

ciën

Fundación Centro Investigación
Enfermedades Neurológicas

2020

INFORME ANUAL

Bloque 1. Perfil y presentación	8
1.1. Quiénes somos	8
1.2. La Fundación CIEN en 2020	12
1.3. Organigrama	14
1.4. Visión de futuro	18
Bloque 2. Informe de gestión	22
2.1. Aspectos generales de gestión	24
2.2. Gestión de los recursos económico-financieros	25
2.3. Proyectos y ayudas	32
2.4. Gestión de Recursos Humanos	36
2.5. Política de Calidad	43
2.6. Ley de Protección de Datos y Garantía de Derechos Digitales	44
Bloque 3. Actividad científica	46
3.1. Visión general	48
3.2. Estructura departamental	49
Bloque 4. Proyecto Vallecas	100
4.1. Introducción	102
4.2. Antecedentes: proyecto piloto	104
4.3. El Proyecto Vallecas	105
Bloque 5. Relaciones internacionales	122
Bloque 6. Productividad científica	132
6.1. Análisis de la productividad científica	134
6.2. Publicaciones	136
6.3. Conferencias y comunicaciones a congresos	140
6.4. Proyectos financiados	143
6.5. Patentes	147
Bloque 7	148
7.1. Actividades de difusión	150
7.2. Presencia en medios de comunicación	157
7.3. Presencia en redes sociales	158



01.

Perfil y presentación

1. Perfil y presentación

1.1. Quiénes somos

LA FUNDACIÓN CIEN ES UNA FUNDACIÓN DE CARÁCTER PÚBLICO

La Fundación CIEN se constituyó el 27 de diciembre de 2002 por acuerdo del Consejo de Ministros. Está definida como una fundación sin ánimo de lucro del sector público, de ámbito y competencia estatal. Actualmente depende del Ministerio de Ciencia e Innovación a través del Instituto de Salud Carlos III.

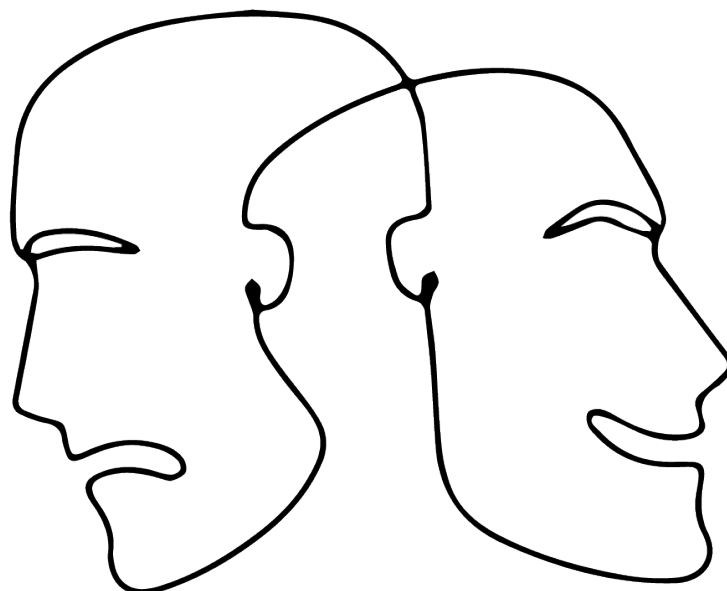
Entre sus objetivos fundacionales se encuentran apoyar, promover y coordinar la investigación en enfermedades neurológicas, especialmente las enfermedades neurodegenerativas. También destaca su papel unificador y coordinador de destacados grupos de investigación españoles en este campo.

La Fundación CIEN tiene su sede en el Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía, cuya construcción fue el denominado Proyecto Alzheimer. Una vez construido el Centro Alzheimer se dividió en una residencia para la asistencia y seguimiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer y un centro de investigación.

COLABORACIÓN CON LA FUNDACIÓN REINA SOFÍA

Desde su constitución, la Fundación CIEN gestiona y coordina la investigación del Proyecto Alzheimer, creado por la Fundación Reina Sofía y situada en el Centro Alzheimer que lleva su nombre.

La Fundación CIEN es un centro pionero en España que aborda de forma integral las consecuencias que la enfermedad de Alzheimer ocasiona tanto a quienes la padecen, como a su núcleo familiar. Desde su apertura en 2007, la Fundación CIEN, situada en el barrio de Vallecas, Madrid, busca dar respuesta al proyecto sociosanitario planteado en el Proyecto Alzheimer de la Fundación Reina Sofía.



UN CENTRO DE REFERENCIA EN EUROPA SOBRE LA INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Solo dos instituciones españolas participan en el “Programa Conjunto para Enfermedades Neurodegenerativas” (Joint Programme in Neurodegenerative Diseases o JPND por su sigla en inglés): la Fundación CIEN y el CIBERNED. Sus excelentes infraestructuras, los adelantos técnicos y tecnológicos con los que cuentan y la masa crítica investigadora de la que disponen fueron los criterios más valorados por los representantes de este organismo tras su propuesta por parte del Instituto de Salud Carlos III.

Además, el binomio Fundación CIEN-CIBERNED, está integrado en la red internacional de Centros de Excelencia en Investigación sobre Neurodegeneración (CoEN), conformada mayoritariamente por centros europeos.

UNA VISIÓN INNOVADORA E INTEGRADORA DE LA LUCHA CONTRA LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La Fundación CIEN y la Fundación Reina Sofía comparten su perspectiva de actuación en Alzheimer, según la cual la investigación debe ser uno de los pilares fundamentales en el abordaje integral de esta enfermedad. El principal exponente de este modelo integrador es el Centro Alzheimer de la

Fundación Reina Sofía, donde convergen los principales ejes vertebradores del Proyecto Alzheimer:

1. Un centro de investigación sobre la enfermedad, gestionado por la Fundación CIEN.
2. Una residencia en régimen de internado para 156 enfermos de Alzheimer, con un centro de formación sobre la enfermedad para personal sanitario, familiares y voluntarios.
3. Un centro de día en régimen ambulatorio para 40 enfermos de Alzheimer.
4. Un centro de formación sobre la enfermedad para personal sanitario, familiares y voluntarios.

El modelo de gestión implementado por la Fundación Reina Sofía en el Centro Alzheimer, ha pretendido aunar voluntades e intereses de todas las partes implicadas: Administración (Central, Autonómica y Local) y Sociedad Civil. Por este motivo, la gestión de la investigación fue asignada a la Fundación CIEN, mientras que la labor asistencial y formativa fue encargada a la Consejería de Familia y Asuntos Sociales de la Comunidad de Madrid.

CENTRADOS EN LA INVESTIGACIÓN DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

La Fundación CIEN se encarga de: implementar un modelo de investigación



traslacional, que permita trasladar de modo efectivo y eficiente los avances científicos logrados en la investigación básica a la práctica clínica; promover la formación continua de los profesionales vinculados con la investigación de enfermedades neurodegenerativas mediante la realización de seminarios, ponencias y tesis doctorales; divulgar las convocatorias presentadas por agencias financiadoras, tanto de ámbito nacional como internacional, promoviendo la participación; y fomentar la realización de proyectos coordinados de investigación en enfermedades neurodegenerativas.

El Proyecto Vallecas es el principal proyecto de investigación realizado por la Fundación CIEN, tanto en lo que se

refiere a recursos empleados como por su repercusión social. Paralelamente, en la Fundación CIEN se desarrollan otros proyectos de investigación sobre enfermedades neurodegenerativas, entre los que destacan: el Programa de Investigación del Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía y la Red Nacional de Biobancos.

La Fundación CIEN dispone en la actualidad de cuatro departamentos dedicados a la investigación: un departamento de Bioquímica y Genética Molecular, para el procesamiento y análisis de muestras biológicas; un departamento Clínico, en el que especialistas en Neurología y Neuropsicología, realizan la valoración y el seguimiento clínico y tanto de los pacientes

atendidos en el propio centro, como de aquellos voluntarios de proyectos de investigación que acuden al mismo; un departamento de Neuroimagen, con una Resonancia Magnética de 3T; y un departamento de Neuropatología cuya actividad nuclear corresponde al Banco de Tejidos CIEN (BT-CIEN), para la extracción, procesamiento, clasificación y distribución de tejido.

Desde el punto de vista administrativo, la Fundación CIEN también es la responsable de gestionar otros centros relacionados con la investigación en enfermedades neurodegenerativas como el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), manteniendo convenios de colaboración con el Instituto de Salud Carlos III para el desarrollo de dicha gestión.

UN CENTRO SOSTENIBLE EN BENEFICIO DE LA INVESTIGACIÓN

Hasta diciembre de 2020, el Centro

Alzheimer Fundación Reina Sofía ha evitado emitir un total de 140.195 kg de CO2 desde su inauguración en el año 2007, gracias a la generación eléctrica de sus paneles solares térmicos y fotovoltaicos. En total, han producido 264.519 kWh, lo que ha ahorrado 134.756,36 € que se han destinado a la investigación en esta enfermedad.

En su diseño y construcción hace 18 años por iniciativa de S.M la Reina Doña Sofía, se tuvo “especial cuidado” de que el proyecto mantuviera un “profundo respeto al medioambiente”, incorporando medidas bioclimáticas, una orientación adaptada a su localización, actuaciones contra el sobrecalentamiento, ventilación natural, tratamiento del agua o uso de cubiertas ecológicas. Por ello, fue reconocido con el emblema “Green Light” de la Comisión Europea, y obtuvo la calificación más alta en su certificación energética por parte del Instituto de Diversificación y Ahorro Energético (IDAE).

ENERGÍA FOTOVOLTAICA CAFRS

Facturación desde la apertura del Centro	124.816,06 €
Producción acumulada	264.519 kWh
Emisiones CO2 evitadas	140.195 kg

1.2. La Fundación CIEN en 2020

- Los investigadores de la Fundación CIEN, han publicado **24 trabajos científicos en revistas especializadas** (un 20% más que en 2019), de los cuales 20 (el 83,33%), se han publicado en revistas clasificadas en primer y segundo cuartil, con un factor de impacto medio de 6,937.
- Celebración de la **II edición del Memorables Film Festival**, festival de cortos dedicado a la enfermedad de Alzheimer, cuyo principal objetivo es impulsar la creación y difusión de cortometrajes que tengan como hilo conductor esta enfermedad.
- El profesor de Investigación del ISCIII e investigador principal de CIBERNED, **Miguel Calero**, es nombrado **director científico de la Fundación CIEN**.
- Conmemoración del **10º aniversario** de la inauguración del **Banco de Tejidos de la Fundación CIEN (BT-CIEN)**. Durante estos 10 años, la actividad propia del BT-CIEN ha experimentado un crecimiento sostenido, tanto en la inscripción de donantes y obtención de tejido cerebral donado, como en la cesión de muestras a investigadores.
- El **Dr. Bryan Strange**, director del Laboratorio de Neurociencia Clínica del CTB-UPM y responsable del área de Neuroimagen de la Fundación CIEN, es galardonado con el **premio de Incorporación de Excelencia Investigadora de la Universidad Politécnica de Madrid 2020**.
- En mayo el **Dr. Miguel Medina** es nombrado **responsable del departamento de Bioquímica y Genética Molecular**.
- Se aprueba en noviembre la **adquisición de un equipo de ELISA digital (Simoa, Quanterix)** para la **determinación de biomarcadores**.
- **Adaptación del trabajo al escenario COVID-19**. Se han introducido nuevos sistemas de organización del trabajo para adaptarnos lo mejor posible a la nueva situación. P.e: implantación de medidas de higiene y prevención en el centro de trabajo recogidas en el plan de actuación frente a COVID- 19, flexibilidad horaria, fomento del teletrabajo, organización de la jornada por turnos y nuevo sistema de registro de jornada.
- Incorporación del beneficiario de la **Ayuda Fundación Reina Sofía - Mapfre 2020**, para realizar estancias en la Fundación CIEN y en el Hospital Universitario de Colonia en Alemania.
- Realización de una **encuesta a toda la cohorte del Proyecto Vallecas** para determinar cómo había

impactado la pandemia por SARS-CoV-2 entre la población mayor. Posteriormente, con la información recabada se llevó a cabo un estudio científico, recientemente **publicado en Gerontology**.

- En virtud de la tasa de reposición asignada a la entidad y al proceso de estabilización de puestos de trabajo, recogidos en la Ley de Presupuestos Generales del Estado para 2018, se han podido convocar **11 puestos de trabajo indefinidos**, algo muy positivo, ya que permite generar estabilidad en puestos estructurales en la Fundación CIEN, reduciendo la temporalidad de los contratos en la entidad de un 70% a un 10%.
- En la Fundación CIEN se persigue que la gestión esté en consonancia con las necesidades y demandas

de la sociedad, y por ello se ha asumido el compromiso para la elaboración del **I Plan de igualdad de oportunidades entre mujeres y hombres**.

- Para incrementar los conocimientos y experiencia en el área de la anatomía patológica de los MIR, durante 2020 se aceptaron **2 rotaciones MIR** procedentes del Hospital Universitario 12 de Octubre y de la Gerencia de Atención Integrada de Albacete, en el área de Neuropatología de la Fundación CIEN.
- Gracias a los convenios vigentes entre distintas universidades, centros educativos y la Fundación CIEN, han realizado **prácticas** en nuestro centro un total de **2 estudiantes** procedentes de la **Universidad Autónoma de Madrid**



y la Universidad Rey Juan Carlos.

- Se ha llevado a cabo una **evaluación psicosocial de la entidad**. El principal objetivo de esta acción es aportar información que permita el diagnóstico psicosocial de una entidad o de áreas parciales de la misma, a fin de poder establecer actuaciones de mejora adecuadas a los riesgos detectados y al entorno en el que éstas deban ser llevadas a cabo.
- Durante 2020 se ha continuado fomentando la actividad en redes sociales, creando una comunidad cada vez mayor. El último año, el número de **seguidores en los perfiles sociales de la Fundación CIEN ha aumentado un 2,7%**.
- Se **contrata** a una persona de un **Titulada Superior para el departamento de Bioquímica y Genética Molecular** en diciembre.
- **Inicio de las evaluaciones clínicas dentro del proyecto "Antecedentes familiares de enfermedad de Alzheimer en personas mayores: influencia del deterioro cognitivo subjetivo"** (RTI2018-098762-A-C32) financiado por el Programa Estatal de I+D+i Orientada a los Retos de la Sociedad del Ministerio de Ciencia e Innovación.

1.3. Organigrama

1.3.1. Órganos de gobierno, dirección y gestión

La Fundación CIEN está compuesta de tres órganos, uno de gestión, representado por doña M^a Ángeles Pérez Muñoz, gerente de la Fundación CIEN; otro de dirección, representado por el Dr. Miguel Calero Lara y un tercer órgano de gobierno, el Patronato:

a) El Patronato: se encarga del gobierno y la representación de la Fundación CIEN así como del cumplimiento de los fines fundacionales, la administración y la gestión de sus bienes patrimoniales. Sus miembros representan a todos los sectores implicados en la investigación de enfermedades neurológicas: entidades públicas relacionadas con el ámbito de la sanidad, la investigación, la política social e industrial, tecnología, empresa y educación.

b) El Director Científico: representado por el Dr. Miguel Calero Lara.

c) La Gerente: representado por doña M^a Ángeles Pérez Muñoz.

