciones víricas durante un periodo de días en vez de minutos, así como mantener un excepcional nivel de detalle. Con esta importante innovación, los investigadores podrán realizar un seguimiento de los procesos de infección subcelulares y descubrir detalles cruciales sobre la entrada del virus en la célula, la latencia y la propagación del virus.

En conclusión, este proyecto constituye un avance significativo en la tecnología de la microscopia y ofrece una nueva y potente herramienta para comprender y combatir las infecciones víricas. El

presente proyecto, al hacer accesible esta técnica avanzada de obtención de imagen a una gran variedad de entornos de investigación, representará una democratización del descubrimiento científico y mejorará los resultados en salud pública a escala mundial.

Descodificación de los mecanismos cerebrales subyacentes a la empatía y el comportamiento prosocial

- Líder del proyecto: Cristina Márquez, de Centro de Neurociências e Biología Celular, Universidade de Coimbra (Portugal)
- Proyecto en consorcio con: Alexandre Charlet, Institute for Cellular and Integrative Neuroscience (INCI), UPR 3212, Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) (Francia)
- Subvención recibida: 999.930 euros

Este proyecto pretende descubrir cómo nuestros cerebros comprenden y responden a las emociones de las demás personas. Se trata de una investigación fundamental, ya que nuestras interacciones sociales influyen de manera significativa en nuestras decisiones y comportamientos. Pese a su importancia, los mecanismos cerebrales responsables del procesamiento de la información social continúan siendo en gran parte desconocidos.

Los investigadores del proyecto estudiarán cómo percibe el cerebro los estados de recompensa de las demás personas y cómo utiliza esta información para orientar la toma de decisiones. Se han desarrollado nuevas pruebas conductuales para estudiar este fenómeno en ratas y, según los datos preliminares, cuando las ratas observan a otras ratas que se encuentran en situaciones de recompensa, sus cerebros presentan respuestas relacionadas con la recompensa. Este proyecto analizará estos hallazgos con mayor profundidad y se centrará en las conexiones cerebrales con la región implicada en el procesamiento de la información social. Se utilizarán técnicas avanzadas para mapear circuitos cerebrales, manipular la actividad neuronal y registrar datos de alta resolución. El objetivo del proyecto es comprender cómo se comunican las diferentes partes del cerebro para procesar la información social y orientar las decisiones prosociales. Estos conocimientos podrían dar lugar a nuevos tratamientos para trastornos como la depresión y el autismo, que afectan al comportamiento social.

El equipo del proyecto cuenta con destacados profesionales, pioneros en el estudio de los comportamientos sociales complejos y de los correspondientes mecanismos neuronales subyacentes. Su experiencia combinada ampliará los límites de nuestra comprensión de los procesos de toma de decisiones sociales.

Estudio de la supervivencia intracelular y la resistencia a los antibióticos de *Staphylococcus aureus*

- Líder del proyecto: Ana Eulalio, de la Universidade de Coimbra (Portugal)
- Subvención recibida: 473.902,70 euros

Staphylococcus aureus es uno de los principales responsables de las infecciones contraídas en el entorno hospitalario y comunitario. Aunque tradicionalmente se ha considerado un patógeno extracelular, estudios recientes han demostrado que puede sobrevivir y desarrollarse en el

interior de las células humanas. Esta capacidad permite a *S. aureus* evadir el sistema inmunitario, propagarse por el organismo y resistir el tratamiento con antibióticos.

Este proyecto pretende averiguar los factores genéticos que permiten a *S. aureus* invadir, sobrevivir y replicarse en diferentes tipos de células huésped. Mediante avanzadas técnicas de imagen y cribado, los investigadores del proyecto estudiarán un conjunto de más de 1.500 mutantes bacterianos. Se centrarán en identificar factores bacterianos clave, dilucidar sus mecanismos moleculares y optimizar las terapias antimicrobianas mediante la combinación de ensayos de infección basados en microscopia y análisis de imágenes automatizado para caracterizar el comportamiento intracelular de los mutantes bacterianos.

Los investigadores obtendrán una mejor comprensión de la forma de vida intracelular de *S. aureus* y su repercusión en la eficacia del tratamiento con antibióticos. Mediante la identificación de factores bacterianos específicos y la prueba de distintos tratamientos con antibióticos, esperan mejorar las estrategias terapéuticas contra las infecciones por *S. aureus*. En última instancia, el proyecto pretende contribuir a un cambio de paradigma en el tratamiento de estas infecciones, de modo que se tengan en cuenta tanto la susceptibilidad a los antibióticos como la forma de vida intracelular del patógeno.

Medicina preventiva contra la leucemia

- Líder del proyecto: Isidro Sánchez-García, de la Fundación de Investigación del Cáncer de la Universidad de Salamanca (FICUS)
- Proyecto en consorcio con: César Cobaleda Hernández, Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBM); Manuel Ramírez Orellana, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús; Lucas Moreno, Vall d'Hebron Instituto de Investigación (VHIR); Joaquín Duarte Calvete, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil E. P. E. (Portugal), y Fundación Unoentrecienmil.
- Subvención recibida: 1.000.000 euros

La leucemia constituye un tercio de todos los cánceres infantiles, y la leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B) es el subtipo más prevalente. Aunque los avances en el tratamiento han mejorado las tasas de supervivencia de los niños y niñas con LLA-B, muchos de los pacientes que sobreviven sufren efectos tardíos relacionados con el tratamiento y además los que recaen siguen presentando mal pronóstico.

