

Ayudas cofinanciadas por la Unión Europea a través del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER)

AYUDAS A GRUPOS DE INVESTIGACIÓN DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS, COFINANCIADAS POR EL FONDO EUROPEO DE DESARROLLO REGIONAL (FEDER) “Convocatoria de ayudas a organismos públicos de investigación para apoyar las actividades que desarrollen sus grupos de investigación en el Principado de Asturias en el período 2018-2020, cofinanciadas por la Unión Europea a través del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) en régimen de concurrencia competitiva”.



AYUDA	CÓDIGO	INVESTIGADOR PRINCIPAL	OBJETO	MODALIDAD	IMPORTE FINANCIADO
Grupos de Investigación del Principado de Asturias	IDI/2018/000144	Carlos López Larrea	Financiación grupo: “ INMUNOLOGÍA TRASLACIONAL ” del ISPA.	GIC	176.000 €
<p>El grupo “Inmunología traslacional” está formado por un equipo multidisciplinar de investigadores básicos y clínicos con una amplia trayectoria profesional en cada una de sus áreas y altamente cualificados. La inmunología es un área de estudio transversal lo que nos permite no sólo estudiar mecanismos básicos de regulación y modulación de la respuesta inmune, sino trasladar estos estudios a la práctica clínica. Nuestro grupo de investigación se ha centrado en la identificación y caracterización de los mecanismos inmunológicos que contribuyen al desarrollo de diversas patologías nefrológicas (enfermedad renal crónica y el rechazo post-trasplante renal), oncológicas (leucemia mieloide aguda y hepatocarcinoma) y autoinmunes (espondilitis anquilosante y artropatía psoriásica). El objetivo general del grupo es identificar los mecanismos moleculares claves en la respuesta inmune y su modulación, con el fin de trasladar estos conocimientos a la clínica mediante el desarrollo de nuevas herramientas terapéuticas y de diagnóstico. Su actividad se enmarca en el área “Envejecimiento demográfico y calidad de vida (Estrategia de Especialización Inteligente) RIS3 de Asturias Las líneas de trabajo del grupo de forma específica son:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.- ESTUDIO DE LA TOLERANCIA INMUNOLÓGICA. REGULACIÓN EPIGENÉTICA E IDENTIFICACIÓN DE NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS. - identificar los mecanismos epigenéticos implicados en los procesos de diferenciación y activación de las células T. Analizar estos mecanismos en pacientes trasplantados con el fin de identificar marcadores que ayuden a predecir el estatus inmune post-trasplante. 2.- MODULACIÓN EPIGENÉTICA DE LOS PROCESOS INFLAMATORIOS ASOCIADOS AL DAÑO RENAL CRÓNICO. Estudio de los mecanismos inmunológicos que contribuyen a desencadenar procesos inflamatorios en la enfermedad renal crónica, y como modular estos procesos in vivo. 3.- IMPLICACIÓN Y REGULACIÓN DE LOS LIGANDOS DE NKG2D (NKG2DL) EN LA RESPUESTA INMUNE EN LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA). EFECTO DE LOS TRATAMIENTOS DESMETILANTES. El papel funcional del receptor NKG2D y sus ligandos (MICA, MICB y ULBPs) has sido un tema de estudio en nuestro grupo desde hace años. Hemos determinado la implicación de MICA en diversas patologías (Psoriasis, Enfermedad celiaca, Crohn) y la implicación patogénica de los anticuerpos anti-MICA en el trasplante cardiaco. En los últimos años nos hemos centrado en el papel de la interacción NKG2D- NKG2DL en la respuesta inmune desencadenada en la LMA. 					

4.- IDENTIFICACIÓN DE GENES ADICIONALES A HLA-B27 EN PACIENTES CON ESPONDILOITIS ANQUILOSANTE (EA) Y CON ARTROPATÍA PSORIÁTICA (APs) MEDIANTE ANÁLISIS GWAS. Nuestro grupo tienen una amplia trayectoria internacional en los estudios genéticos asociados a las espondiloartropatías (SpA), y en especial en la EA, habiendo descrito diversas asociaciones genéticas entre los alelos de HLA-B27 y la susceptibilidad a la enfermedad. Hemos participado en diversos consorcios internacionales GWAS (Genome Wide Association Study) e IGAS (International Genetics of Ankylosing Spondylitis Consortium), estableciendo más de 40 polimorfismos de una única base (SNPs) adicionales a B27, siendo las más importantes las asociadas a IL23R y ERAP1.