1.3.2. Órganos de asesoramiento y participación

El Consejo Comité Científico Asesor Externo

En la reunión del Patronato celebrada el 10 de marzo de 2014 se presenta y aprueba la composición del Comité

Científico Asesor Externo de la Fundación CIEN con el objetivo de mejorar la calidad científica del trabajo, optimizar los recursos disponibles y explotar las singularidades de la Fundación Reina Sofía y su Centro Alzheimer. Desde esa fecha, el Comité compuesto por los siguientes investigadores:

D. Joaquín Arenas Barbero. Licenciado en Farmacia y Doctor en Bioquímica Clínica por la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. Dentro del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) ha desempeñado los cargos de Director General y Subdirector General de Redes y Centros de Investigación Cooperativa. Actualmente es Director del Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre.

D. Javier De Felipe Oroquieta. Doctor en Ciencias Biológicas por la Universidad Complutense de Madrid. Profesor de Investigación del Instituto Cajal, CSIC. Lidera el equipo español del proyecto internacional Blue Brain, Cajal Blue Brain, integrado por científicos de la Universidad Politécnica de Madrid y el CSIC. Pertenece a CIBERNED y colabora activamente con la Fundación CIEN.

D. Miguel Medina Padilla. Doctor en Bioquímica y Biología Molecular por la Universidad Autónoma de Madrid. Director Científico Adjunto de CIBERNED e Investigador Principal del Proyecto Vallecas.

D. José Ramón Naranjo Orovio. Doctor en Farmacia por la Universidad Complutense de Madrid. Profesor de Investigación del Centro Nacional de Biotecnología (CSIC). Pertenece a CIBERNED y colabora activamente con la Fundación CIEN.

D. Fernando Rodríguez Artalejo. Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Madrid. Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública en la Universidad Autónoma de Madrid.

3. El Patronato funcionará en Pleno y en Comisión Delegada.

Al finalizar 2020, el Patronato está formado por los siguientes miembros:

PRESIDENTE DE HONOR

D. Pedro Duque Duque. Ministro de Ciencia e Innovación

Presidente:

D. Rafael Rodrigo Montero. Secretario General de Investigación del Ministerio de Ciencia e Innovación.

Vicepresidenta:

D^a Raquel Yotti Álvarez. Directora del Instituto de Salud Carlos III



Vocales:

Dña. Rosa Menéndez López. Presidenta de la Agencia Estatal CSIC.

Dña. Pilar Aparicio Azcárraga. Directora General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad.

D. Cristóbal Belda Iniesta. Subdirector General de Evaluación y Fomento de la Investigación del Instituto de Salud Carlos III.

Dª Silvia Calzón Fernández. Secretaria de Estado de Sanidad del Ministerio de Sanidad.

Dª Nuria Lera Hervás. Directora del departamento de Asunto Nacionales de

Presidencia del Gobierno.

Dª Margarita Blázquez Herranz. Subdirectora General de Redes y Centros de Investigación Cooperativa del Instituto de Salud Carlos III.

Vocales electivos:

D. Javier Santos Burgos. Director General de Investigación y alta Inspección Sanitaria de la Conselleria de Sanidad Universal y Salud Pública de la Generalitat Valenciana.

Dª Mª Teresa Serrano Gotarredona. Directora General de Investigación y Transferencia del Conocimiento, de la

Consejería de Economía, Conocimiento, Empresas y Universidad de la Junta de Andalucía.

Secretaria:

D^a Margarita Blázquez Herranz. Subdirectora General de Redes y Centros de Investigación Cooperativa del Instituto de Salud Carlos III.

ASESOR JURÍDICO

Abogado del Estado

D. José Luis Beotas López

INVITADOS

FUNDACIÓN CIEN

Director Científico

D. Miguel Calero Lara

Gerente

D^a María Ángeles Pérez Muñoz

FUNDACIÓN REINA SOFÍA

D. José Luis Nogueira Guastavino

DIRECTORA DEL GABINETE TÉCNICO DE LA SECRETARÍA DE COORDINACIÓN DE POLÍTICA CIENTÍFICA

D^a Petra Fernández Álvarez

ASISTENTE A LA SECRETARÍA

D^a M^a Dolores Donoso Mencía

Formarán, igualmente, parte de la Comisión Delegada:

- La Directora General de Salud Pública, Calidad e Innovación del MSSI.
- La Subdirectora General de Evaluación y Fomento de la Investigación del Instituto de Salud Carlos III.
- La Directora General de Investigación Científica y Técnica del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades.
- El Secretario será el mismo que el del Pleno.

Comité de Ética de la Investigación del Instituto de Salud Carlos III

Desde junio de 2010 la actividad de investigación de la Fundación CIEN es tutelada para los proyectos clínicos y para la actividad del Banco de Tejidos, por el Comité de Ética de la Investigación y de Bienestar Animal (CEIYBA) del ISCIII. El CEIYBA del Instituto de Salud Carlos III es un órgano colegiado, de acuerdo a lo descrito en el Artículo 12 de la Ley 14/2007 de 3 de julio, de Investigación.

A partir de 2016, a partir de la RESOLUCIÓN R-119/16 de Dirección, cuando se procede a la separación de las subcomisiones que venían funcionando en el CEIYBA y se crea el Comité de Ética de la Investigación y el Comité de Ética de Bienestar Animal. A partir de este momento las solicitudes de informe se tramitarán al comité correspondiente.

En lo que se refiere a las funciones descritas en la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, el Comité da servicio a los centros y unidades del Instituto de Salud Carlos III, a las Fundaciones promovidas por el mismo y a los centros mixtos o asociados reconocidos por el Instituto de Salud Carlos III.

La Fundación CIEN solicita así, un informe de los estudios que realizan con seres humanos, sus muestras o sus datos, a través del Comité de Ética de la Investigación (CEI).

1.4. Visión de futuro

En 2021, y en años sucesivos, la Fundación CIEN seguirá promoviendo la labor investigadora que la ha situado como referencia en España en la investigación sobre el Alzheimer y otras demencias.

Además, continuará potenciando su participación en los programas de investigación. La Fundación CIEN continuará en 2021 con la gestión de CIBERNED (Centro de Investigación

Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas). En este contexto de fortalecimiento de la relación Fundación CIEN-CIBERNED, ambas instituciones vienen organizando anualmente bajo la presidencia de honor de Su Majestad la Reina Sofía, después de su aplazamiento en el 2020 por la pandemia de COVID-19, en el 2022 se celebrará en Salamanca el Global Summit Neuro 2020/22 que coincidirá también con la VIII edición del International Congress on Research and Innovation in Neurodegenerative Diseases, y el XV Foro Científico de CIBERNED.

Durante 2021 se prevé la puesta en marcha de una nueva plataforma basada en nuevas tecnologías ultrasensibles para la detección de biomarcadores en fluidos biológicos de utilidad en el diagnóstico temprano de las enfermedades neurodegenerativas. La adquisición de nuevo equipamiento con esta tecnología basada en ELISA digital de detección de molécula única permitirá el establecimiento de los procedimientos necesarios para su puesta en marcha durante los primeros meses del año. En el contexto de la Fundación CIEN, la adquisición de una plataforma de análisis de biomarcadores periféricos de alta sensibilidad se considera especialmente relevante para la puesta en valor y mejor aprovechamiento del Proyecto Vallecas, así como otros proyectos de la Fundación.

Además de dar continuidad a los estudios puestos en marcha, hay diver-

sas nuevas líneas de investigación en torno al proyecto Vallecas que se consideran de gran interés en un futuro próximo. Asimismo, se espera poder publicar en 2021 los resultados de diferentes estudios en marcha (en detalle en el bloque 4 de este informe dedicado al Proyecto Vallecas).

Las donaciones de tejido cerebral han estado suspendidas, por motivos de bioseguridad, desde el mes de marzo de 2020. Durante el año 2021, las extracciones de tejido se realizarán en el entorno hospitalario, mientras se diseña, planifica y ejecuta una reforma de las instalaciones de autopsias de la Fundación CIEN para adaptarlas a las nuevas exigencias de bioseguridad aplicables al periodo de pandemia y post-COVID. En este nuevo contexto, que incluye unos estrictos criterios de inclusión para la realización de extracciones (garantía de que los donantes no son infecciosos para COVID-19), se prevé la realización de unas 50 extracciones durante el año 2021. Una de las actividades previstas para 2021 será, en consecuencia, la planificación y ejecución de las reformas necesarias en las instalaciones de autopsias del BT-CIEN, en función de la disponibilidad de financiación para ello.

En 2021 se pretende también completar el rediseño del registro de pacientes de la residencia. Dada la gran cantidad de datos de diversa índole que existe para cada paciente, y debido al creciente número de participantes

en este Proyecto de Investigación del CAFRS, se ha detectado la necesidad de rediseñar la base de datos actual para hacerla más eficiente y manejable, y facilitar el análisis de estos datos utilizando diferentes softwares como MATLAB, R, o SPSS. Asimismo, esta mejora en la estructura de la base de datos facilitará la colaboración en proyectos de investigación conjuntos con otros centros de investigación a

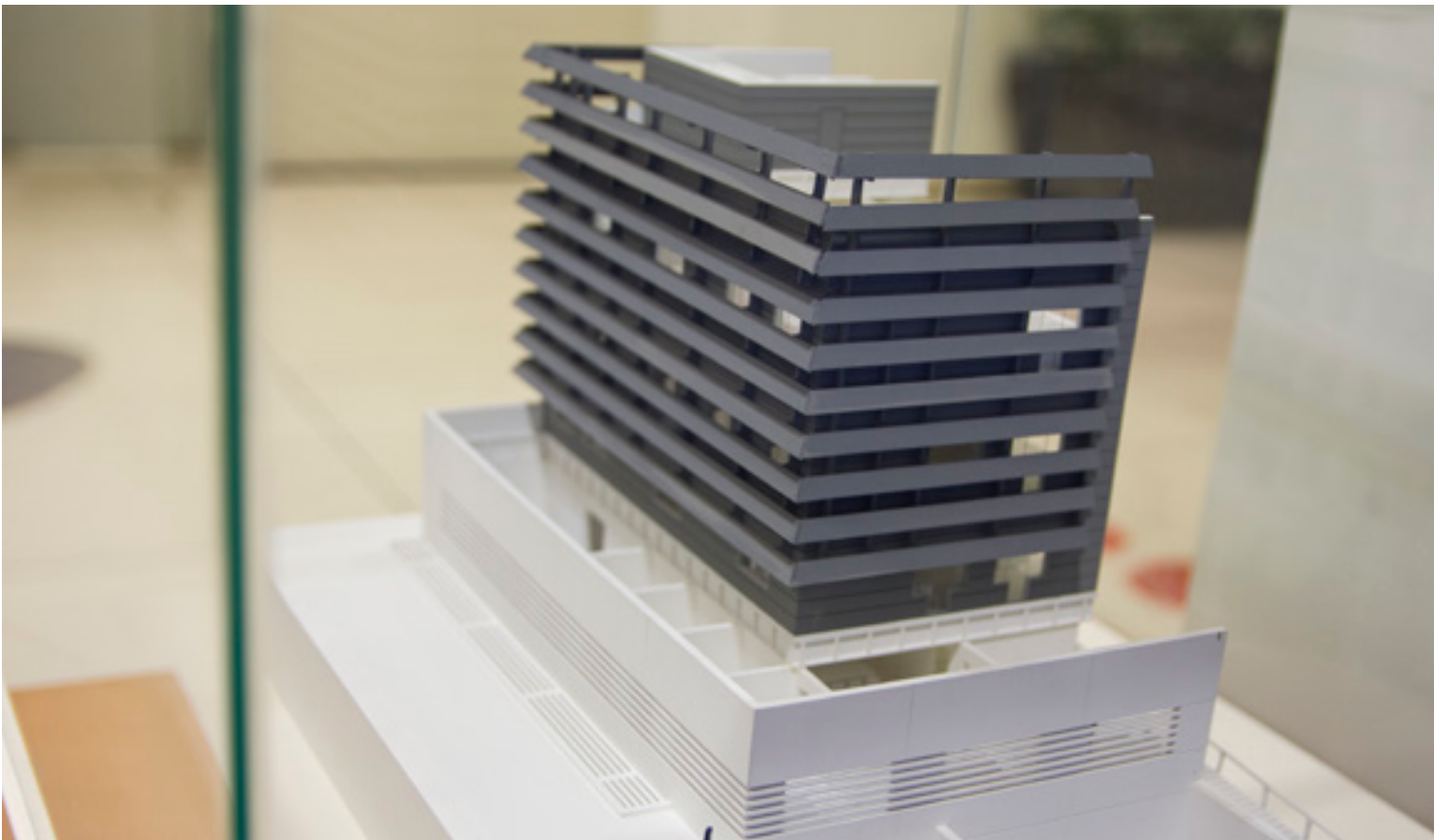


nivel nacional e internacional, así como la integración de los datos del Proyecto Alzheimer en plataformas en línea internacionales donde se reanalizan los datos provenientes de estudios de cohortes, tales como European Medical Information Framework (EMIF) o Global Alzheimer's Association Interactive Network (GAAIN)

En cuanto a la colaboración con la industria, La Fundación CIEN y Biocross SL colaboran en el desarrollo de un kit inmunturbidimétrico para la determinación cualitativa de la apolipoproteína E4. De cara al ejercicio 2021 se preten-

de mantener esta colaboración mediante el desarrollo de un test cuantitativo para la detección de la isoforma E4 de apoE.

Además, continuará potenciando la internacionalización de su actividad a medio plazo. Esta apuesta se sustentará sobre tres pilares fundamentales que hasta ahora han proporcionado excelentes resultados: la participación de los profesionales de la Fundación tanto en proyectos de investigación internacionales como en congresos y reuniones científicas donde exponer los avances logrados en este campo; la



puesta en marcha de iniciativas propias o por encomienda del Instituto de Salud Carlos III fuera de nuestras fronteras; y, la participación de la Fundación CIEN junto con CIBERNED en el Joint Programme Neurodegenerative Disease puesto en marcha en la Unión Europea, así como la sinergias que se puedan derivar de su incorporación a la red CoEN.

En materia de gestión, la evolución a medio plazo de la Fundación CIEN se regirá por los mismos criterios aplicados desde su constitución: una gestión sostenible, apostando por un modelo de colaboración público-privada; la formación continuada de sus profesionales, que garantiza un modelo de investigación de excelencia; y la labor informativa y de concienciación que realiza la Fundación para trasladar a la sociedad la importancia de la investigación para avanzar en el conocimiento de las enfermedades neurodegenerativas en general, y de la Enfermedad de Alzheimer en particular.



CENTRO ALZHEIMER
FUNDACION SAN JOSE



02.

Informe de gestión

2. INFORME DE GESTIÓN

2.1. Aspectos generales de gestión

La Fundación CIEN es una fundación del sector público estatal, tutelada por el Instituto de Salud Carlos III y dependiente del Ministerio de Ciencia e Innovación.