Este proyecto pretende identificar y atacar las células preleucémicas en niños y niñas con predisposición genética a la LLA-B antes de que estas células progresen a leucemia en estado avanzado. Según estudios recientes, más del 5 % de los niños y niñas sanos nacen con células preleucémicas, que pueden persistir durante años sin convertirse en cancerosas. Sin embargo, ciertos desencadenantes ambientales pueden provocar que estas células se vuelvan malignas. Utilizando técnicas y modelos innovadores, el equipo de investigación pretende identificar los mecanismos epigenéticos responsables de la transformación de las células preleucémicas en cancerosas. Con la identificación de estos biomarcadores, aspiran a predecir y evitar la aparición de la leucemia. Su objetivo fundamental, en definitiva, es producir un cambio de paradigma de una medicina reactiva a una medicina preventiva para eliminar potencialmente el impacto de la LLA-B en la infancia. Si este proyecto alcanza sus objetivos, podría revolucionar la oncología

pediátrica con nuevas estrategias de intervención temprana y prevención que evitarían que los niños sufrieran el trauma que suponen el cáncer y su tratamiento.

Una vacuna innovadora para tratar la enfermedad de Parkinson

- Líder del proyecto: Salvador Ventura, de la Universitat Autònoma de Barcelona
- Proyecto en consorcio con: Analía Bortolozzi, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)
- Subvención recibida: 628.288 euros

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno cerebral de rápida progresión que afecta gravemente a los movimientos y la calidad de vida. Los tratamientos actuales solo permiten controlar los síntomas iniciales, pero no detienen el avance de la enfermedad. Este proyecto se centra en el desarrollo de una nueva vacuna, NEUROVAX, dirigida a una región específica de una proteína que se aglutina y daña las células cerebrales de los pacientes con EP. Al bloquear esta región, la vacuna aspira a evitar el daño en las células cerebrales y a mejorar las funciones motoras y cognitivas.

La vacuna propuesta, basada en métodos nanotecnológicos, entrena al sistema inmunitario para que produzca anticuerpos dirigidos específicamente a los agregados proteicos dañinos. Esta innovadora estrategia ya ha mostrado resultados preliminares prometedores en modelos animales. Ahora los investigadores pretenden validar la eficacia de NEUROVAX en ensayos preclínicos, con la esperanza de realizar posteriormente ensayos en humanos. Se espera obtener una reducción significativa de los agregados de proteína dañinos y una mejora de las funciones motora y cognitiva, así como un posible tratamiento preventivo a largo plazo para la EP.

Mediante el desarrollo de una vacuna dirigida a la causa fundamental de la enfermedad, NEUROVAX ofrece esperanza para la prevención de la EP en el futuro, lo que mejoraría significativamente la vida de los pacientes y sus familiares.

PAX5 como diana para restablecer el equilibrio en las células leucémicas

- Líder del proyecto: Alejandro Vaquero, del Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras
- Proyecto en consorcio con: Eduardo Domínguez, Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela
- Subvención recibida: 989.800 euros

La leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B) es el cáncer más frecuente en la población infantil y una grave amenaza para los adultos. Aunque los tratamientos han mejorado, siguen produciéndose muchas recaídas, en especial en los pacientes con formas agresivas de la enfermedad. PAX5 es un factor crucial en el desarrollo de los linfocitos B y suele ser menos abundante en los pacientes con LLA-B. En modelos de laboratorio se ha demostrado que es posible revertir la leucemia potenciando la función de PAX5, pero hasta ahora no se ha desarrollado ningún tratamiento eficaz dirigido a PAX5.

Este proyecto investiga una nueva estrategia terapéutica, basada en un mecanismo identificado previamente por el equipo del proyecto, que regula la estabilidad y la actividad de la proteína PAX5. En vez de actuar directamente sobre PAX5, esta estrategia pretende activar un factor regulador que mejora la estabilidad y la función de PAX5. El equipo del proyecto ha demostrado que dicho factor coopera con PAX5, tanto en células normales como leucémicas, y que un nivel elevado de regulador está correlacionado con un mejor resultado para los pacientes.

Para aprovechar el potencial terapéutico de esta estrategia, los investigadores del proyecto validarán la relevancia del mecanismo en los pacientes de LLA-B, estudiarán la progresión de la LLA-B con modelos murinos y, finalmente, buscarán compuestos capaces de activar dicho mecanismo de una manera segura y eficaz. El objetivo final es restaurar la función protectora de PAX5 y evitar o revertir la progresión de la enfermedad en la LLA-B.

Descubrir los riesgos cardiacos ocultos derivados del tratamiento oncológico

- Líder del proyecto: Borja Ibáñez, del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III
- Proyecto en consorcio con: Felipe Cortés, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas Carlos III, y Teresa López, Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario La Paz
- Subvención recibida: 999.500 euros

Gracias a los avances en el tratamiento del cáncer, son cada vez más los pacientes que sobreviven a esta enfermedad. Sin embargo, muchos supervivientes presentan un mayor riesgo de problemas cardiovasculares que la población general años después del tratamiento, en especial los que reciben un fármaco quimioterápico de uso frecuente denominado *antraciclina*. Aunque los efectos secundarios a corto plazo de este fármaco en el corazón se conocen bien, el daño que causa a largo plazo y que permanece oculto durante décadas sigue siendo un misterio. Este proyecto pretende descubrir el mecanismo por el que las antraciclinas dejan un «legado» oculto en el organismo que puede provocar insuficiencia cardiaca al cabo de unos años. Los investigadores del proyecto creen que este fármaco produce modificaciones persistentes en el corazón y en la médula ósea que se mantienen ocultas hasta que otro factor de estrés, como la hipertensión arterial o el envejecimiento, desencadena las alteraciones. Utilizando técnicas de imagen avanzadas, análisis genéticos y modelos animales, el equipo del proyecto analizará el desarrollo de estos cambios a lo largo del tiempo.