Grupos de Investigación del Principado de Asturias	IDI/2018/000146	Mario Fernández Fraga	Financiación grupo: "EPIGENETICA DEL CANCER Y NANOMEDICINA" del ISPA-CSIC	GIC	182.600 €
---	------------------------	------------------------------	--	------------	------------------

El grupo de Epigenética del Cáncer y Nanomedicina del ISPA-CSIC estudia los mecanismos epigenéticos involucrados en procesos de diferenciación y desarrollo, así como sus alteraciones en envejecimiento, cáncer y otras enfermedades. La composición multidisciplinar de investigadores básicos, analistas de datos e investigadores clínicos permite al grupo abordar proyectos como la determinación de epigenomas completos, el estudio de las consecuencias funcionales de los procesos epigenéticos e incluso el desarrollo de nuevos fármacos epigenéticos y su inclusión en nanopartículas. Además de los proyectos de investigación básica, el grupo lleva a cabo estudios traslacionales que se han materializado en la identificación de biomarcadores en tumores cerebrales, de colon, de tiroides y de vejiga. Su actividad se enmarca en el área "Envejecimiento demográfico y calidad de vida (Estrategia de Especialización Inteligente) RIS3 de Asturias. Actualmente, la actividad del grupo se estructura en torno a cuatro líneas de investigación principales:

1. Procesos epigenéticos en diferenciación y desarrollo.

Nuestro grupo de investigación ha caracterizado, a nivel de genoma completo, los cambios epigenéticos que ocurren durante la diferenciación hematopoyética, haciendo especial hincapié en las modificaciones observadas durante la diferenciación de los linfocitos T. Además, fructíferas colaboraciones con otros grupos nacionales han permitido generar una serie de modelos experimentales para estudiar el fenómeno de reprogramación y diferenciación celular en el contexto del sistema hematopoyético, las células β pancreáticas y otros modelos de enfermedad como el síndrome de Leigh y distintos tipos de encefalopatías. Por último, el grupo también ha participado, en colaboración con otro laboratorio, en la caracterización de la función de los oncometabolitos en la reprogramación y el mantenimiento de las propiedades pluripotentes de las células cancerígenas.

2. Cambios epigenéticos durante la vida y el envejecimiento.

Nuestro laboratorio ha sido pionero en la caracterización de los cambios epigenéticos que ocurren en el proceso de envejecimiento y la exposición a factores externos. Una de las líneas de investigación que ha centrado una gran parte de nuestros recursos ha estado relacionada con el estudio de la metilación del ADN durante el envejecimiento, trabajo en el cual observamos una asociación relevante entre las regiones del genoma que perdían metilación y la presencia de marcas de la cromatina activadoras como la metilación de la lisina de la histona H3 (H3K4me1), siendo esta relación independiente del tipo celular o del tejido. En esta línea, hemos caracterizado también los cambios que se observan en otra marca epigenética, la hidroximetilación de la citosina, en el envejecimiento de células madre mesenquimales de médula ósea. También hemos ahondado en aquellos cambios epigenéticos que puedan surgir como consecuencia de la exposición a factores externos, y en los que, por una parte, hemos estudiado los cambios que se producen en células de epitelio pulmonar tras exposición a nanomateriales como los nanotubos de carbono. En este aspecto ha sido indispensable la participación de expertos en química orgánica. En este contexto también hemos generado datos preliminares relacionados con la exposición a la ingravidez y el posible efecto en la epigenética del tejido óseo, proyecto el cual está enmarcado dentro de una colaboración con la Administración Nacional de la Aeronáutica y del Espacio (NASA)

3. Alteraciones epigenéticas en cáncer.

Nuestro grupo ha trabajado activamente en el estudio de los patrones de metilación que se asocian al desarrollo de diversos tumores. La inestimable ayuda de clínicos expertos en el campo nos ha permitido caracterizar recientemente los cambios que ocurren en envejecimiento y cáncer a partir de datos obtenidos de repositorios públicos, y hemos observado que la pérdida de metilación mostraba perfiles de asociación a cromatina únicos en envejecimiento y en cáncer. También hemos descrito recientemente un mecanismo de hipermetilación no canónica en gliomas relacionado con la pérdida de 5-hidroximetilcitosina. Además, hemos estudiado el papel de la proteína TET2 como posible gen supresor tumoral en gliomas. En el apartado de colaboraciones, cabe destacar la participación en numerosos proyectos de calado nacional e internacional, como por ejemplo la contribución en el estudio de las dosis del oncogen KRAS en cáncer de páncreas, la comparación de distintas técnicas de detección de cambios de metilación del ADN para el estudio de biomarcadores tumorales, la caracterización de cambios de metilación en el gen SHDC en paragangliomas parasimpáticos, la reprogramación alelo-específica del metabolismo de células de cáncer mediante el RNA no codificante CCAT2, el mecanismo de autoregulación del complejo NcoR involucrado en el control de la invasión, el crecimiento tumoral y la metástasis, la contribución de las mutaciones en el gen JAK2 en el desarrollo de linfoma linfoblástico de células T, el desarrollo de refractariedad de las leucemias agudas de células B con reordenamientos de MLL en la reprogramación hacia pluripotencia, el papel de