La Fundación CIEN se rige por sus Estatutos; por la Ley 50/2002, de 26 de diciembre, sobre Fundaciones; por el Real Decreto 1337/2005, de 11 de noviembre, por el que se aprueba el Reglamento de las Fundaciones

de Competencia Estatal; por las disposiciones de la Ley General Presupuestaria, en todo lo que se refiera a las Fundaciones del Sector Público Estatal; por el Real Decreto 384/1996, de 1 de marzo, sobre el Registro de Fundaciones de Competencia Estatal; por la Ley 49/2002, de 23 de diciembre de Régimen Fiscal de las Entidades sin Fines Lucrativos y de los Incentivos Fiscales al Mecenazgo; y por el resto de las disposiciones legales de carácter administrativo, civil, mercantil o laboral que le sean de aplicación.



La finalidad de la Fundación CIEN es el fomento de la investigación en todos los campos de la neurología básica, clínica y epidemiológica, aspirando a convertirse en el centro de referencia nacional e internacional sobre la investigación en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. El consorcio CIBERNED-Fundación CIEN es la única institución española reconocida dentro de los Centros de Excelencia en Neurodegeneración (CoEN), iniciativa complementaria al JPND para establecer un abordaje común a la investigación en enfermedades neurodegenerativas, promoviendo la investigación colaborativa entre reconocidos centros nacionales de excelencia en neurodegeneración con el fin de acelerar el progreso en la comprensión de los mecanismos de la enfermedad, así como la identificación de nuevos enfoques terapéuticos.

Entre los fines particulares se incluye fomentar que los avances científicos repercutan sobre el sistema sanitario y el bienestar de los pacientes. Para ello se ha articulado una oferta de servicios llevados a cabo por diversas Unidades de Consulta y Grupos de Investigación de la Fundación CIEN, que se ponen a disposición de usuarios externos al centro:

- Servicio de solicitud de muestras de tejido cerebral
- Servicio de adquisición de resonancia magnética
- Servicio de consulta diagnóstica

2.2 Gestión de los recursos económico-financieros

La Fundación CIEN se financia con cargo a subvenciones específicas concedidas por el Estado y demás entidades públicas territoriales o institucionales, así como por los ingresos que proceden de proyectos de investigación, de contratos de prestación de servicios y de actividades de mecenazgo.

Las cuentas anuales se elaboran a partir de los registros contables de la entidad, habiéndose aplicado las disposiciones legales vigentes en materia contable, con objeto de mostrar la imagen fiel del patrimonio, de la situación financiera y de los resultados de la Fundación CIEN. Revenues

Cuenta de resultados del ejercicio 2020

CUENTA DE RESULTADOS	Notes	2020	2019
A) Excedente del ejercicio			
1. Ingresos de la actividad propia		1.614.992,80	1.792.403,96
d) Subv. donaciones y legados imp. Al excte del ejercicio	10.1	1.614.992,80	1.792.403,96
2. Ventas y otros ingresos de la actividad mercantil	10.1	124.289,43	150.155,95
3. Gastos por ayudas y otros		-24.646,10	-45.242,70
a) Ayudas monetarias	10.2	-24.646,10	-45.242,70
4. Variación de existencias de productos terminados y en curso de fabricación		-1.181,19	-293,41
6. Aprovisionamientos	10.2	-109.352,67	-175.725,59
7. Otros ingresos de la actividad	10.2	871,86	1.298,46
8. Gastos de personal	10.2	-825.594,88	-835.432,52
9. Otros gastos de la actividad	10.2	-532.489,62	-592.332,23
10. Amortización del inmovilizado	5.1-5.2	-519.532,08	-524.958,84
11. Subvenciones, donaciones y legaos de capital traspasados al excedente del ejercicio	11	515.289,62	526.203,18
13. Otros resultados		1.547,71	-5.318,89
A.1) EXCEDENTE DE LA ACTIVIDAD (1+2+3+4+5+6+7+8+9+10+11+12)		244.194,88	290.757,37
16. Ingresos financieros		121,63	233,66
19. Diferencias de cambio		4311,94	0
A.2) EXCEDENTE DE LAS OPERACIONES FINANCIERAS (16+19)		4.433,57	233,66
A.3) EXCEDENTE ANTES DE IMPUESTOS(A.1+A.2)	3	248.628,45	290.991,03

A.4) Variación de patrimonio neto reconocida en el excedente del ejercicio (A.3+18)		248.628,45	290.991,03
B) Ingresos y gastos imputados directamente al patrimonio neto			
1. Subvenciones recibidas	11	102.530,23	50.000,00
2. Donaciones y legados recibidos	11	290.199,55	505.403,96
B.1) Variación de patrimonio neto por ingresos y gastos reconocidos directamente en el patrimonio neto (1+2+3+4)		392.729,78	555.403,96
C) Reclasificaciones al excedente del ejercicio			
1. Subvenciones recibidas	11	-23.360,27	-35.617,90
2. Donaciones y legados recibidos	11	-781.922,15	-1.007.989,24
C.1) Variación de patrimonio neto por reclasificaciones al excedente del ejercicio (1+2+3+4)		-805.282,42	-1.043.607,14
D) Variaciones de patrimonio neto por ingresos y gastos imputados directamente al patrimonio neto (B.1+C.1)		-412.552,64	-488.203,18
F) Ajustes por errores		-	-
G) Variaciones en la dotación fundacional		-	-
H) Otras variaciones		-	-
I) RESULTADO TOTAL, VARIACIÓN DEL PATRIMONIO NETO EN EL EJERCICIO (A.4+D+E+F+G+H)		-163.924,19	-197.212,15



Detalle partida ingresos

En 2020, la Fundación CIEN gestionó un presupuesto de ingresos superior a los 2.2 millones de euros. La principal fuente de ingresos proviene de la asignación no-minativa del Instituto de Salud Carlos, cuyo importe asciende a 1.325.000€ (re-presentando el 58% de los ingresos totales), destinados a la consecución de los fines y objetivos específicos que se resumen en la promoción de la investigación en ciencias de la salud, y desarrollar y ofrecer servicios científico-técnicos de la más alta calidad, dirigidos al Sistema Nacional de Salud y al conjunto de la sociedad

El detalle de los ingresos totales obtenidos en 2020 y 2019 ha sido el siguiente:

Descripción	2020	2019
Subvenciones, donaciones y legados imputados al excedente del ejercicio	1.614.992,80	1.792.403,96
Ventas y otros ingresos de la actividad mercantil	124.289,43	150.155,95
Otros ingresos	871,86	1.298,46
Subv. donaciones y legados de capital traspasadas al excedente del ejercicio	515.289,62	526.203,18
Ingresos financieros	121,63	233,66
Diferencias de cambio positivas	4.327,75	-
Rever. Deter. Cred. Op. Comerciales		64.31,14
Exceso de provisión	1.547,71	-
Total	2.261.440,80	2.476.726,35

Los ingresos de la entidad se componen principalmente de subvenciones, donaciones y legados de explotación y capital recibidas de administraciones públicas, así como de otras entidades, empresas y particulares.

Detalle subv., donaciones y legados imputados al excedente ejercicio	Importe
ASIGNACIÓN NOMINATIVA ISCIII 2020 GASTOS CORRIENTES OTRAS DONAC. TRANSF. AL EXCEDEN	1.325.000,00
PROYECTO VALLECAS 2-FUNDACIÓN REINA SOFÍA	30.250,00
AYUDA FRS-MAPFRE	200.000,00
PT17-0015-0015/ ISCII	15.793,25
PEJ-2017-TL-BMD	34.134,44
RTI2018-098762-A-C32	3.536,11
RTI2018-098762-A-C32	6.279,00

El Instituto de Salud Carlos III, en ejercicio de sus funciones de planificación, fomento y coordinación de la investigación e innovación biomédica y sanitaria, resuelve conceder a la Fundación CIEN una asignación nominativa para gastos corrientes del ejercicio 2020 de 1.325.000 euros.

Resolución 191/20 (I), con fecha 22 de abril de 2020, de la Dirección del Instituto de Salud Carlos III O.A., M.P., por la que se regulan las condiciones de concesión a la Fundación Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas de las asignaciones nominativas previstas en el Estado de Gastos del Presupuesto del Instituto de Salud Carlos III para el año 2020.

La Fundación Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas es una fundación del sector público estatal tutelada por el ISCIII, cuyos fines y objetivos específicos se resumen en la promoción de la investigación en el área neurológica y la creación y mantenimiento del referido centro. Para el cumplimiento y desarrollo de estos fines, el Estado de Gastos del Presupuesto prorrogado de 2019 para 2020 del ISCIII aprueba la concesión de la siguiente aportación nominativa:

La ayuda regulada en esta resolución constituye la aportación anual del ISCIII a la financiación global de la actividad de la Fundación.

- La cantidad de 637.500,00 euros con cargo a la aplicación

presupuestaria 28.107.465A.445. (Resolución 191/20 (I), de 22 de abril, asignación nominativa 50% 2020)

- La cantidad de 637.500,00 euros con cargo a la aplicación presupuestaria 28.107.465A.445. (Resolución 191/20 (II), de 15 de septiembre, asignación nominativa 50% restante 2020).

Con fecha 3 de noviembre de 2020, la Directora del Instituto de Salud Carlos III O.A., M.P., dictó la Resolución, por la que se regulan las condiciones de concesión a la Fundación Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas, de las asignaciones nominativas previstas en el estado de gastos del presupuesto del Instituto de Salud Carlos III

En el Proyecto de Ley de Presupuestos Generales del Estado para 2020, se contemplaron asignaciones a la Fundación CIEN en las aplicaciones presupuestarias 28.107.465A.445 "A la Fundación Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas. Operaciones corrientes", por 1.275.000 euros y 28.107.465A.745 "A la Fundación Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas. Operaciones de capital", por 50.000,00 euros. No obstante, en los presupuestos prorrogados para 2020 del ISCIII, figura una única asignación a la Fundación CIEN con destino a operaciones corrientes en la aplicación 28.107.465A.445 por un importe de 1.325.000,00 euros, por tanto, no se dispone de asignación

en la indicada Fundación destinadas a financiar operaciones de capital, contemplándose únicamente cantidades para operaciones de naturaleza corriente.

Es por ello que, con fecha 23 de junio de 2020 se aprobó una transferencia de crédito para operaciones corrientes, con baja en la aplicación presupuestaria 28.107.465A.445 por importe de 50.000,00 euros, con el fin de contribuir a la financiación necesaria para el cumplimiento de los fines fundacionales.

Por otro lado, el apartado séptimo del Acuerdo del Consejo de Ministros de 27 de diciembre de 2019, por el que se establecen los criterios de prórroga para 2020 de los Presupuestos Generales del Estado para el año 2019, establece que desde el 1 de enero de 2020

y hasta la aprobación de la Ley de Presupuestos Generales para el año 2020, los órganos de los departamentos ministeriales, de sus organismos autónomos y de las entidades gestoras y servicios comunes de la Seguridad Social competentes, así como del resto de entidades con presupuesto limitativo no podrán iniciar la tramitación de nuevos expedientes de gasto imputables a los capítulos 4, 6, 7 y 8 de los correspondientes presupuestos, con excepción de las transferencias de capítulo 4 destinadas a financiar pensiones, clases pasivas y desempleo, ni aprobar ni comprometer nuevos gastos de expedientes ya iniciados con cargo a los citados capítulos, cuando la suma del importe del gasto aprobado con cargo al ejercicio 2020 y del importe objeto de aprobación del nuevo expediente haya alcanzado el 50% del crédito inicial del presupe-



Mascarillas higiénicas en población general

Las personas asintomáticas o con síntomas leves pueden transmitir la COVID-19. Por ello, el uso de mascarillas higiénicas en la población general en algunas circunstancias podría colaborar en la disminución de la transmisión del virus.

Esto es así, sólo si se hace un uso correcto y asociado a las medidas de prevención y se cumplen las medidas para reducir la transmisión comunitaria:

- Si tienes síntomas, quédate en casa y aislate en tu habitación.
- Mantén 2 metros de distancia entre personas.
- Lávate las manos frecuentemente y meticulosamente.
- Evita tocarte ojos, nariz y boca.
- Cubre boca y nariz con el codo flexionado al toser o estornudar.
- Usa pañuelos desechables.

Una mascarilla higiénica es un producto no sanitario que cubre la boca, nariz y barbilla provisto de una sujeción a cabeza u orejas.

Se han publicado las especificaciones técnicas UNE para fabricar mascarillas higiénicas:

- Reutilizables (población adulta e infantil)
- No reutilizables (población adulta e infantil)

Su uso es OBLIGATORIO:

- En el transporte público.
- En la vía pública, en espacios al aire libre, en espacios cerrados de uso público o abiertos al público, siempre que no sea posible mantener la distancia de seguridad.

¿QUIÉN debe usarla?

La población general sana, a partir de 6 años, excepto:

- Dificultad respiratoria.
- Contraindicación.
- Actividades con las que sea incompatible.
- Causa de fuerza mayor o situación de necesidad.

Haz un uso correcto para no generar más riesgo:

- Lávate las manos antes de ponerla.
- Durante todo el tiempo la mascarilla debe cubrir la boca, nariz y barbilla. Es importante que se ajuste a tu cara.
- Evita tocar la mascarilla mientras la llevas puesta.
- Por cuestiones de comodidad e higiene, se recomienda no usar la mascarilla por un tiempo superior a 4 horas. En caso de que se humedezca o deteriore por el uso, se recomienda sustituirla por otra. No reutilices las mascarillas a no ser que se indique que son reutilizables.
- Para quitarte la mascarilla, hazlo por la parte de atrás, sin tocar la parte frontal, deséchala en un cubo cerrado y lávate las manos.
- Las mascarillas reutilizables se deben lavar conforme a las instrucciones del fabricante.

23 de mayo 2020
Consulta fuentes oficiales para informarte
www.mscb.gob.es
@sanidadgub

EL GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO
COMUNIDAD DE MADRID
GOBIERNO DE MADRID
SECRETARÍA DE SANIDAD

to prorrogado a que corresponda la operación a nivel de vinculación y se supere el 50% del importe inicial del capítulo del pre-supuesto prorrogado a que correspon-da la operación en cada departamento ministerial, organismo autónomo y entidad gestora y servicio común de la Seguridad Social y resto de entidades con presupuesto limitado.

Con fecha 25 de octubre de 2020 se ha autorizado, por el Ministerio de Hacienda, superar el límite anterior en la tramitación del expediente de gasto correspondiente a Aportación del ISCIII para contribuir a la consecución de los fines de la Fundación CIEN, con un importe de 50.000 euros con cargo a la aplicación 28.107.465A.745.

En su virtud, expedida dicha autorización a los efectos del apartado séptimo del Acuerdo del Consejo de Ministros de 27 de diciembre de 2019, se resuelve:

PRIMERO: Destinar a la Fundación la siguiente aportación nominativa pre-vista en el estado de gastos del presupuesto del ISCIII prorrogado para 2020:

- La cantidad de 50.000 euros con cargo a la aplicación presupuestaria 28.107.465A.745.

Estas aportaciones serán compatibles con subvenciones, ayudas, ingresos o recursos para la misma finalidad, procedentes de cualesquiera Adminis-

traciones o entes públicos o privados, nacionales, de la Unión Europea o de organismos internacionales.