Uno de los aspectos clave reside en la médula ósea, donde se producen células inmunitarias que pueden influir en la salud cardiovascular. Así pues, estudiarán cómo pueden las antraciclinas reprogramar estas células de manera que se produce un aumento del riesgo cardiovascular a largo plazo y, además, investigarán si determinadas mutaciones genéticas hacen que algunas personas sean más vulnerables a dichos efectos.

Combinando la investigación de laboratorio y los estudios sobre supervivientes del cáncer, este proyecto espera identificar signos de alerta tempranos y desarrollar estrategias personalizadas para prevenir problemas cardiacos antes de que aparezcan. Los resultados podrían contribuir a

mejorar las pruebas de detección y dar lugar a nuevos tratamientos, así como aumentar la calidad de vida de millones de supervivientes.

Una nueva esperanza para los niños con leucemia de células T resistente

- Líder del proyecto: Álvaro Urbano-Ispizua, del Hospital Clínic de Barcelona - Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS)
- Proyecto en consorcio con: Susana Rives, Hospital Sant Joan de Déu
- Subvención recibida: 996.024 euros

Los niños y niñas y los adultos afectados por una forma rara y agresiva de cáncer de sangre denominada *leucemia linfoide aguda de células T* suelen tener escasas opciones terapéuticas, en especial cuando se produce una recidiva o la enfermedad no responde a los tratamientos de referencia. Este proyecto introduce un nuevo enfoque que puede ofrecer esperanza a estos pacientes. El equipo del proyecto ha desarrollado un tratamiento que emplea las células inmunitarias del propio paciente modificadas en el laboratorio para que reconozcan y destruyan las células cancerosas. Aunque tratamientos similares han funcionado bien para otros tipos de leucemia, ha resultado difícil aplicarlos a esta forma específica de cáncer. El principal reto es que las células inmunitarias utilizadas para el tratamiento comparten características con las células cancerosas, lo que hace que se ataquen entre sí antes de poder ayudar al paciente.

A fin de solucionar este problema, los investigadores han elaborado un método para seleccionar solo las células inmunitarias que no poseen los mismos marcadores que las cancerosas. Esto permite preparar el tratamiento de manera segura, incluso para los pacientes con células cancerosas en circulación en la sangre, a los que normalmente se les excluye de los ensayos clínicos. Esta terapia, denominada *ARI-007*, ya ha mostrado resultados prometedores en los primeros ensayos, e incluso se alcanzó la completa remisión de la enfermedad en un paciente.

A continuación, el proyecto pasará a la fase de ensayo clínico para evaluar la seguridad y la eficacia de ARI-007. El equipo responsable de esta fase está formado por expertos que proceden de dos importantes hospitales de Barcelona y cuentan con una amplia trayectoria en el desarrollo de tratamientos similares. Su objetivo es que esta terapia esté disponible en Europa a un precio mucho más bajo que las alternativas comerciales, para garantizar un mayor acceso a los pacientes. Si el proyecto alcanza sus metas, podría suponer un avance extraordinario en el tratamiento de una enfermedad que alberga hoy pocas opciones terapéuticas y un pronóstico desfavorable.

Terapia dirigida de precisión para combatir la resistencia a los antibióticos

- Líder del proyecto: Frank J. Hernández, de Tecnun, Universidad de Navarra
- Proyecto en consorcio con: Markus Zeitlinger, Medizinische Universität Wien (Austria)
- Subvención recibida: 995.000 euros

Staphylococcus aureus resistente a la meticilina (SARM) es un peligroso patógeno responsable de muchas infecciones difíciles de tratar que están en aumento y suponen una amenaza para la salud pública. Este proyecto se centra en el desarrollo de un nuevo tratamiento que solo se activa en el sitio de la infección y, por tanto, minimiza los efectos secundarios y maximiza la eficacia.

El objetivo del proyecto es desarrollar esta revolucionaria tecnología mediante estudios exhaustivos que permitan respaldar la presentación de una solicitud de nuevo fármaco en fase de investigación (IND), con el objetivo final de abrir la puerta a la realización de ensayos en humanos y transformar el tratamiento de la infección por SARM. El equipo de investigación elaborará métodos analíticos para detectar el tratamiento, llevará a cabo estudios farmacológicos en ratones, evaluará el perfil de seguridad del nuevo fármaco y preparará su presentación ante las agencias reguladoras. Los datos preliminares indican que es un tratamiento muy eficaz y seguro en modelos preclínicos. Además de combatir las infecciones por SARM de una forma precisa, reduce el riesgo de resistencia a los antibióticos y minimiza la toxicidad.