DEMETER, una demetilasa de plantas, en la restitución de los patrones normales de metilación en cáncer colorrectal y el estudio de la metilación de elementos repetitivos del genoma como potencial factor de riesgo en cáncer de vejiga.

4. Alteraciones epigenéticas en otras enfermedades.

Al mismo tiempo, nuestro laboratorio está implicado en el estudio del papel de la metilación del ADN en el desarrollo de distintas enfermedades metabólicas e infertilidad. Como ejemplo, hemos descrito la asociación de alteraciones de metilación en el gen HOOK2 en tejido adiposo en aquellos individuos con obesidad y diabetes tipo 2, lo que podría resultar en el descubrimiento de un biomarcador funcional de este tipo de enfermedad. Por último, también hemos estudiado las posibles causas de infertilidad idiopática, observando una metilación aberrante del DNA en el esperma de varones infértiles.

Grupos de Investigación del Principado de Asturias	IDI/2018/000152	Jorge Benito Cannata Andía	Financiación grupo: "METABOLISMO OSEO, VASCULAR Y ENFERMEADES INFLAMATORIAS CRÓNICAS" del ISPA	GIC	189.200
---	------------------------	-----------------------------------	---	------------	----------------

El grupo de investigación de "Metabolismo Óseo, Vascular y Enfermedades Inflamatorias Crónicas" tiene una composición multidisciplinar con vocación traslacional y desarrolla su actividad de investigación en el campo clínico, epidemiológico y experimental. Su actividad se enmarca en el área "Envejecimiento demográfico y calidad de vida (Estrategia de Especialización Inteligente) RIS3 de Asturias.

La investigación desarrollada por el grupo siempre ha tenido una clara vocación traslacional. Se dispone de un amplio abanico de estrategias y técnicas para el estudio de las alteraciones del metabolismo óseo, mineral, vascular e inmunología. Técnicas de uso en clínica, como densitometría ósea (DEXA) con posibilidad de análisis de calcificación vascular (IVA), dispositivo para evaluar rigidez arterial (COMPLIOR) a través de la medición de la velocidad de la onda de pulso (PWV), histología e histomorfometría ósea y técnicas de biología molecular. Entre estas últimas, la construcción de vectores recombinantes y mutagénesis dirigida, análisis de la expresión de genes y proteínas por técnicas de PCR cuantitativa, Western blot, inmunohistoquímica e inmunocitoquímica. Cuantificación de niveles séricos de citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento mediante inmunoensayo, determinación de auto-anticuerpos mediante Elisa e inmunoblot, análisis de micropartículas circulantes y cuantificación de estrés oxidativo plasmático y celular. En la última década se han incorporado técnicas de proteómica con geles bidimensionales (DIGE) e identificación de proteínas por espectrometría de masas. Se tiene amplia experiencia en cultivo tisular y celular de hueso, músculo liso vascular, tejido conectivo subepitelial y glándulas paratiroides, así como de técnicas de silenciamiento y sobreexpresión de genes.

Las líneas de investigación del grupo son:

Línea 1: "Epidemiología, diagnóstico y tratamiento de las alteraciones del metabolismo óseo y mineral en la enfermedad renal crónica (ERC) grado 5". Estudio COSMOS.

Línea 2: "Mecanismos moleculares implicados en la calcificación vascular y mineralización ósea asociados al envejecimiento, a las alteraciones inmunológicas y a la enfermedad renal crónica (ERC). Interrelaciones fisiopatológicas".

Línea 3: "Sinergia entre la vitamina D y los β -glucanos en atenuar el envejecimiento vascular e inmunológico del tejido vascular renal y cardiaco".

Línea 4: "Identificación de biomarcadores precoces de daño endotelial y riesgo cardiovascular en autoinmunidad. Determinación de mecanismos de acción.