La aportación de la Fundación Reina Sofía en 2020 se orienta a la financiación de 2 actividades principales: i) colaboración en la ejecución del Proyecto Vallecas 2, detección precoz de la enfermedad de Alzheimer. Factores de riesgo y prevención; ii) convocatoria de la ayuda Fundación Reina Sofía-Fundación Mapfre.

El 24 de abril de 2020 la Fundación Reina Sofía comunica que el Patronato de la entidad acuerda aportar, durante el ejercicio 2020, la cantidad de 300.000 euros, de acuerdo con lo dispuesto en la cláusula segunda del Acuerdo de Colaboración para la ejecución del proyecto Vallecas II, firmado con la Fundación CIEN el 14 de febrero de 2018. Posteriormente, en octubre 2020 se comunica que los Órganos de la Fundación Reina Sofía acuerdan destinar parte de la cantidad concedida, concretamente 200.000 euros, a la adquisición de una plataforma que permita la cuantificación de biomarcadores en plasma. Finalmente, y tras la preparación y publicación en la plataforma de contratación del sector público del expediente para la adjudicación del contrato, se acuerda que 100.000 euros estén destinados a la adquisición del citado equipo (importe del presupuesto base de licitación previsto en el expediente de contratación) y 200.000 euros se destinen a gastos corrientes del ejercicio.

El resto de importe correspondiente a la partida de subvenciones, donaciones y legados imputados al excedente del ejercicio se identifica con los proyectos financiados por el ISCIII (Plataforma de Biobancos-PT17), por la Comunidad de Madrid (Programa de Empleo Juvenil-PEJ2017)

y el proyecto RTI 2018.

La partida de ventas y otros ingresos de la actividad se corresponden con prestaciones de servicios de investigación, a partir de los contratos firmados con otros centros de investigación públicos y privados.

Ingresos derivados de la prestación de servicios en 2020-2019.

Concepto	2020	2019
Producción de energía	2.308,05	9.421,77
Ingresos obtenidos por la realización de resonancias magnéticas y colaboración en proyectos Investigación	121.981,38	140.734,18
TOTAL	124.289,43	150.155,95

En la partida de subvenciones, donaciones y legados de capital trasladadas al excedente del ejercicio (515.289,62€), se contabiliza una aportación de la Fundación Reina Sofía de 491.929,35€, correspondiente a los derechos de uso del edificio, equipamiento y mobiliario la Fundación CIEN. El importe restante hasta alcanzar el total de esta partida, se corresponde con las subvenciones oficiales de capital recibidas del ISCIII, la financiación de gastos de capital, 23.360,27€.

Detalle partida gastos.

Los gastos se emplean para el desarrollo de las actividades propias de la Fundación CIEN, que fundamentalmente corresponden a las actividades de investigación y gestión del funcionamiento de la propia Fundación, que

forma parte del Complejo del Proyecto Alzheimer de la Fundación Reina Sofía. La Fundación Reina Sofía y la Fundación CIEN formalizaron en enero de 2006, renovado en enero de 2016, un convenio por el que la primera, cede el uso de los locales y el equipamiento de los mismos, y la Fundación CIEN se compromete al mantenimiento de las dependencias y de los equipamientos, reponiendo, sustituyendo y reparando el que sea necesario. El uso de las dependencias y de las instalaciones se dedicará de forma prioritaria a la investigación en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, y de forma complementaria a otro tipo de investigación sobre enfermedades que formen parte del objeto de la Fundación CIEN.

Distribución de los gastos de la Fundación CIEN.

EJERCICIO	2020	2019
Ayudas monetarias y otros	24.646,10	45.242,70
Variación de existencias de mercaderías	1.181,19	293,41
Aprovisionamientos	109.352,67	175.725,59
Compra de mercaderías	39.306,66	108.071,46
Trabajos realizados por otras empresas	70.046,01	67.654,13
Gastos de personal	825.594,88	835.432,52
Sueldos salarios y asimilados	649.349,35	653.529,11
Seguridad social a cargo de la entidad	175.916,29	181.474,80
Otros gastos sociales	329,24	428,61
Otros gastos de la actividad	532.489,62	592.332,23
Arrendamientos y cánones	7.380,52	5.819,26
Reparaciones y conservación	300.902,95	280.518,43
Servicios de Profesionales independientes	90.729,29	50.575,01
Transportes ²	2.707,82	3.249,82
Primas de Seguros	18.720,94	22.355,77
Servicios bancarios y similares	126,89	125,42
Publicidad y propaganda	28.228,69	39.577,18
Suministros	46.660,84	54.885,84
Otros Servicios	36.651,04	131.468,02
Otros tributos	380,64	3.757,48
Dotaciones para amortización de inmovilizado	519.532,08	524.958,84
Amortización inmovilizado intangible	496.805,87	497.040,24
Amortización inmovilizado tangible	22.726,21	27.918,60
Deterioro y resultados por enajenación del inmovilizado	0	5.318,89
Diferencias de cambio negativas	15,81	0
TOTAL GASTOS	2.012.812,35	2.179.304,18

2.3. Proyectos y ayudas

La Fundación CIEN tiene como objetivo apoyar, promover y coordinar la investigación en enfermedades neurológicas. Para ello, centra sus esfuerzos

especialmente en las enfermedades neurodegenerativas y en la coordinación de destacados grupos de investigación españoles. Los proyectos de investigación gestionados por la entidad, buscan fomentar los trabajos

de investigación y estudio de estos campos, especialmente la enfermedad de Alzheimer y enfermedades relacionadas.

2.3.1 Proyectos de investigación

La Fundación CIEN nació con el objetivo de fomentar la creación de un centro en red que apoye, promocióne y coordine la investigación. Los objetivos de la Fundación CIEN se concretan en seis actividades fundamentales:

- Proyecto Vallecas
- Banco de Tejidos BT-CIEN
- Programa de Investigación del Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía
- Otros proyectos de investigación
- Prestaciones de servicios
- Formación

Proyecto Vallecas: Investigación orientada a la identificación de individuos con mayor riesgo de desarrollar demencia tipo Alzheimer (EA), basado en la conjunción de datos sociodemográficos, clínicos, neurológicos, neuropsicológicos, genéticos, bioquímicos y de neuroimagen, en el marco del proyecto denominado “Vallecas 2, detección precoz de la Enfermedad de Alzheimer. Factores de riesgo y protección”. La Fundación Reina Sofía, firmante del acuerdo de fecha 14.02.2018, se compromete a aportar durante cada uno de los 4 años de vigencia prevista del proyecto, las sucesivas cantidades que a tal efecto sean acordadas anualmente por su Patronato, correspondiendo a los 3 primeros años un importe de 300.000€

EJERCICIO	2018	2019	2020
Aportación Fundación Reina Sofía	300.000,00	300.000,00	300.000,00

El **Proyecto Vallecas** es uno de los principales proyectos de investigación realizado por la Fundación CIEN, tanto en lo que se refiere a recursos empleados, como por su repercusión social. Simultáneamente, en la Fundación CIEN se desarrollan otros proyectos de investigación sobre enfermedades neurodegenerativas, entre los que destacan: la **Plataforma de Biobancos BT-CIEN y el Programa de Investigación del Centro Alzheimer de la Fundación Reina Sofía.**

Banco de Tejidos CIEN (BT-CIEN):

A través del departamento de Neuropatología de la Fundación CIEN, se gestiona un biobanco de muestras neurológicas (Banco de Tejidos CIEN). Las aportaciones al BT-CIEN provienen, además de las obtenidas en el CAFRS (Programa de Donación Interno), de donantes procedentes de la Comunidad de Madrid y otras CC.AA. (Programa de Donación Externo). A su vez, el BT-CIEN, tras procesamiento, diagnóstico y clasificación, mantiene el material biológico en condiciones de archivo

a largo plazo y lo distribuye a investigadores e instituciones que lo requieren para proyectos de investigación, de acuerdo con los protocolos de solicitud y cesión de muestras del biobanco.

Programa de Investigación del Centro Alzheimer de la Fundación Reina Sofía: Evaluación sistemática, mediante protocolo adaptado y consensado, de los pacientes institucionalizados en el Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía (CAFRS) y asistentes al Centro de Día, previo consentimiento informado. Esta evaluación incluye:

- Evaluación neurológica
- Evaluación neuropsicológica
- Evaluación psiquiátrica
- Evaluación funcional
- Resonancia magnética
- Toma de muestras de sangre y análisis de factores de riesgo genético
- Extracción y estudio neuropatológico de los cerebros donados por pacientes fallecidos

Otros proyectos de investigación concedidos en concurrencia competitiva vigentes en 2020:

- **RTI2018-098762-A-C32.** Convocatoria con fecha de resolución 26 de agosto de 2019, de la Secretaría de Estado de Universidades, Investigación, Desarrollo e Innovación y de la Presidencia de la Agencia Estatal

de Investigación, por la que se aprueba la convocatoria de tramitación anticipada para el año 2018 del procedimiento de concesión de ayudas a Proyectos de I+D+i «Retos investigación» correspondientes al Programa Estatal de I+D+i Orientada a los Retos de la Sociedad, en el marco del Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación 2017-2020. Financiado por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades. Título del proyecto: **Antecedentes familiares de enfermedad de Alzheimer en personas mayores: influencia del deterioro cognitivo subjetivo.**

Investigador principal: Dr. Miguel Ángel Fernández.

Duración: 01/01/2019 – 16/07/2020.

El 24 de febrero de 2021, el Director de la Agencia Estatal de Investigación firma y comunica el acuerdo de inicio del procedimiento de finalización anticipada del proyecto de investigación I+D+i por la falta de vinculación del investigador principal 2 con el proyecto de investigación de referencia RTI2018-098762-A-C32, desde el 16 de julio de 2020

- **PT17/0015/0014:** Plataforma de Biobancos. Investigador principal: Dr. Alberto Rábano Gutiérrez. Proyecto financiado mediante Resolución del Director del Instituto de Salud Carlos III, de 4 de diciembre de 2017, por la que se conceden subvenciones

para Plataformas de apoyo a la investigación en ciencias y tecnologías de la salud de la convocatoria 2017 de la Acción Estratégica en Salud, con un presupuesto total de 135.300 euros, distribuido en 3 anualidades de 45.100€ cada una. El Instituto de Salud Carlos III autorizó una extensión de plazo de ejecución del proyecto hasta el 30 de junio de 2020.

- Acuerdo de colaboración suscrito con King's College London, University of Pennsylvania y University College London, para el desarrollo del proyecto **“Phases 2b-4 Field Validation of the MDS-NMS, the International Parkinson's and Movement Disorders Society Non Motor Scale for Parkinson's disease”** financiado por The International Parkinson and Movement Disorder Society. Presupuesto: 39.375€.
- Convenio específico de colaboración formalizado entre CIBER-CIBERNED para el desarrollo del proyecto **“Búsqueda de biomarcadores para la detección temprana de la enfermedad de Alzheimer en la cohorte del proyecto Vallecas”**, contando con la activa participación del departamento de Neuroimagen y el Banco de Tejidos de la Fundación CIEN.

Actuaciones financiadas en el marco

de la Ley 18/2014, de 15 de octubre, de aprobación de medidas urgentes para el crecimiento, la competitividad y la eficiencia y del Programa Operativo de Empleo Juvenil:

PEJ-2017-TL-BMD. Orden 4606/2017 de 14 de diciembre por la que se conceden ayudas para la realización de contratos para técnicos de laboratorio correspondientes a la convocatoria 2017. Concesión de una ayuda para la contratación laboral de un técnico de laboratorio en 2018. La Fundación CIEN, como beneficiaria de la ayuda, formalizó el correspondiente contrato el 08/03/2018, con una duración de dos años, hasta el 07/03/2020

2.3.2 Becas y ayudas

Durante 2020 la Fundación CIEN ha desarrollado las siguientes ayudas:

- **Ayuda Fundación Reina Sofía - Fundación Mapfre 2020.** Programa de investigación centrado en la identificación de redes cerebrales funcionales en individuos cognitivamente sanos que posteriormente desarrollan un deterioro cognitivo leve, así como individuos mayores de 80 años que muestran habilidades extraordinarias de memoria ("Superagers") identificados dentro del proyecto Vallecas. Duración de Seis meses, prorrogables a otros 6 meses adicionales (máximo, 12

meses). El ganador inició la ayuda el 1 de octubre de 2020 en el Hospital Universitario de Colonia, Alemania.

Laboratorios anfitriones:

» Departamento de Neuroimagen, Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía, Madrid, España.

» Departamento de Neurología, Hospital Universitario de Colonia, Alemania.

- **Ayuda Fundación Reina Sofía - Fundación Mapfre 2018-2019.**

Programa de investigación centrado en la identificación de individuos de alto riesgo de conversión inminente a deterioro cognitivo. Seis meses, prorrogables a otros 6 meses adicionales (máximo, 12 meses). La ganadora de esta beca realizó su última estancia en la Fundación CIEN hasta el 29 de febrero de 2020.

Laboratorios anfitriones:

» Departamento de Neuroimagen, Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía, Madrid, España.

» Centro Biomagnético, Grupo de Cartografía Estructural del Cerebro, Departamento de Neurología, Hospital Universitario de Jena, Alemania (el periodo de estancia es negociable, hasta un máximo de 6 meses).

2.4. Gestión de Recursos Humanos

Este año 2020 está siendo un año atípico por el impacto sufrido, tanto en el ámbito profesional como en el personal, derivado de la pandemia COVID-19. Esto nos ha hecho modificar nuestros hábitos de trabajo y todos hemos tenido que adaptarnos a una nueva normalidad, para la cual nadie estaba preparado.

Desde la Fundación CIEN, siguiendo siempre las directrices y recomendaciones de los Ministerios de Sanidad, el Ministerio de Política Territorial y Función Pública y del Instituto de Salud Carlos III, se han llevado a cabo una serie de acciones para intentar paliar el impacto de la pandemia en el desarrollo de la actividad.

Tras el inicio del estado de alarma el 14 de marzo de 2020, hubo que adaptar la organización al nuevo escenario y para ello se llevaron a cabo las siguientes medidas:

- Redacción de un plan de actuación y reincorporación frente al COVID-19.

Se elaboró un plan para que todos los trabajadores de la Fundación CIEN conociesen las medidas de higiene y prevención que se deberían cumplir, así como los procedimientos a seguir en caso de mostrar alguna sintomatología.

- Fomento del teletrabajo.

Siguiendo las recomendaciones de las autoridades competentes, se han modificado los hábitos para que el personal, que pueda desempeñar su labor en la modalidad de teletrabajo, pueda llevarla a cabo, pudiéndose combinar con la actividad presencial. De esta manera, se ha mantenido la actividad de la entidad, evitando posibles contagios en el centro de trabajo y desplazamientos.

Durante este periodo de teletrabajo, se ha realizado un seguimiento de la actividad desarrollada mediante la presentación de informes de actividad.

Se inscribió a los trabajadores en un curso prevención de riesgos laborales, para el correcto uso de las pantallas de visualización de datos, en situación de teletrabajo.

- Organización por turnos.

En los puestos en los que no es posible desarrollar el teletrabajo, o en los que se deba acudir parte de la jornada presencialmente al centro, se han reorganizado los turnos de trabajo para evitar la acumulación de personas. Esta medida facilita el distanciamiento interpersonal evitando posibles riesgos de contagio.