Esta innovadora estrategia podría revolucionar el tratamiento de la infección por SARM, ya que ofrece una solución más segura y más eficaz. En conclusión, representa un avance significativo en la lucha contra las infecciones resistentes a los antibióticos. Al combinar una administración precisa y dirigida del fármaco con una toxicidad reducida, este innovador tratamiento tiene el potencial de mejorar los resultados de los pacientes y contribuir al esfuerzo que se está realizando a escala mundial para combatir la resistencia a los antimicrobianos.

Estrategias innovadoras para abordar la resistencia a los antimicrobianos mediante la comprensión de los genes de resistencia

- Líder del proyecto: José Antonio Escudero García-Calderón, del Centro Nacional de Biotecnología – Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CNB-CSIC)
- Subvención recibida: 499.570 euros

El acuciante problema de la resistencia a los antimicrobianos (RAM) se agrava día tras día y supone una importante amenaza para la salud mundial que es necesario abordar urgentemente. Este proyecto pretende descubrir las funciones ocultas de los genes de resistencia, unas funciones que van más allá del papel que sabemos que desempeñan en la lucha contra los antibióticos. Estos genes pueden interferir con otros procesos biológicos, lo que afecta al éxito de los genes de resistencia y a la capacidad general de las bacterias. El proyecto examinará estas funciones ocultas para comprender su efecto en la fisiología bacteriana.

El equipo de investigación utilizará técnicas avanzadas para estudiar las interacciones entre los genes de resistencia y los procesos celulares del huésped. Asimismo, se analizará cómo afectan estos genes a la expresión genética del huésped y se identificarán las proteínas implicadas en estas interacciones. Este enfoque integral proporcionará información sobre las funciones secundarias de los genes de resistencia y su papel en la evolución de la RAM.

Se espera que el proyecto revele nuevas dianas para combatir la RAM, gracias a la identificación de interacciones que podrán aprovecharse para futuros tratamientos. Mediante la comprensión de las funciones ocultas de los genes de resistencia, nuestra investigación contribuirá al desarrollo de estrategias innovadoras para combatir la RAM y mejorar la salud pública.

Terapia génica avanzada para enfermedades cardiacas potencialmente mortales

- Líder del proyecto: Juan Antonio Bernal, del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III

- Subvención recibida: 498.352 euros

La miocardiopatía arritmogénica (MCA) es una enfermedad hereditaria rara del músculo cardiaco, con una prevalencia de 1:2.000-5.000, que se caracteriza por un riesgo elevado de arritmias ventriculares. La MCA es en general poco común, pero representa la segunda causa más frecuente de paro cardiaco súbito en personas jóvenes y en deportistas. Aunque se conoce cuál es el gen alterado, se han descubierto más de 1.000 mutaciones que provocan MCA, una cifra que plantea un importante reto para dar con una terapia eficaz. Los tratamientos actuales permiten controlar los síntomas, pero no evitan que la enfermedad progrese, lo que pone de relieve la necesidad de buscar innovaciones terapéuticas.

Este proyecto pretende desarrollar nuevas terapias génicas que vayan más allá de los métodos actuales, con los que solo se añade una copia sana del gen. Estos nuevos tratamientos actuarán sobre las mutaciones complejas de un modo más eficaz. Para conseguirlo, los investigadores del proyecto están creando el primer modelo de MCA en minicerdos, ya que el corazón del minicerdo es muy similar al de los humanos. Este modelo permitirá estudiar la enfermedad y ensayar posibles tratamientos con mayor precisión para evaluar su eficacia en la reducción de los síntomas y la progresión de la MCA.

En conjunto, estos avances podrían mejorar significativamente las opciones de tratamiento de los pacientes con MCA y sentar un precedente para los tratamientos de precisión contra otras enfermedades cardiacas hereditarias. Además, al superar las limitaciones de los métodos actuales de terapia génica, se pretende ofrecer mejores soluciones a los pacientes de alto riesgo, así como hacer avanzar el campo de la terapia génica cardiovascular, con la finalidad de encontrar opciones de tratamiento para las enfermedades cardiacas genéticas y dar esperanza a los pacientes y sus familias.

Explorar nuevas estrategias en la investigación de la diabetes mediante la restricción calórica

- Líder del proyecto: Josep A. Villena, del Vall d'Hebron Instituto de Investigación (VHIR)
- Subvención recibida: 499.700 euros

La diabetes tipo 2 (DT2), asociada con frecuencia a la obesidad, es un importante problema de salud de alcance mundial. Aunque existen varias opciones de tratamiento, muchos pacientes no logran alcanzar un control glucémico óptimo, lo que subraya la necesidad de encontrar estrategias terapéuticas más eficaces.

La inflamación crónica del tejido adiposo (TA) desempeña un papel central en el desarrollo de la resistencia a la insulina y en su progresión a la DT2. Aunque la restricción calórica mejora en parte la salud metabólica, ya que reduce la inflamación del TA, los mecanismos subyacentes no se comprenden aún con exactitud. Con este proyecto se pretende descubrir los mecanismos por los que la restricción calórica mitiga la inflamación del TA blanco —el tipo predominante de grasa corporal, responsable principalmente del almacenamiento de energía—, con objeto de encontrar nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de la DT2.

Los investigadores del proyecto han identificado genes reguladores clave que son inducidos por la restricción calórica en el TA. Al parecer, estos genes regulan la respuesta inmunitaria en los adipocitos, lo que indica que podrían desempeñar un papel fundamental para resolver la inflamación del TA blanco en personas con obesidad. Este proyecto tiene como objetivo identificar con precisión los mecanismos que modulan las respuestas inflamatorias en los adipocitos mediante el uso de nuevos modelos en ratones con modificaciones genéticas específicas y cocultivos de adipocitos con células inmunitarias.