Línea 5: "Utilidad de los marcadores genéticos y moleculares en el diagnóstico precoz de la reducción crónica de función renal y en la evolución de mecanismos responsables del desarrollo de calcificación vascular".

Grupos de Investigación del Principado de Asturias	IDI/2018/000159	Guillermo Mariño García	Financiación grupo: "AUTOFAGIA Y METABOLISMO" del ISPA.	GIE	75.020 €
---	------------------------	--------------------------------	--	------------	-----------------

El grupo de investigación "Autofagia y metabolismo" es un grupo de investigación novel y de carácter emergente, que se ha ido formando progresivamente desde principios de 2015 cuando el Investigador Principal retornó a España con el apoyo de un contrato Ramón y Cajal, tras un periodo postdoctoral de 5 años en el extranjero. Desde 2015 a mediados de 2016, la principal actividad del investigador principal fue la de obtener financiación para poder disponer de recursos suficientes para continuar su labor investigadora. De esta forma, se han ido incorporando progresivamente diversos miembros al grupo de investigación. En verano de 2016 se constituye oficialmente el grupo de investigación, que desarrolla su trabajo en el ISPA, donde está situado físicamente el laboratorio, como grupo de investigación emergentes del Instituto. La financiación con la que ha contado el grupo, aunque modesta no ha sido limitante. El investigador principal ha visto reconocida su trayectoria con la prestigiosa ayuda de la Fundación BBVA en 2015, (una de las 7 ayudas concedidas ese año en toda España por la fundación BBVA para investigadores en Biomedicina). Gracias a dicha financiación y al apoyo del Ministerio de Economía y Competitividad al financiar el proyecto solicitado en el marco del "Programa Estatal de I+D+i Orientada a los Retos de la Sociedad" para el periodo 2016-2020, nuestro grupo ha ido desarrollando progresivamente una actividad investigadora de creciente relevancia, que no dudamos se incrementará con la concesión de esta ayuda del Principado de Asturias. Las líneas de Investigación del grupo se enmarcan en distintos aspectos relacionados con el

estudio del proceso de la Autofagia. Este proceso es esencial para el mantenimiento de la salud celular y funciones tisulares. El grupo de investigación, establecido en 2016, tiene 2 líneas principales de investigación, ambas asociadas en el estudio de la autofagia. Su actividad se enmarca en el área “Envejecimiento demográfico y calidad de vida (Estrategia de Especialización Inteligente) RIS3 de Asturias.

LA PRIMERA DE DICHAS LINEAS se centra en la caracterización molecular de las funciones específicas de las familias de genes esenciales para la autofagia Atg4/Atg8. El Investigador principal del grupo ha sido el responsable (durante su Tesis Doctoral) de la clonación y descripción funcional de los genes humanos de las proteasas tipo Atg4, llamadas Autofaginas (Mariño et al JBC 2003). Este sistema presenta un especial interés para el estudio de la autofagia en mamíferos, ya que ha adquirido complejidad a lo largo de la evolución (en contraposición con otros genes esenciales para la autofagia que no se han amplificado evolutivamente). Dentro de esta línea, nuestro grupo continua con la generación de los diferentes modelos celulares y murinos deficientes en las distintas autofaginas.

LA SEGUNDA LINEA DE INVESTIGACION del laboratorio se centra en el análisis del papel de la autofagia en diversos procesos fisiológicos y más en concreto en la extensión de la longevidad. Para su desarrollo, nuestro laboratorio dispone de diversos modelos que presentan una respuesta autofagica reducida, como el ratón deficiente en autofagina-1 (Mariño G et al, JCI, 2010). Como PARTE PRINCIPAL DE ESTA LINEA EXPERIMENTAL, se están implementando protocolos de restricción calórica a ratones deficientes en Autofagina-1. Dichos protocolos se comenzaron hace 3 años, estando ya es su fase final, que concluirá cuando todos los ratones participantes del experimento lleguen al final de su vida espontáneamente. Hemos extraído muestras biológicas de cohortes de ratones WT y Autofagina1 KO en un tiempo intermedio del tratamiento. En conjunto, estos estudios ayudaran a profundizar en el papel de la autofagia en la extensión de la longevidad, fenómeno que parece muy probable a tenor de la literatura existente.



UNIÓN EUROPEA

Fondo Europeo de Desarrollo Regional

Estos grupos están cofinanciados por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER)

“Una manera de hacer Europa”