- Conciliación.

Se ha trabajado para facilitar la conciliación de los trabajadores, ya sea mediante el teletrabajo o mediante



la flexibilidad en los horarios.

- Nuevo sistema de fichajes.

En cumplimiento con la normativa Real Decreto-ley 8/2019, de 8 de marzo, se ha actualizado el sistema de fichajes. En junio se implementó una herramienta a través de la intranet, para que todos los trabajadores registren su jornada de una manera cómoda y eficaz, pudiendo realizarse tanto en la modalidad de teletrabajo como en la presencial.

- Formación en COVID-19
- Dado el gran desconocimiento sobre el virus al inicio de la pandemia, se inscribió a los trabajadores en formación online sobre los siguientes temarios:
- COVID-19 aspectos generales
- COVID-19 servicio de prevención
- COVID-19 indicaciones preventivas y sanitarias

2.4.1 Convocatorias de empleo

La publicación de las convocatorias de empleo previstas durante 2020 se ha visto muy afectada por la pandemia COVID-19.

La Fundación CIEN está ubicada dentro del Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía y comparte algunos espacios con la residencia. Los residentes son personas muy vulnerables al virus, por lo que desde el inicio de la pandemia se extremaron las precauciones para ayudar a evitar cualquier riesgo en el centro.

Una vez superada la peor parte de la pandemia, se publicaron los procesos de selección de personal previstos, produciéndose las incorporaciones durante los últimos 3 meses del año.

Cabe destacar, que en virtud de la tasa de reposición asignada a la entidad y al proceso de estabilización de puestos de trabajo, ambos recogidos en la Ley de Presupuestos Generales del Estado

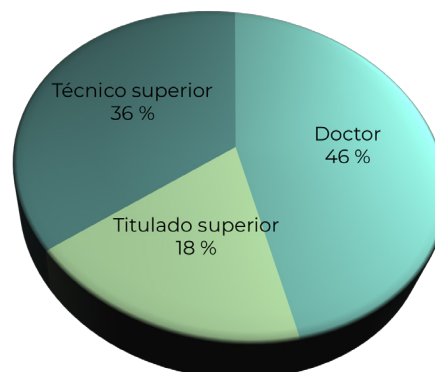
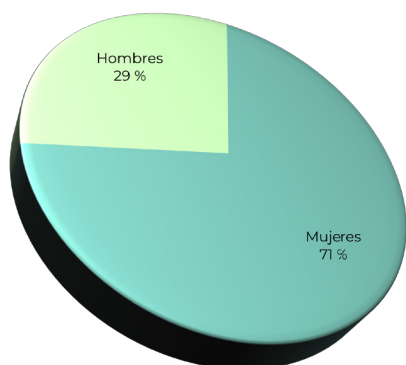
para 2018, se han podido convocar 11 puestos de trabajo indefinidos, algo muy positivo, ya que permite generar estabilidad en puestos estructurales en la Fundación CIEN, reduciendo la temporalidad de los contratos en la entidad de un 70% a un 10%.

2.4.2 Estructura de la Fundación CIEN

Los distintos departamentos en los que se ubican los recursos humanos que componen la Fundación CIEN y en los que han desarrollado su labor nuestros profesionales, son los siguientes:

- Departamento de Gestión y Administración
- Departamento de Neuroimagen
- Departamento de Neuropatología y Banco de Tejidos
- Departamento de Genética Molecular
- Departamento Clínico

En el siguiente cuadro se detalla la relación de personal investigador de la Fundación CIEN durante 2020 y su distribución por sexo:



2.4.3 Plan de Igualdad de oportunidades

En la Fundación CIEN se persigue que la gestión esté en consonancia con las necesidades y demandas de la sociedad, y por ello se ha asumido el compromiso para la elaboración del I Plan de igualdad de oportunidades entre mujeres y hombres, siguiendo las directrices que marca la legislación en la materia, tal y como se recoge en la Ley Orgánica 3/2007, para la igualdad efectiva de mujeres y hombres, así como a la normativa vigente indicada en las medidas urgentes para garantizar la igualdad de género del Real Decreto-Ley 6/2019, de 1 de marzo. Con la implantación de este Plan de Igualdad pretendemos seguir avanzando en el desarrollo de un marco favorable de relaciones laborales basado en la igualdad de oportunidades, la no discriminación y el respeto a la diversidad, promoviendo un entorno seguro y sa-

ludable; así como una mejora de nuestro sistema de gestión contribuyendo al avance hacia una sociedad en la que la igualdad sea real y efectiva.

2.4.4 Evaluación psicosocial

La evaluación de los factores psicosociales es una herramienta cuyo principal objetivo es aportar información que permita el diagnóstico psicosocial de una entidad o de áreas parciales de la misma, a fin de poder establecer actuaciones de mejora adecuadas a los riesgos detectados y al entorno en el que éstas deban ser llevadas a cabo. En ella se miden factores como el tiempo de trabajo, autonomía, carga de trabajo, demandas psicológicas, variedad/contenido, participación/supervisión, interés por el trabajador, desempeño de rol y relaciones y apoyo social.



CURSOS Y ACCIONES FORMATIVAS REALIZADAS POR NUESTRO PERSONAL

ACTIVIDAD FORMATIVA	CENTRO/ENTIDAD
CNS EXCELTIS DAY, Sesiones Plenarias	EXCELTIS
CNS EXCELTIS DAY, Neurología, Sesiones Paralelas	EXCELTIS
JORNADAS SOBRE ASPECTOS JURÍDICOS Y DE GESTIÓN DE FUNDACIONES DEL SECTOR PÚBLICO	FUNDACION ICO/ AEF
CONY 2019: the 14th World Congress on Controversies in Neurology	World Congress on Controversies in Neurology
TEAMS	TEAMS
Curso intensivo Inglés A2 – Nivel oficial marco co-mún europeo	FOESCO
Técnico Profesional en Contabilidad	SOTOM FORMACIÓN
Alzheimer's Association International Conference Congreso Imagen Médica y Radio-terapia. "Una mirada Diferente"	CONFERENCIA
National Brain Councils, history and mission	CONGRESO
TEAMS	REUNIÓN CIENTÍFICA

- Plan de Formación

La formación continua y la actualización de conocimientos y capacidades profesionales se ha configurado como un sistema de formación que trata de acompañar a los trabajadores en su capacidad de desarrollo personal y promoción profesional. Constituye un apoyo fundamental a la capacidad competitiva e innovadora de las organizaciones a partir de unos recursos humanos de calidad.

El principal objetivo de la Fundación

CIENT en el ámbito formativo, es facilitar los medios adecuados para el desarrollo de las competencias profesionales, con el fin de gestionar eficazmente los retos que cada puesto de trabajo conlleva. La formación es parte integrante de nuestra cultura como organización y somos conscientes de la necesidad de mejorar permanentemente los conocimientos y aptitudes de nuestros profesionales.

En 2020, la Fundación CIEN ha ofertado o participado en las siguientes actividades formativas:



PRÁCTICAS DE FIN DE GRADO, TRABAJOS FIN DE MÁSTER

- Tutorización de alumnos en el área de Clínica:
1 alumno de prácticas curriculares de la URJC.
- Tutorización de alumnos en el área de Neuropatología:
1 alumnos de prácticas extracurriculares de la universidad Autónoma de Madrid
1 MIR proveniente del Hospital Universitario Virgen de las Nieves.
1 MIR proveniente del HU 12 Octubre.
1 MIR proveniente de la Gerencia de Atención Integrada de Albacete.

BECAS

- Beca Fundación Reina Sofía-Mapfre 2020.
- Beca Fundación Reina Sofía-Mapfre 2018-2019.
- Prevención de Riesgos Laborales

Para garantizar la protección de la seguridad y salud laboral, Fundación CIEN ha realizado, en coordinación con el Servicio de Prevención, diversas actividades preventivas durante el año 2020, entre las que destacan:

- Simulacro de emergencias y evacuación.
- Formación sobre actuación en caso

de emergencia en línea.

- Realización de la formación específica en prevención con el Servicio de Prevención Ajeno para los nuevos trabajadores en plantilla.
- Información al personal de nueva incorporación a la Fundación CIEN.
- Estudio de la posibilidad de realizar mediciones de contaminantes químicos en la sala de tallado y en el laboratorio. Debido a la situación extraordinaria de pandemia mundial, se han aplazado las mediciones.
- Comienzo de la evaluación de riesgos de factores psicosociales.

Se ha llevado a cabo la vigilancia de la salud individual ofreciéndola a toda la plantilla. Las revisiones médicas efectuadas han sido sometidas a pro-

tolos específicos en función de los riesgos a los que están expuestos los trabajadores. Se han realizado pruebas serológicas a todo el personal para la detección del IgG y IgM.

A raíz del estado de alarma debido a la pandemia de SARS-CoV-2, se han implantado diferentes actuaciones:

- Formación en línea a todo el personal sobre los siguientes temarios:
 - COVID19 aspectos generales
 - COVID19 servicio de prevención
 - COVID19 indicaciones preventivas y sanitarias
- Prevención de riesgos en el trabajo con PVD en situación de teletrabajo.



- Información a toda la plantilla sobre el riesgo de exposición a COVID19, y sus medias preventivas.
- Envío del cuestionario para el desarrollo del teletrabajo en el domicilio en situaciones temporales y extraordinarias.
- Elaboración del plan de reincorporación e información a todo el personal.
- Coordinación de actividades empresariales sobre las medias preventivas implantadas con todas las empresas externas que acceden a las instalaciones de la Fundación CIEN.
- Estudio y búsqueda de equipos de protección individuales.
- Estudio por parte de Vigilancia de la Salud de los trabajadores especialmente sensibles según el protocolo de prevención publicado por el Ministerio del Trabajo.
- Elaboración de la evaluación complementaria de riesgos laborales para el personal que temporalmente realiza teletrabajo.
- En cuanto a vigilancia de la salud, durante la anualidad contratada con el Servicio de Prevención Ajeno en el periodo comprendido entre enero de 2020 y enero de 2021, se ha realizado un total de 27 reconocimientos médicos. Los exámenes de salud han incluido una historia laboral con descripción

detallada del puesto de trabajo, el tiempo de permanencia en el mismo, los riesgos detectados en el análisis de las condiciones de trabajo y las medidas de prevención adoptadas, datos de anamnesis, exploración clínica, control biológico y estudios complementarios, dirigidos y elegidos en función de los riesgos inherentes al trabajo desempeñado.

- Finalmente, se han cumplido los objetivos de mejorar las condiciones de seguridad y salud de los trabajadores y reducir los índices de siniestralidad tomados como referencia por la Mutua de Accidentes de Trabajo y Enfermedad Profesional, manteniendo dichos índices a cero.

2.5. Política de Calidad

Durante 2020 se ha realizado la auditoría de seguimiento del Sistema de Gestión de Calidad, en dicha auditoría y como en años anteriores se puso de manifiesto la idoneidad del Sistema implantado en Fundación CIEN, y su compromiso con la mejora continua. En este periodo se ha trabajado en diversos aspectos para lograr los objetivos del sistema de gestión, firma de convenios de colaboración con otras, mejora de los equipos de laboratorio y de las bases de datos de registros del Banco de Tejidos.

Además, este año se han realizado los ajustes necesarios del Sistema de Gestión de Calidad, para su adaptación a la situación de pandemia y minimizar en todo lo posible los potenciales efectos del confinamiento y las restricciones de movilidad. Las mejoras realizadas en el sistema de comunicaciones han permitido realizar las reuniones y auditorías en remoto de modo que se ha continuado con las actividades de mantenimiento del Sistema.

Como todos los años, en el Informe de Revisión por Dirección del año 2020 se realiza un resumen de todos los aspectos relacionados con el Sistema de Gestión, en dicho informe se analiza la información relacionada con:

- Los cambios producidos en el entorno tanto interno como externo.
- Se analizan los riesgos y oportunidades relacionados con la

actividad de la Fundación CIEN.

- Se revisan los objetivos, los indicadores de calidad y la información sobre la satisfacción de los clientes.
- Se revisan los resultados de las auditorías interna y externa.
- Se analizan las posibles no conformidades y las oportunidades de mejora.
- Se reflexiona sobre los puntos fuertes y las áreas de mejora.

2.6. Ley de Protección de Datos y Garantía de Derechos Digitales (LOPDGDD)

En cumplimiento con el RGPD 2016/679, la Fundación Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas (en adelante, la Fundación CIEN) con NIF G83671826 y domicilio en Calle de Valderrebollo, 5, 28031 Madrid, trata



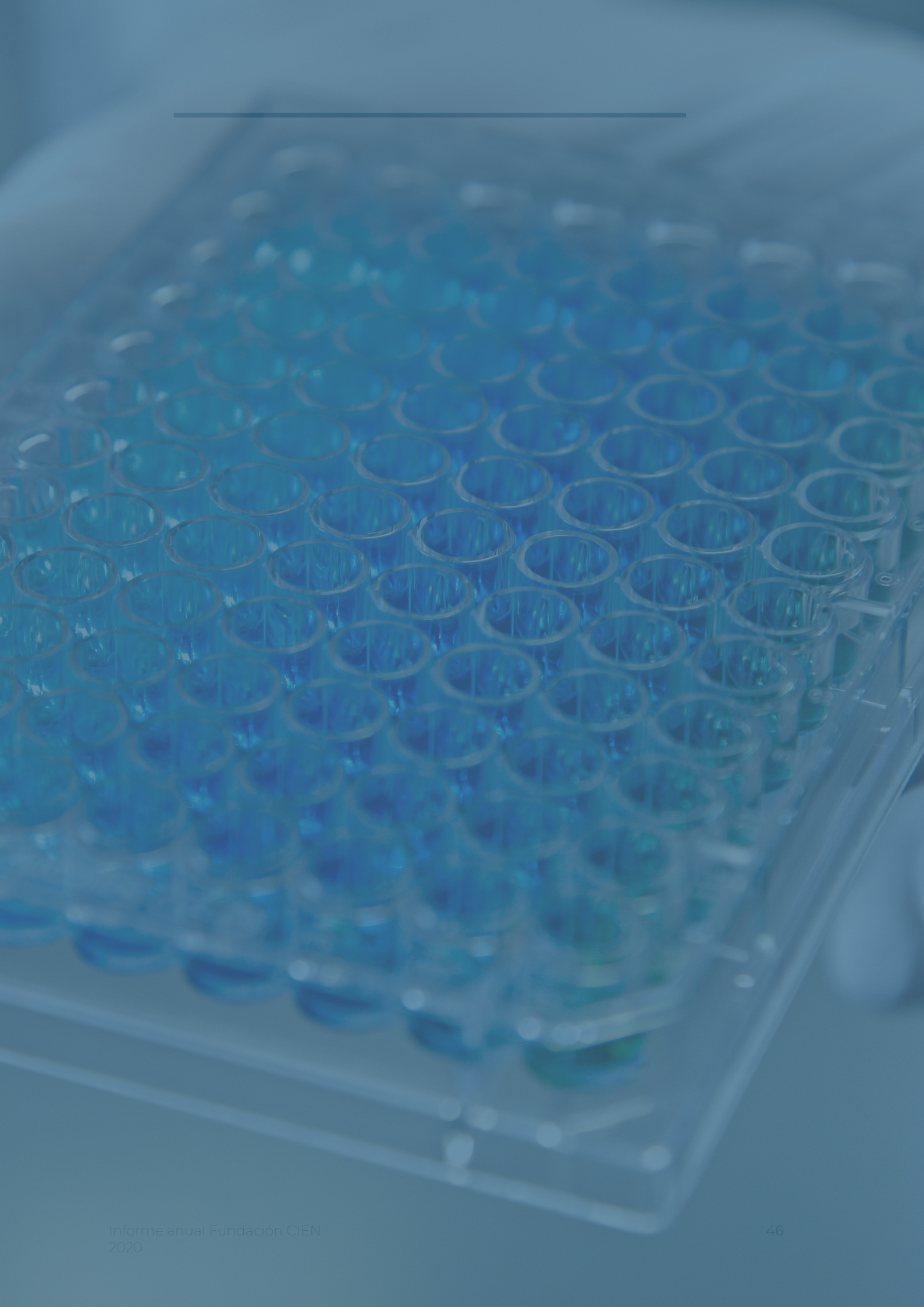
los datos personales con la finalidad de cumplir todas las competencias que se encuentran establecidas en el artículo 5 de los Estatutos de la Fundación, siendo base que legitima dichos tratamientos el cumplimiento de una obligación legal.