Esta investigación, que aspira a dilucidar el mecanismo por el que los genes identificados regulan la respuesta inmunitaria para resolver la inflamación del TA blanco, puede dar lugar a nuevas estrategias terapéuticas para la DT2.

Actuar en el entorno tumoral para personalizar el tratamiento del cáncer colorrectal

- Líder del proyecto: Alexandre Calon, de Hospital del Mar Research Institute
- Proyecto en consorcio con: Jorge Pisonero, Universidad de Oviedo; Holger Heyn, Consorcio para la Explotación del Centro Nacional de Análisis Genómico (CNAG), y Daniele Lo Re, Universidad de Granada
- Subvención recibida: 996.750 euros

El cáncer colorrectal sigue siendo uno de los cánceres más frecuentes y mortales en todo el mundo. La quimioterapia es el tratamiento de referencia, pero muchos pacientes no responden adecuadamente y suele ser difícil para los médicos prever qué pacientes se beneficiarán del tratamiento. Este proyecto pretende cambiar esta situación centrándose no solo en las células cancerosas, sino también en el entorno circundante del interior del tumor, una región hasta ahora prácticamente ignorada en la toma de decisiones clínicas.

Los investigadores del proyecto están estudiando las células no cancerosas que sostienen el tumor, en especial un grupo de células denominadas *fibroblastos*, que pueden facilitar o dificultar el tratamiento. Estas células son muy diversas y pueden cambiar como respuesta al tratamiento, un comportamiento que a veces provoca que el cáncer se vuelva más agresivo. El equipo del proyecto ya ha descubierto que algunas de estas células son capaces de retener los fármacos quimioterapéuticos durante años, lo que posiblemente reduce la eficacia del tratamiento.

Para comprender mejor estas complejas interacciones, crearán un mapa detallado de los tumores antes y después del tratamiento. Este mapa combinará imágenes avanzadas y análisis genéticos para mostrar cómo se comportan y responden las diferentes células. Usando minitumores cultivados en laboratorio a partir de muestras de pacientes, el equipo del proyecto estudiará cómo influyen estas células de sostén en los resultados del tratamiento y analizará nuevas estrategias para conseguir una quimioterapia más dirigida y menos perjudicial. Su objetivo es desarrollar herramientas que ayuden a los médicos a elegir el tratamiento más adecuado para cada paciente, así como diseñar nuevas terapias que sean más precisas y menos tóxicas.

Una nueva forma de combatir el daño cerebral desde dentro

- Líder del proyecto: Ana Paula Pêgo, del Instituto de Investigação e Inovação em Saúde (i3S), Universidade do Porto (Portugal)
- Proyecto en consorcio con: Francisco Campos, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), y Ben Maoz, Tel Aviv University (TAU) (Israel)
- Subvención recibida: 999.563,80 euros
- Proyecto galardonado en colaboración con la Fundação para a Ciência e a Tecnología (FCT)

Las enfermedades neurológicas, como el accidente cerebrovascular, la epilepsia y la ELA, afectan a millones de personas y provocan a menudo discapacidad a largo plazo o incluso la muerte. Una causa importante del daño que ocasionan estas afecciones es la acumulación en el cerebro de una sustancia química que sobreestimula las células nerviosas y acaba matándolas. Tras muchos años de investigación, ningún tratamiento ha conseguido proteger al cerebro de este proceso. Aunque hasta ahora los ensayos se han centrado en las neuronas, es posible que la clave esté en otro tipo de célula cerebral, los astrocitos.

En este proyecto se analizará una nueva estrategia de protección del cerebro, que pasa por ayudar a los astrocitos a trabajar de forma más eficaz. Normalmente estas células auxiliares eliminan el exceso de sustancias químicas, pero durante un accidente cerebrovascular o un evento similar no pueden mantener el ritmo, con la consiguiente acumulación de daños. Los investigadores del proyecto proponen una nueva solución que consiste en introducir directamente instrucciones útiles en los astrocitos mediante ARN mensajero. Estas instrucciones ordenan a las células que produzcan más cantidad de una proteína que contribuye a eliminar la sustancia química dañina. Para garantizar la seguridad y la eficacia del procedimiento, el equipo del proyecto está desarrollando pequeñas partículas inteligentes que liberan su carga únicamente en las zonas dañadas del cerebro.

El proyecto incluye asimismo la construcción de un modelo 3D relevante para el ser humano del entorno del cerebro humano para ensayar el tratamiento, además del uso de herramientas de imagen avanzadas para realizar un seguimiento de sus efectos. Si el proyecto alcanza sus objetivos, esta nueva estrategia podría dar lugar a nuevos tratamientos, no solo para el accidente cerebrovascular, sino también para otras enfermedades cerebrales.

Abordar el microambiente tumoral para desbloquear la inmunoterapia contra el cáncer cerebral

- Líder del proyecto: Joan Seoane, del Vall d'Hebron Instituto de Oncología (VHIO)
- Subvención recibida: 497.992,96 euros

El glioblastoma (GBM) es el cáncer cerebral más frecuente y agresivo, con una esperanza de vida de 14 meses. Los tratamientos actuales, como la quimioterapia y la radioterapia, no han mejorado significativamente las tasas de supervivencia en los últimos 15 años. Además, es un cáncer que no responde a la inmunoterapia, por lo que existe una necesidad urgente de encontrar tratamientos eficaces.