Dichos datos únicamente serán comunicados a terceros prestadores de servicios estrictamente necesarios, y no serán cedidos a terceros, salvo obligación legal. La Fundación CIEN conservará los datos personales durante el plazo legal en el que pudiera serle exigible algún tipo de responsabilidad. Los datos utilizados son los estrictamente necesarios para la correcta consecución de la finalidad antes informada, de modo que, en caso de no facilitar dichos datos, la Fundación CIEN no podrá cumplir tales fines.

En cualquier caso, el Interesado podrá ejercer sus derechos de acceso, rectificación, supresión, oposición y limitación mediante petición escrita remitida a lopd@fundacioncien.es. El Interesado podrá ponerse en contacto con el Delegado de Protección de Datos (DPO) de la Fundación CIEN en la dirección de correo electrónico lopd@fundacioncien.es.

La Fundación CIEN se compromete al cumplimiento de su obligación de velar por la confidencialidad de los datos de carácter personal y de su deber de guardarlos y a adoptar las medidas que se estimen necesarias para evitar

su alteración, pérdida, tratamiento o acceso no autorizado, habida cuenta en todo momento del estado de las tecnologías, garantizando en todo momento el cumplimiento del RGPD



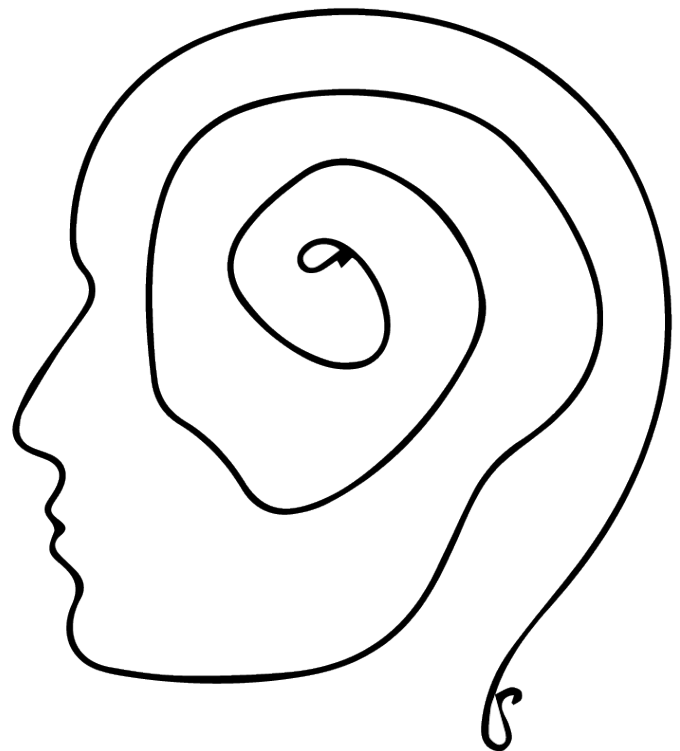
03.

Actividad
científica

3.1. Visión general

El 18 de enero de 2006, la Fundación CIEN firmó un convenio con la Fundación Reina Sofía, en virtud del cual la Fundación CIEN asumió la gestión de la investigación de la cohorte del Proyecto Alzheimer, promovida por la Fundación Reina Sofía y enmarcada en el Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía (CAFRS), ubicado en el Ensanche de Vallecas (Madrid). Uno de los aspectos más destacados del Complejo Alzheimer, formado por el CAFRS y la Fundación CIEN, es que en él conviven un Centro Asistencial (formado por una Residencia y un Centro de Día) para enfermos de Alzheimer y enfermedades relacionadas, un Centro Docente, y un Centro de investigación. La Fundación CIEN, inició su actividad en el CAFRS en el mes de abril de 2007, mientras que la actividad asistencial se inició a pleno rendimiento en la segunda mitad de ese año.

En la actualidad, la Fundación CIEN está formada por cuatro departamentos de investigación con un enfoque multidisciplinar y objetivos concretos, entre los que destacan: el seguimiento y la evaluación periódica de los pacientes del Centro Alzheimer, el desarrollo de proyectos de investigación clínica, epidemiológica, neuroimagen y genética molecular, en el ámbito de las enfermedades neurodegenerativas, con especial énfasis en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias relacionadas.



A través de esta serie de estudios, se alcanzan nuevos conocimientos que pueden tener diferentes aplicaciones sobre la identificación de nuevos mecanismos patogénicos de la enfermedad, desarrollo de métodos diagnósticos y desarrollo de mejores tratamientos.

Estos avances, sin embargo, lejos de prometer una solución simple al problema de las demencias neurodegenerativas, anticipan un panorama de creciente complejidad, en el que las terapias eficaces se alcanzarán a través de pequeñas metas y sólo mediante el trabajo complementario y sinérgico de muchos grupos de investigadores. Esta complejidad es la principal carac-

terística de las enfermedades neurodegenerativas, puesto que afectan a la persona desde una triple perspectiva: el aspecto biológico, el ámbito clínico y el personal. Por lo tanto, se hace necesario tener en cuenta los aspectos psicológicos y sociales que conllevan una demencia y ser conscientes además de que cada día cobran más protagonismo las cuestiones éticas y legales, como el derecho a la información y a la participación en las decisiones médicas.

3.2. Estructura departamental

La actividad científica de la Fundación CIEN se estructura alrededor de cuatro

departamentos de investigación con funciones complementarias:

- Departamento Clínico
- Departamento de Neuroimagen
- Departamento de Neuropatología
- Departamento de Bioquímica y Genética Molecular

La Fundación CIEN cuenta con un grupo de investigadores en el **departamento Clínico**: neurólogos y neuropsicólogos, que están en contacto diario con los pacientes que acuden al Centro Alzheimer de la Fundación Reina Sofía (CAFRS) y



con las personas encargadas de su cuidado y asistencia en el Centro, así como con la cohorte de voluntarios del Proyecto Vallecas (ver sección 4) y con los participantes en otros proyectos en curso, desempeñando una labor de mediación entre los profesionales básicos y los familiares y cuidadores de los pacientes. Esta labor es fundamental para que tanto pacientes, como familiares y cuidadores, conozcan la finalidad investigadora de la Fundación CIEN, autoricen y colaboren con las líneas de investigación. Una de las actividades investigadoras de estos departamentos, consiste en

la realización de un diagnóstico clínico, sindrómico y etiológico de los pacientes que se encuentran en el CAFRS, ya sea en régimen de internamiento (Unidades de Vida) o de asistencia diurna (Centro de Día). Además, se obtiene un conjunto de datos clínicos de gran utilidad para las investigaciones del resto de áreas científicas de la Fundación CIEN.

Además del departamento clínico, la Fundación CIEN cuenta en su proyecto original con una perspectiva traslacional, constituida por los departamentos de **Bioquímica y Genética Molecular, Neuropatología y Neuroimagen**. Estas tres disciplinas



aglutinan las áreas más prometedoras en la investigación sobre los procesos biológicos que intervienen en las demencias.

La Fundación CIEN se caracteriza por su marcado **enfoque multidisciplinar**, por lo que las dos vertientes, clínica y básica están en **continuo contacto**, a través de estos cuatro departamentos, elaborando y contrastando hipótesis, y llevando a cabo conjuntamente diversos proyectos de investigación. Por otro lado, es a partir del desarrollo de estas dos perspectivas, como se han gestado conceptos como el de investigación traslacional en Medicina. La actividad científica de la Fundación

CIEN, se gesta a partir de esta idea: trasladar al ámbito clínico los avances obtenidos con la investigación básica.





3.2.1. Departamento Clínico

Los pacientes con demencia precisan una atención específica, compuesta por un diagnóstico preciso y temprano, una valoración de las áreas cognitivas dañadas y de la gravedad de dichos daños, así como por la aplicación y vigilancia del tratamiento. Es imprescindible que se impliquen diversas disciplinas médicas, debido a la necesidad de seguir la evolución, el tratamiento concreto, la observación de las complicaciones, la aplicación de medidas para contrarrestarlas y la correspondiente práctica de los recursos socio-sanitarios.

El departamento Clínico se creó con una vocación traslacional para indagar en el conocimiento clínico-evolutivo de las demencias. Se establece como mediación de las ciencias básicas y los campos de las ciencias clínicas y sociales relacionadas con la salud, para fomentar el conocimiento en torno a las demencias neurodegenerativas y su aplicación. Un equipo de especialistas en Neurología y Neuropsicología conforman el departamento, que está relacionado con los geriatras, terapeutas ocupacionales, fisioterapeutas y trabajadores sociales de la Residencia del Centro. Los exámenes y las



Miembros del departamento Clínico

pruebas que se llevan a cabo en este departamento constituyen la base de datos clínicos, psicológicos y sociales que, además de su interés intrínseco para investigación, dan valor a las muestras biológicas y de neuroimagen que se obtienen de forma sistemática en el centro.

En el departamento Clínico se establece como prioridad el avance en el conocimiento de las enfermedades neurodegenerativas, especialmente, de la enfermedad de Alzheimer. La finalidad principal del departamento es progresar en el estudio de las enfermedades degenerativas causantes de demencia para, en último término obtener un mejor tratamiento para quienes, directa o indirectamente, sufren estas patologías.

Cada seis meses los profesionales del departamento Clínico y de la Residencia del Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía, realizan revisiones basadas en un riguroso protocolo que posibilita un seguimiento continuo y continuado de cada enfermo, mediante comprobaciones de su calidad de vida, su estado neurológico y de su comportamiento mental, afectivo y funcional. El objetivo de este proceso es establecer y recoger variables que permitan una posterior correlación y análisis respecto de otras variables analíticas, genéticas, histopatológicas y de neuroimagen.

Por último, los profesionales del departamento Clínico desempeñan un papel de mediación entre los profesionales básicos, los familiares y los cuidadores de los pacientes. Este papel es esencial para que pacientes, familiares y cuidadores conozcan la finalidad investigadora de la Fundación CIEN, autoricen y colaboren con las líneas de investigación tanto de cara al interior como al exterior.

El departamento Clínico desarrolla las siguientes actividades:

- Evaluación médica general, neurológica, neuropsicológica y diagnóstico clínico y cognitivo de los participantes del Proyecto Vallecas.
- Detección y manejo de eventuales problemas clínicos en los voluntarios del Proyecto Vallecas.
- Elaboración de informes clínicos.
- Evaluación y diagnóstico de los pacientes que acuden al Centro.
- Seguimiento neurológico de los pacientes ingresados en la residencia.
- Gestión y manejo de bases de datos.
- Análisis estadístico y elaboración de informes científicos.
- Docencia y tutorización de las prácticas formativas externas de alumnos de último curso del grado de Psicología de la Universidad

Autónoma, de la Universidad Rey Juan Carlos y de la Universidad Complutense de Madrid, así como de doctorandos que colaboran en algunas investigaciones.

- Difusión en foros científicos del trabajo de investigación desarrollado por el departamento.
- Desarrollo de proyectos de investigación sobre enfermedades neurodegenerativas, especialmente centrados en la enfermedad de Alzheimer
- Divulgación a la sociedad de los avances de la investigación.

Líneas principales de investigación

Las actividades de los profesionales del departamento Clínico se centran en las siguientes líneas de investigación:

Proyecto Vallecas de detección precoz de la enfermedad de Alzheimer. Factores de riesgo y prevención

(estudio al que, por su envergadura, se dedica un bloque completo en esta memoria, véase el bloque 4). En este proyecto se lleva a cabo una evaluación clínica y otra neurológica sistemática anual de los más de mil voluntarios integrantes de la cohorte inicial del estudio. Esta información, junto con los datos de la evaluación neuropsicológica, permite establecer el diagnóstico evolutivo de cada sujeto y se almacena en una voluminosa base de datos para

el desarrollo de diversos proyectos de investigación.

Programa de Investigación del Centro Alzheimer de la Fundación Reina Sofía (CAFRS): consistente en la evaluación clínica sistemática, cada seis meses, de los pacientes que se encuentran en el CAFRS, tanto en régimen de internamiento (unidades de vida) como de asistencia diurna (Centro de Día). Esta evaluación, realizada junto con los demás profesionales del Centro y con las personas encargadas de las tareas asistenciales, conduce al diagnóstico sindrómico y etiológico y a la recogida protocolizada de datos neurológicos, psiquiátricos, neuropsicológicos, demográficos, analíticos, terapéuticos y de neuroimagen. Esta recogida sistemática de información, desde que el paciente entra a formar parte del estudio, hasta que es trasladado a otro Centro de Día o fallece,

permiten la creación de una gran base de datos clínicos que pueden ser explotados por sí mismos o en relación con los datos de neuroimagen y/o anatomía patológica.

La pandemia de COVID-19 obligó al cierre de la residencia del CAFRS y ha impedido la evaluación rutinaria de estos pacientes durante el año 2020. Con anterioridad al confinamiento de este año atípico, se registraron 4 nuevos ingresos en el Centro de Día y en la Residencia, de los cuales, todos ellos firmaron el consentimiento informado para participar en las evaluaciones periódicas multidisciplinares. Junto a las 5 evaluaciones basales, se realizaron en total 399 evaluaciones clínicas (periodicidad semestral), 10 estudios de RM cerebral (periodicidad anual) y 27 analíticas.

Evaluaciones periódicas multidisciplinares en 2020

Ingresos en Centro de Día y Residencia	4
Consentimientos informados	4
Evaluaciones basales	5
Evaluaciones clínicas	399
Estudios de Resonancia Magnética cerebral	10
Analíticas	27

Otras líneas de investigación en curso

El departamento Clínico, con recursos propios u ocasionalmente en colaboración con otros grupos del CAFRS o externos, está desarrollando varios proyectos de investigación. En la mayoría de ellos la información principal procede de las bases de datos de la Cohorte del Proyecto Vallecas o del Programa de Investigación del Centro Alzheimer de la Fundación Reina Sofía. En otros casos, se trabaja sobre información proporcionada por diversos colaboradores:

Estudio clínico-patológico de pacientes de enfermedad de Alzheimer precoz.

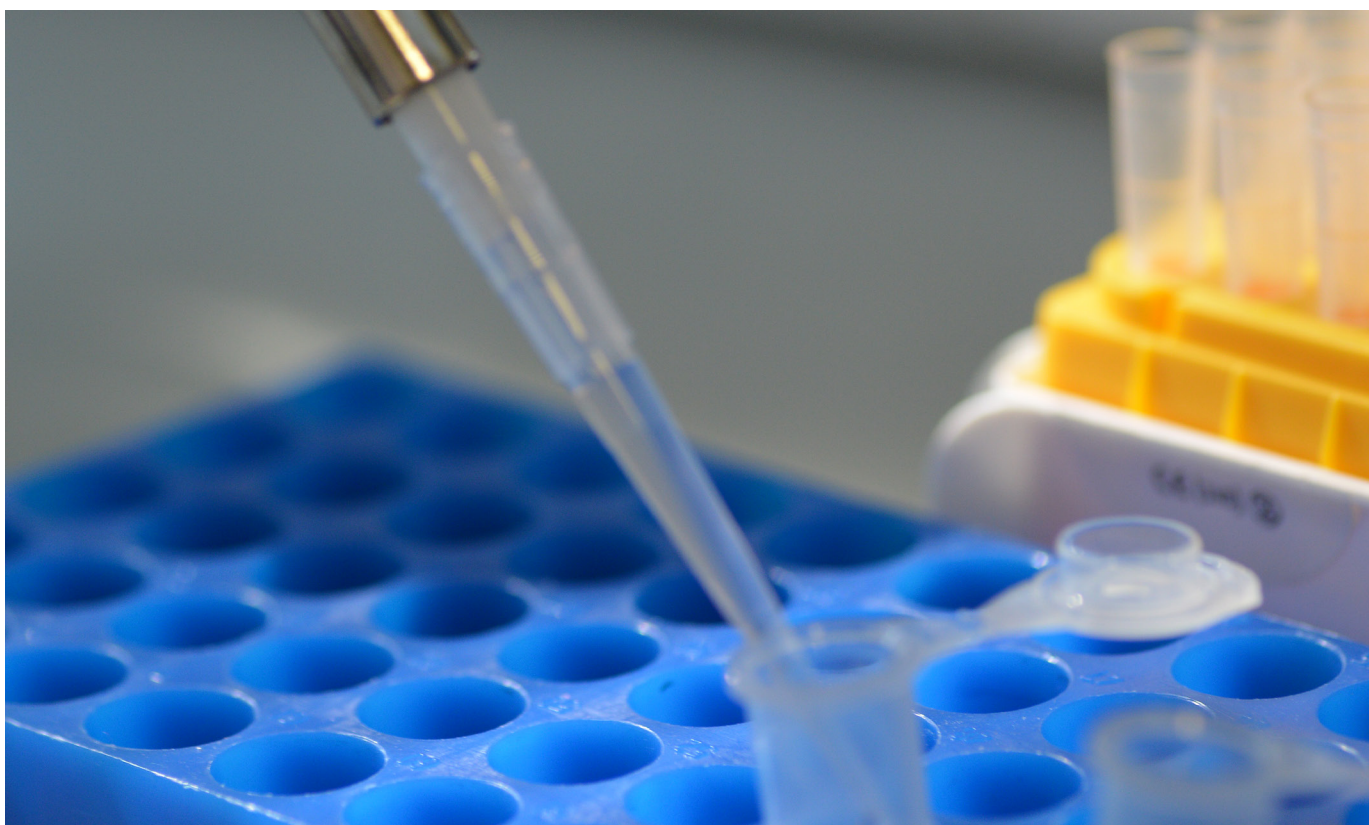
La enfermedad de Alzheimer es un proceso degenerativo de muy larga evolución, con una fase preclínica asintomática, que puede durar más de una década, y con manifestaciones clínicas que pueden iniciarse desde la quinta o sexta década de la vida, aunque generalmente aparecen después de los 70 años. Se sabe que las formas familiares de la enfermedad de Alzheimer suelen iniciar sus manifestaciones clínicas a edades bastante tempranas y también es conocido que la enfermedad es menos agresiva cuanto más tardía es su aparición. El estudio clínico de los casos de enfermedad de Alzheimer esporádica con inicio precoz puede servir para identificar los factores que determinan su mayor o menor agresividad, y el estudio patológico para explorar su fisiopatología.

Utilidad del deterioro cognitivo subjetivo como marcador precoz.

Se trata de una de las líneas de investigación más consolidadas del departamento. El Deterioro Cognitivo Subjetivo (DCS) aparece en fases preclínicas de la enfermedad de Alzheimer; incluso, con frecuencia una persona puede experimentar este tipo de DCS a pesar de que su rendimiento cognitivo en un examen neuropsicológico formal se encuentre dentro de la normalidad. Por este motivo, en los últimos años se ha renovado el interés científico por el estudio de las quejas cognitivas subjetivas como posible marcador de un posterior deterioro cognitivo objetivo.

Los neuropsicólogos del departamento Clínico han llevado a cabo diferentes estudios para analizar el papel que tiene el DCS como predictor de deterioro cognitivo en una muestra de personas mayores procedentes de la población general. En concreto, el interés se centra en estudiar qué aspectos concretos y qué tipo de quejas cognitivas son las que muestran una mayor relación con el desarrollo de deterioro cognitivo. En general, se pueden señalar las siguientes conclusiones a partir de todos los trabajos de investigación llevados a cabo:

- La tasa de DCS en la cohorte del Proyecto Vallecas (~70%) es ligeramente superior a la obtenida en otros estudios de investigación;



esto puede explicarse por el hecho de que nuestra cohorte tiene una media de edad superior.

- Nuestros resultados son congruentes con la evidencia acumulada: el DCS se asocia con mayor fuerza con variables subjetivas (i.e. depresión, ansiedad, calidad de vida, etc.) que con rendimiento cognitivo objetivo en los test neuropsicológicos.
- No todas las quejas cognitivas tienen el mismo peso específico para diferenciar entre personas cognitivamente sanas y pacientes con Deterioro Cognitivo Leve (DCL); concretamente las quejas

relacionadas con olvido de hechos recientes, con cosas que debemos recordar en el futuro o con la capacidad para manejarnos eficazmente en el día a día permiten diferenciar entre ambos grupos.

- Utilizando los criterios del grupo internacional de DCS es posible clasificar a los individuos en estadios preclínicos de la EA en tres grupos: No DCS, DCS y DCS-Plus; este último grupo se considera el de mayor riesgo de conversión en función de una serie de parámetros basados en la evidencia. Nuestros resultados avalan el interés clínico de la clasificación propuesta

por el grupo internacional: DCS-Plus tiene 4 veces mayor riesgo de desarrollar DCL en solo un año en comparación con No DCS. Pese a que no se aprecian diferencias significativas entre No DCS y DCS, sí existe una tasa de conversión mayor en DCS; tal vez el seguimiento a un año no sea suficiente para que se evidencien mayores diferencias.

- Se ha descrito y publicado una propuesta de protocolo exhaustivo para recoger información relacionada con el DCS; también se ha proporcionado una definición operativa para clasificar a los individuos en los tres grupos anteriores, a saber, No DCS, DCS y DCS-Plus.
- Se ha publicado una reflexión relacionada con la necesidad de demostrar que la clasificación del DCS es estable a lo largo del tiempo; este es un prerrequisito para poder considerar al DCS como una variable de interés en el campo de la detección precoz del DCL.
- Nuestros resultados han demostrado que cuando se utiliza un protocolo de evaluación de forma sistemática y se emplean criterios operativos rigurosos, la clasificación del DCS es lo suficientemente estable.
- Tras analizar la dinámica temporal de los grupos de DCS durante

3 años se observa la siguiente transición secuencial que encaja perfectamente con la hipótesis de los diferentes estadios de la EA: No DCS → DCS → DCS-Plus → DCL. El riesgo a desarrollar DCL por tanto se incrementa progresivamente en los grupos DCS y DCS-Plus respectivamente.

- En el futuro, buscamos combinar los datos cognitivos disponibles con los de RMf; el objetivo es determinar si existen diferencias significativas entre sujetos controles e individuos con DCS-Plus con respecto al patrón de conectividad cerebral (se esperaría una mayor hiperconectividad asociada al DCS-Plus tal y como la literatura ya ha evidenciado en fases posteriores de deterioro cognitivo leve).

Utilidad de diversos parámetros cognitivos como marcadores precoces. Numerosas investigaciones han puesto de manifiesto que existen determinadas variables cognitivas que permiten la identificación de sujetos en mayor riesgo de desarrollar una enfermedad de Alzheimer años antes de que se produzca su diagnóstico. Con esta idea, dentro del Proyecto Vallecas se investiga si determinados parámetros del protocolo neuropsicológico son útiles para identificar individuos en riesgo de deterioro cognitivo. Dichos parámetros se analizan de forma evolutiva junto con el resto de información

clínica y genética de cada voluntario en aras de obtener un algoritmo de clasificación que pueda ser generalizado a la práctica clínica diaria.

Además, el departamento Clínico está interesado en el desarrollo de nuevas herramientas de evaluación que permitan examinar el papel de otros marcadores cognitivos no estudiados en las exploraciones neuropsicológicas estándar. Se espera que la identificación de dichos marcadores aumente la sensibilidad y especificidad a la hora de detectar individuos en riesgo de demencia. Entre los resultados más importantes obtenidos a lo largo de estos años en esta línea de investigación se pueden señalar los siguientes:

- Los test cognitivos, y en particular el test de memoria episódica verbal Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT), son las herramientas más sensibles para identificar sujetos en riesgo de conversión a DCL. Su capacidad discriminante se sitúa por encima de otras variables de interés como el genotipado de APOE.
- La capacidad predictiva del FCSRT se ha demostrado elevada incluso en un seguimiento a 4 años. Especialmente útil resulta el parámetro de recuerdo libre inmediato, en el que una puntuación de un individuo por debajo de 18 se considera de riesgo para la conversión en los siguientes

4 años.

- La velocidad de procesamiento (i.e. agilidad mental) es otro parámetro cognitivo que se ha revelado como un marcador precoz de interés para el DCL; aún debemos llevar a cabo más análisis en este sentido.
- Se ha examinado el análisis del posible efecto de los fármacos



sobre el rendimiento cognitivo en la cohorte del Proyecto Vallecas. Los resultados tanto transversales como longitudinales a dos años no han identificado efectos de interés.

- Se ha llevado a cabo un estudio piloto con una tarea de parpadeo atencional entre los sujetos del Proyecto Vallecas. Nuestros resultados preliminares muestran una elevada correlación entre el rendimiento en la tarea de parpadeo atencional y los parámetros cognitivos clásicos. Está pendiente de estudio si existen diferencias a nivel de RMf.
- Dado que la experiencia en la aplicación del test de ansiedad State-Trait Anxiety Inventory (STAI) durante la visita basal del Proyecto Vallecas planteó serias dudas

acerca de su conveniencia para nuestra población de referencia, se llevó a cabo y se publicó un estudio psicométrico para la reducción de ítems y de categorías de respuesta del test. Como resultado se obtuvo una escala reducida mucho más útil, pero igual de precisa que la original, que hemos incorporado al Proyecto Vallecas a partir de la visita 6 de evaluación. Esto mismo se realizó también con el inventario de síntomas cognitivos (MFE-11).

La relación entre la reserva cognitiva y el estatus socioeconómico con la aparición del deterioro cognitivo.

La reserva cognitiva es un constructo teórico que fue formulado hace varias décadas para explicar la falta de correspondencia entre el grado de afectación cerebral y los síntomas clí-



nicos que en ocasiones se observa en los pacientes. Se presume como una capacidad individual que se desarrolla a lo largo del ciclo vital fundamentalmente a través de la educación formal, del tipo de actividad profesional desempeñada y de la actividad intelectual desarrollada. Numerosos trabajos han defendido el papel protector que juega la reserva cognitiva en la modificación del curso de distintas patologías neurodegenerativas, entre ellas la enfermedad de Alzheimer. Del mismo modo, el estatus socioeconómico asociado al área de residencia de una persona se puede entender como un factor ambiental que condiciona en alguna medida la probabilidad de desarrollar un eventual deterioro cognitivo.

El interés del departamento por ambos constructos se centra en analizar qué papel juegan frente al deterioro cognitivo. Dentro del Proyecto Vallecas, se está estudiando de manera individual y grupal un conjunto de variables asociadas con la reserva cognitiva y con el estatus socioeconómico, haciendo especial énfasis en las actividades de la vida cotidiana desempeñadas en etapas medias de la vida. Asimismo, se examinan diferentes variables propias del estilo de vida para poder clasificarlas como factores de riesgo o de protección frente a la aparición de la demencia. Los resultados han mostrado que tanto las variables asociadas al nivel socioeconómico individual como las asociadas al barrio de residencia

juegan un papel complementario en la conversión a deterioro cognitivo.

Programa de Investigación en Longevidad España-Portugal (PILEP+90).

PILEP+90 es un proyecto de investigación diseñado para examinar el papel de los determinantes biológicos y ambientales asociados a la longevidad y, más específicamente, a la longevidad libre de demencia. Para ello el estudio analiza diferentes variables asociadas con la cognición, la salud, los estilos de vida y la estructura cerebral en dos muestras de personas mayores de 90 años procedentes de Madrid y de Braga.

Este programa de investigación está liderado por los neuropsicólogos de la Fundación CIEN y en él participan investigadores pertenecientes a cuatro instituciones diferentes de España (Fundación CIEN, Organismo Autónomo Madrid Salud, Universidad Complutense de Madrid, y Centro de Tecnología Biomédica), Portugal (Universidad de Minho) y Dinamarca (Universidad de Southern Denmark):

Los resultados de PILEP+90 permitirán obtener datos fiables de prevalencia de personas longevas cognitivamente sanas y con deterioro cognitivo, así como validar una batería de pruebas clínicas para estudiar a personas de edad muy avanzada. Además, gracias a la combinación y explotación mediante técnicas de aprendizaje automático de los datos demográficos, de estilo de vida,

clínicos, cognitivos y de neuroimagen recabados en el estudio, se espera que PILEP+90 ayude a definir los factores que pueden permitir los efectos del envejecimiento cognitivo, disminuir el riesgo de desarrollar una demencia, fomentar el nivel de independencia funcional y a incrementar la calidad de vida de las personas mayores.

Estudio de terapias no farmacológicas para la prevención y la modificación del curso de la enfermedad de Alzheimer. Las intervenciones no farmacológicas tienen habitualmente tres objetivos concretos: estimular los procesos cognitivos, fomentar el nivel de autonomía y, en última instancia, incrementar la calidad de vida de los individuos. Dichas intervenciones pueden llevarse a cabo tanto en personas mayores sanas, con el propósito de prevenir la aparición del deterioro cognitivo, como en pacientes con deterioro cognitivo, para intentar modificar el curso de la enfermedad. Entre intervenciones no farmacológicas más empleadas se encuentran los cambios en el estilo de vida, sobre todo en relación con la dieta, el ejercicio físico y el entrenamiento cognitivo.