Este proyecto pretende comprender por qué el GBM no responde a la inmunoterapia, que ha sido eficaz en otros tipos de cáncer, y utilizar estos conocimientos para mejorar la terapia contra esta neoplasia maligna. Nuestra estrategia se concentrará en el microambiente tumoral, en concreto en un subconjunto específico de células, los macrófagos asociados al tumor, con el objetivo de comprender el papel que desempeñan en la obstaculización de la eficacia de la inmunoterapia.

Mediante el uso de modelos innovadores derivados de pacientes para estudiar el impacto de estas células en los tratamientos de inmunoterapia, los científicos pueden simular la complejidad del GBM humano. Asimismo, los investigadores del proyecto analizarán el líquido cefalorraquídeo para evaluar la presencia de mutaciones específicas y estas células de forma no invasiva. El objetivo es identificar nuevas dianas terapéuticas y biomarcadores que permitan predecir la respuesta a la inmunoterapia y mejorar los resultados del tratamiento en pacientes con GBM, y traducir los hallazgos científicos en aplicaciones prácticas que puedan beneficiar directamente a los pacientes y permitan el desarrollo de nuevas terapias y un aumento de las tasas de supervivencia.

Desvelar el papel de la microglía en la ELA: de los mecanismos moleculares a las dianas terapéuticas

- Líder del proyecto: Cintia Roodveldt, del Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER), Universidad de Sevilla.
- Proyecto en consorcio con: Abraham Acevedo, Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias, Hospital Universitario de Canarias, y Daniel Rico, Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)
- Subvención recibida: 770.000 euros
- Proyecto galardonado en colaboración con la Fundación Luzón.

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad grave e incurable que afecta al sistema nervioso y cuenta con opciones de tratamiento muy limitadas. Recientes descubrimientos han demostrado que la microglía —las células inmunitarias del cerebro— podría desempeñar un papel crucial en la progresión de enfermedades neurodegenerativas como la ELA. Este proyecto pretende identificar reguladores clave de las respuestas microgliales y explorar su potencial como dianas terapéuticas.

El equipo de investigación, formado por expertos en enfermedades neurodegenerativas, respuesta inmunitaria y bioinformática, utilizará técnicas avanzadas para estudiar la microglía tanto en modelos animales como en células humanas. Se investigará de qué forma la supresión de una proteína quinasa específica influye en la progresión de la ELA. También se estudiarán otros reguladores importantes que podrían servir como nuevas dianas terapéuticas, con objeto de obtener información relevante sobre los mecanismos moleculares de la ELA e identificar posibles nuevos tratamientos.

La integración de datos de diversas fuentes, junto con la combinación de conocimientos en enfermedades neurodegenerativas, señalización inmunitaria y biología computacional del equipo de investigación, permitirá comprender en profundidad las respuestas microgliales en la ELA, lo

que podría conducir al desarrollo de nuevas terapias dirigidas específicamente a estas células inmunitarias y ofrecer la esperanza de mejorar el tratamiento de la enfermedad.

Soluciones personalizadas para la encefalopatía epiléptica y del desarrollo

- Líder del proyecto: Antonio Ferrer Montiel, de la Universidad Miguel Hernández de Elche
- Proyecto en consorcio con: Víctor Soto Insuga, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús
- Subvención recibida: 797.525 euros

La encefalopatía epiléptica y del desarrollo (EED) es una enfermedad infantil grave que afecta al desarrollo del cerebro y provoca convulsiones. La EED está relacionada con modificaciones de un gen específico que incide en la comunicación entre las células del cerebro. Este proyecto pretende comprender mejor estos cambios genéticos y desarrollar tratamientos personalizados para mejorar la vida de los niños y niñas afectados.

Los investigadores clasificarán los cambios genéticos en función de cómo afectan a las células del cerebro y crearán modelos de dichos cambios con objeto de evaluar la eficacia de diferentes tratamientos en la restauración de la función normal de las células cerebrales. Este proyecto prevé desarrollar modelos específicos para cada paciente utilizando células de la piel transformadas en células cerebrales para someter a prueba los tratamientos de una manera más personalizada.

Mediante la colaboración entre médicos con amplia experiencia en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad e investigadores especializados en la biología y farmacología de la comunicación entre las células cerebrales, se pretende cerrar la brecha entre la práctica clínica y la investigación de laboratorio y garantizar que los hallazgos científicos puedan traducirse efectivamente en tratamientos para mejorar la calidad de vida de los pacientes con EED, además de profundizar nuestra comprensión sobre los cambios genéticos responsables de la enfermedad.

Descifrar los códigos genéticos: mejorar la maduración de las células beta para el tratamiento de la diabetes

- Líder del proyecto: Manuel Irimia, de la Universitat Pompeu Fabra (UPF)
- Proyecto en consorcio con: Maike Sander, Max Delbrück Center (Alemania) y Berta Fuste, Centro de Regulación Genómica (CRG)
- Subvención recibida: 999.847,40 euros
- Proyecto galardonado en colaboración con Breakthrough T1D (anteriormente, JDRF)

La diabetes es una enfermedad en la que el organismo no puede controlar adecuadamente los niveles de azúcar en sangre. Esta falta de control se debe a que las células del páncreas productoras de insulina, denominadas *células beta*, han sido destruidas o no funcionan correctamente. Para ayudar a tratar la diabetes, los científicos están intentando crear células beta a partir de células madre en el laboratorio. Sin embargo, las células creadas en el laboratorio no funcionan tan bien como las naturales.

El equipo del proyecto ha descubierto que las células beta y las células nerviosas comparten algunos patrones genéticos que son importantes para su función, y estos patrones no están

debidamente establecidos en las células beta creadas en el laboratorio. Así pues, mediante el estudio del proceso de maduración de las células beta y de sus patrones genéticos, se pretende encontrar la manera de mejorar el funcionamiento de las células beta creadas en el laboratorio. Utilizando técnicas avanzadas, se rastrearán y se mapearán los cambios genéticos que se producen durante el desarrollo y la maduración de las células beta, y también se someterán a prueba pequeñas moléculas que podrían contribuir a mejorar la función de estas células mediante la modulación de dichos cambios genéticos.

El equipo del proyecto está formado por expertos en genética, biología celular e investigación de la diabetes, lo que garantiza que dispone de las habilidades y conocimientos necesarios para alcanzar sus objetivos y alimenta su esperanza de crear células beta de laboratorio que funcionen mejor y puedan utilizarse en el tratamiento contra la diabetes. Con ello se podrían obtener tratamientos más eficaces y mejorar la vida de las personas diabéticas.

La ciencia subyacente a la toma de decisiones

- Líder del proyecto: Joseph Paton, de la Fundação D. Anna Sommer Champalimaud e Dr. Carlos Montez Champalimaud (Portugal)
- Subvención recibida: 497.860 euros

Aún sabemos muy poco sobre cómo procesa el cerebro información en diferentes escalas de tiempo para dirigir el comportamiento. Esta capacidad es fundamental para adaptarse a los cambios del entorno y suele estar alterada en distintos trastornos neurológicos y psiquiátricos, como la impulsividad y la adicción. Este proyecto pretende comprender de qué modo determinados circuitos cerebrales, en concreto aquellos en los que participa la dopamina, integran información a corto plazo e información largo plazo para tomar decisiones.

Utilizando técnicas avanzadas para el estudio de la actividad cerebral, como las sondas Neuropixels y la fotometría de fibra, los investigadores medirán la dinámica de la dopamina y la actividad neuronal en diferentes regiones del cerebro. A continuación, manipularán circuitos específicos y observarán los efectos en el comportamiento con objeto de mapear cómo dichos circuitos cerebrales dan lugar a un comportamiento adaptativo y cómo su disfunción genera impulsividad.

Los datos preliminares obtenidos por el equipo del proyecto muestran diferencias en las señales de dopamina durante la realización de tareas de toma de decisiones, lo que indica que podría existir algún desequilibrio que fuera responsable de determinados comportamientos. Se espera obtener nueva información sobre cómo influye la interacción entre la dopamina y los circuitos cerebrales en el comportamiento mediante la creación de un exclusivo conjunto de datos a partir de registros simultáneos de la actividad neuronal y las señales de dopamina durante la toma de decisiones. Estos datos ayudarán a determinar cómo procesan las diferentes regiones del cerebro la información a distintas escalas de tiempo y podrían conducir al desarrollo de nuevos tratamientos para los trastornos que implican afectación de la toma de decisiones y la capacidad de autocontrol.

En general, esta investigación pretende aumentar nuestra comprensión de la función cerebral y su relevancia para los trastornos neurológicos y psiquiátricos, así como proporcionar información valiosa sobre los comportamientos adaptativos y desadaptativos.

Nuevos enfoques para combatir la caquexia cancerosa

- Líder del proyecto: Miguel López, de la Universidade de Santiago de Compostela
- Proyecto en consorcio con: Joan Seoane, Vall d'Hebron Instituto de Oncología (VHIO)
- Subvención recibida: 999.300 euros

La caquexia cancerosa, que afecta a la mayoría de los pacientes con cáncer, es una enfermedad grave que provoca una importante pérdida de peso, así como un aumento de la mortalidad y la reducción de la calidad de vida. A pesar de su prevalencia, no existe actualmente ninguna cura para la caquexia y no se conocen bien los mecanismos que la causan. El objetivo de este proyecto es investigar el papel del hipotálamo —la zona del cerebro que regula la temperatura corporal, el apetito, etc.— en el desarrollo de la caquexia cancerosa.

Combinando estudios genómicos y virogenéticos con el fenotipado metabólico y estrategias de nanomedicina, los investigadores analizarán muestras tomadas de pacientes y utilizarán modelos murinos para explorar los mecanismos moleculares de la caquexia. El objetivo es identificar los factores que provocan caquexia y comprender cómo afectan al hipotálamo. Estos conocimientos ayudarán a desarrollar tratamientos específicos que neutralicen dichos factores para abordar este síndrome debilitante y mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer.

Combatir el daño cerebral reconsiderando las mitocondrias

- Líder del proyecto: Albert Quintana, de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)
- Subvención recibida: 499.970 euros

Las enfermedades mitocondriales son afecciones raras pero devastadoras que afectan aproximadamente a 1 de cada 5.000 niños. Son enfermedades que dañan los sistemas de producción de energía del cuerpo, en especial del cerebro, lo que produce un deterioro progresivo y, a menudo, la muerte. A pesar de su gravedad, no existe actualmente ningún tratamiento eficaz, y uno de los mayores misterios es por qué determinadas células cerebrales son más vulnerables que otras.

En este proyecto se investiga si las mitocondrias dañadas de las células cerebrales son capaces de desencadenar una falsa alarma que hace creer a las células que están sufriendo un ataque vírico. Esta respuesta errónea provocaría la acumulación de lípidos en el interior de la célula, lo que a su vez podría causar más daños y, finalmente, la muerte celular. Utilizando un modelo en ratones que simula con precisión la enfermedad humana, los investigadores del proyecto ya han encontrado indicios de esta respuesta inmunitaria anómala y la consecuente acumulación de lípidos en el cerebro. Ahora emplearán herramientas avanzadas para estudiar el desarrollo de este proceso en tiempo real. En concreto, analizarán la formación y el comportamiento de las gotas lipídicas (adiposomas) en las células cerebrales afectadas y su relación con la respuesta inmunitaria. Asimismo, estudiarán si un bloqueo de esta respuesta o una modificación de la manera en que las células gestionan la acumulación de grasa puede proteger el cerebro y mejorar los síntomas.

Los resultados de este proyecto podrían dar lugar a nuevos tratamientos no solo para las enfermedades mitocondriales, sino también para otras afecciones relacionadas con trastornos neurodegenerativos que implican a las mitocondrias.

Una célula CAR-T universal contra la firma oculta del cáncer

- Líder del proyecto: João Lacerda, del Gulbenkian Institute for Molecular Medicine (GIMM) (Portugal)
- Subvención recibida: 499.303 euros
- Proyecto galardonado en colaboración con la Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT)

El cáncer sigue siendo una de las principales causas de muerte en todo el mundo, y aunque las inmunoterapias, como las que utilizan células CAR-T, han demostrado ser prometedoras en algunos cánceres hematológicos, con frecuencia no son eficaces en otros tipos de cáncer debido a la ausencia de dianas realmente específicas en cáncer. La mayoría de los tratamientos actuales van dirigidos a marcadores que también se encuentran en las células sanas, lo que provoca graves efectos secundarios. Este proyecto propone una nueva solución: dirigir la terapia a una determinada molécula que está presente casi exclusivamente en las células cancerosas.

Esta molécula, una forma específica de sulfato de condroitina (pCS), normalmente se encuentra solo en la placenta, pero se ha detectado en más del 90 % de los cánceres. El equipo del proyecto ha desarrollado un nuevo tipo de célula CAR-T que es capaz de reconocer y atacar a las células que presentan este marcador sin afectar a las células sanas. Según las primeras pruebas de laboratorio, estas células inmunitarias modificadas pueden eliminar un amplio espectro de tipos de cáncer, incluidos los hematológicos y los tumores sólidos, sin dañar los tejidos normales.

El proyecto perfeccionará y probará estos tratamientos para examinar nuevos diseños basados en proteínas, como los anticuerpos. Asimismo, los investigadores estudiarán el comportamiento de la molécula en el entorno tumoral y si desempeña algún papel en la recurrencia del cáncer. El objetivo final es obtener un tratamiento universal con células CAR-T que sea eficaz en muchos tipos de cáncer y produzca menos efectos secundarios.

Cómo pequeños cambios en el ADN moldean el cerebro en desarrollo

- Líder del proyecto: Diogo Castro, del Instituto de Investigação e Inovação em Saúde (i3S), Universidade do Porto (Portugal)
- Proyecto en consorcio con: Gaia Novarino, Institute of Science and Technology Austria (ISTA) (Austria) y Justin O'Sullivan, The Liggins Institute, University of Auckland (Nueva Zelanda)
- Subvención recibida: 731.631 euros
- Proyecto galardonado en colaboración con la Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT)

Se sabe que el trastorno del espectro autista (TEA), que afecta aproximadamente a 1 de cada 44 niños, tiene una fuerte base genética. Sin embargo, la mayoría de los cambios genéticos asociados al TEA no se encuentran propiamente en los genes, sino en las regiones no

codificantes del ADN que controlan la activación y desactivación de los genes. Comprender cómo influyen dichos cambios en el desarrollo cerebral podría ayudar a explicar el origen del TEA y mejorar los métodos de evaluación del riesgo de desarrollar este trastorno.

Con este proyecto se pretende descubrir el efecto de estos cambios genéticos no codificantes en el desarrollo cerebral, especialmente en las primeras etapas, durante la formación de la estructura cerebral. El equipo del proyecto utilizará herramientas avanzadas para analizar miles de variantes genéticas y observar cómo influyen en la actividad genética de células cerebrales humanas cultivadas en el laboratorio. Asimismo, se empleará un sistema de aprendizaje automático para identificar cuáles de estos cambios están más estrechamente relacionados con el TEA, lo que conllevará la creación de un modelo que podría ayudar a predecir qué personas están en riesgo de desarrollar TEA.

Para comprender cómo afectan dichos cambios al desarrollo cerebral, los investigadores del proyecto editarán variantes genéticas específicas en células madre y las cultivarán en minicerebros u organoides. Esto les permitirá observar el efecto de los cambios en la formación y el funcionamiento del tejido cerebral. Dado que el proyecto cuenta con la participación de expertos en desarrollo cerebral, genética y ciencia de datos, está bien posicionado para abordar este complejo desafío.