Si bien la evidencia científica ha demostrado que las intervenciones no farmacológicas tienen un efecto protector frente al deterioro cognitivo, aún quedan algunas cuestiones por resolver en relación con este tema. Por ejemplo, determinar qué tipo de intervención resulta más beneficiosa o qué

variables clínicas se asocian con un mejor pronóstico de la terapia. Aprovechando el conocimiento acumulado a lo largo del Proyecto Vallecas, el objetivo del departamento de neuropsicología es estudiar el impacto que estas intervenciones no farmacológicas tienen sobre los sujetos en riesgo de desarrollar deterioro cognitivo leve. Para ello, el departamento está vinculado a un consorcio formado por diversos grupos de investigación de la Universidad Complutense de Madrid (UCM), la Universidad Politécnica de Madrid (UPM) y el Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid a través del proyecto coordinado de investigación “Study of the functional connectome modulations in young and elderly relatives of AD patients: assessment of the influence of an intervention and SCD” (RTI2018-098762-B-C31) financiado por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades a través de la convocatoria 2018 Retos de la Investigación del Plan Nacional I+D+i. Concretamente, dentro de este proyecto, el departamento de neuropsicología lidera el subproyecto titulado “Elderly Relatives of Alzheimer Disease (ERAD): influence of the Subjective Cognitive Decline”.

Análisis espacial de los cambios de grosor de las capas retinianas en la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas. En colaboración con el Instituto de Tecnología del Conocimiento de la Universidad Complutense de Madrid

y la Fundación ACE se han iniciado una serie de estudios de la retina, la parte más accesible del sistema nervioso central, mediante la técnica de tomografía de coherencia óptica y la aplicación de herramientas avanzadas de análisis de datos. Se espera obtener marcadores retinianos específicos y precoces de la enfermedad de Alzheimer que puedan ser útiles para su diagnóstico y seguimiento con una técnica de fácil aplicación y muy bajo coste.

Registro de casos con Deterioro Cognitivo Ligero con muestras biológicas (sangre y LCR). En colaboración con el Servicio de Neurología del Hospital Infanta Leonor se va a crear un registro de casos con Deterioro cognitivo ligero en el que recogerán sistemáticamente datos clínicos y muestras biológicas que faciliten su estudio futuro y su participación en ensayos terapéuticos.

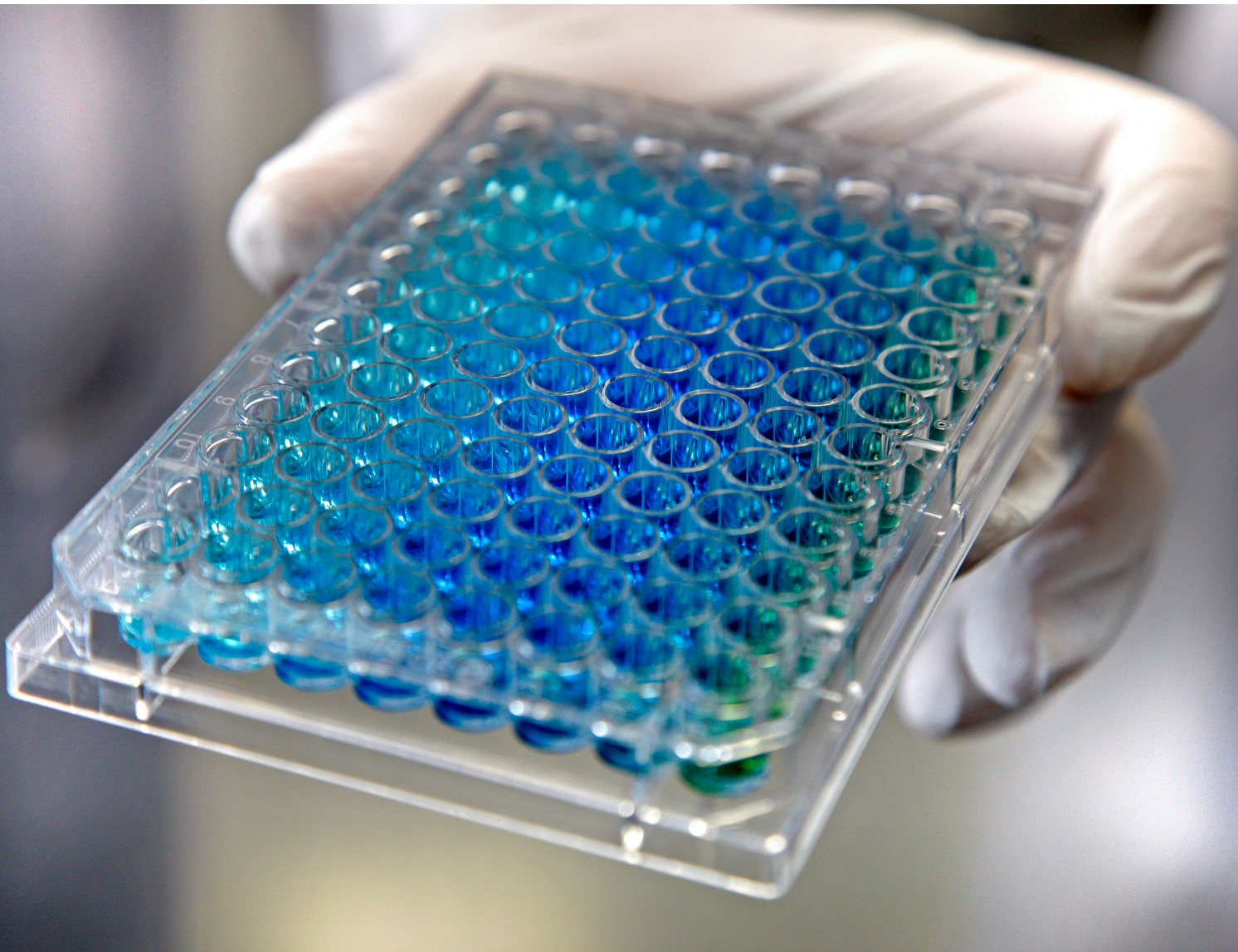
Salud percibida y riesgo de demencia. En colaboración con el Instituto de Investigación del Hospital Universitario 12 de Octubre se está realizando un análisis de los datos del extenso estudio epidemiológico NEDICES para examinar en qué medida la percepción que tiene el individuo anciano de su estado de salud es predictiva del desarrollo futuro de deterioro cognitivo y demencia en los años posteriores.



Líneas futuras de investigación

Utilizando los datos del Proyecto Vallecas disponibles, se plantean al menos ocho estudios, algunos de los cuales, incluso ya cuentan con resultados parciales:

- **Estudio de las variables asociadas con la reversión del estado de DCL al de normalidad cognitiva;** el objetivo de este trabajo consiste en identificar aquellas variables del estilo de vida que podrían estar jugando un papel esencial en la reversión para, posteriormente,



plantear posibles intervenciones sobre ellas en otra muestra de sujetos.

- **Análisis de discrepancias y falta de fiabilidad en la recogida del nivel educativo dentro del Proyecto Vallecas;** de manera fortuita se ha recogido el dato autoinformado relativo al nivel educativo de los sujetos durante tres visitas consecutivas al Proyecto Vallecas. Los resultados arrojan un hallazgo contra todo pronóstico inesperado: la fiabilidad en la recogida de esta variable, que

es altamente relevante en este campo, es muy cuestionable pues 1 de cada 3 sujetos no informa de manera congruente sobre su nivel educativo real.

- **Datos normativos longitudinales e índice de cambio fiable en una selección de test cognitivos del Proyecto Vallecas.** Para la realización de este trabajo se colaborará con socios del consorcio surgido al amparo del proyecto financiado dentro de la convocatoria 2018 del Plan Nacional.

- **Deterioro funcional leve y riesgo de demencia.** En colaboración con el Instituto de Investigación del Hospital Universitario 12 de Octubre se estudiará el extenso estudio epidemiológico NEDICES la presencia de deterioro funcional y en qué medida el inicio de este deterioro de leve intensidad predice el desarrollo futuro de deterioro cognitivo.
- **Alimentación adaptada en fase avanzada de demencia.** La alimentación de los pacientes en las fases avanzadas de la demencia es dificultosa y plantea problemas prácticos en la administración de cuidados, así como riesgo de aspiración y desarrollo de procesos bronconeumónicos. Hay que implementar y testar métodos de alimentación más fácil y segura para estos pacientes y algunos de ellos se van a examinar de forma sistemática y controlada en nuestro centro.
- **Análisis de los dibujos del test del reloj mediante técnicas avanzadas de análisis de imagen e inteligencia artificial.** Se pretende desarrollar un método automático y potente de análisis de este test, que pueda ser extensivo a otros materiales gráficos, y pueda aplicarse a la detección y predicción del deterioro cognitivo.

Equipo de trabajo

Teodoro del Ser Quijano, Dr. Medicina, especialista Neurología. Coordinador del departamento

Meritxell Valentí Soler, Dra. Medicina, especialista Neurología

María Ascensión Zea Sevilla, Dra. Medicina, especialista Neurología

Miguel Ángel Fernández Blázquez. Dr. Psicología, especialidad Neuropsicología.

Marina Ávila Villanueva. Dra. Psicología, especialidad Neuropsicología.

Belén Frades Payo. Lic. Psicología, Posgrado en Neuropsicología.

Francisca Martínez Lois. Administrativa.

Beatriz Salado Martínez. Administrativa.



3.2.2. Departamento de Neuroimagen

El conocimiento de las variaciones morfológicas que ocurren en la estructura cerebral a lo largo de la vida, es imprescindible para valorar los correspondientes cambios patológicos que ocurren en las enfermedades neurodegenerativas. Actualmente, las técnicas de neuroimagen en cualquiera de sus formas y de forma combinada, constituyen una de las áreas de mayor avance en el conocimiento de diferentes aspectos de la enfermedad de Alzheimer y otras patologías neurodegenerativas: diagnóstico etiológico, diagnóstico precoz y diferencial, funcionamiento de áreas cerebrales, metabolismo, neurotransmisión.

En este sentido, las técnicas de neuroimagen, como la Resonancia Magnética (RM), han permitido importantes avances en la comprensión de los cambios cerebrales relacionados con la edad. La RM es un instrumento no invasivo que permite el estudio del envejecimiento normal de los individuos en diferentes momentos de su vida. Sin embargo, las técnicas de RM convencional son incapaces de detectar y cuantificar cambios microestructurales dependientes de la edad que sí han sido descritos en estudios post mórtem del



Miembros del departamento de Neuroimagen

tejido cerebral.

Por este motivo, el departamento de Neuroimagen dispone de un equipo de RM de 3 Tesla (T), así como un acuerdo de colaboración para la investigación con General Electric, la empresa suministradora.

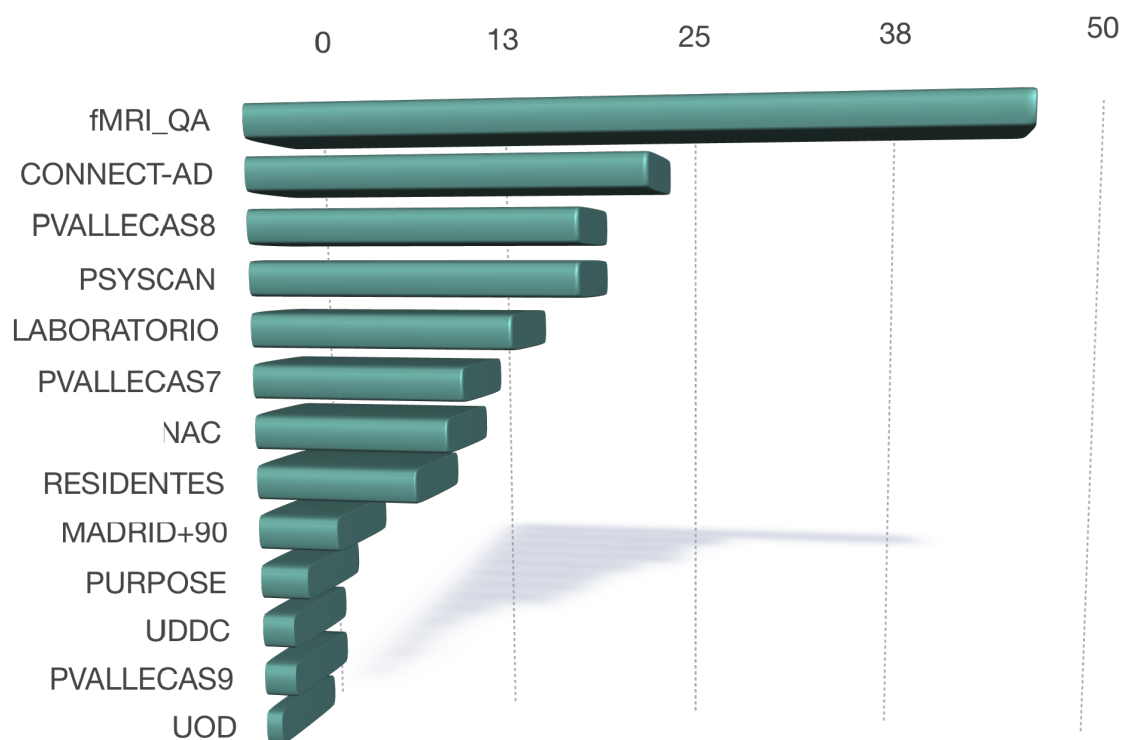
Los objetivos principales del departamento de Neuroimagen son los siguientes:

Promoción y desarrollo de proyectos de investigación en neuroimagen en el ámbito de las enfermedades neurodegenerativas con especial interés en la EA y otras demencias relacionadas.

Adquisición y postproceso de imágenes de RM para desarrollo de proyectos de investigación de la Fundación CIEN.

Difusión del conocimiento de las técnicas de neuroimagen relacionadas con las enfermedades neurodegenerativas.

Formación de profesionales relacionada con la obtención, postproceso o interpretación de técnicas avanzadas de neuroimagen.



Actividades del departamento

El departamento de Neuroimagen de la Fundación CIEN se ocupa fundamentalmente de la adquisición de datos de RM, de la realización de otras técnicas de imagen como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computerizada (CT) a través de colaboraciones externas, así como del postproceso y análisis de los datos obtenidos. Todos los estudios realizados son supervisados e informados por una neurorradióloga.

Además, el departamento presta asesoría técnica tanto al resto de las áreas científicas de la Fundación CIEN, como a grupos de investigación externos. También busca recursos y promociona

los nuevos proyectos de investigación que se están realizando en la Fundación CIEN.

Durante el año 2020 el departamento de Neuroimagen ha participado en la realización de estudios de RM en los siguientes proyectos:

Proyecto Vallecas: detección precoz de enfermedad de Alzheimer. Fundación CIEN. IP: Dr. Miguel Calero.

Unidad de Investigación Proyecto Alzheimer. Estudio longitudinal adquisiciones y análisis anual de resonancias magnéticas a pacientes y residentes de centro de día de la Fundación Reina Sofía. Fundación

CIEN. IP: Dr. Alberto Rábano.

TEMPACOR. “Disfunción de la Corteza Témpero-Parietal como Endofenotipo de la Depresión” IP. Dr. Stephan Moratti Prof. De Psicología Básica I.

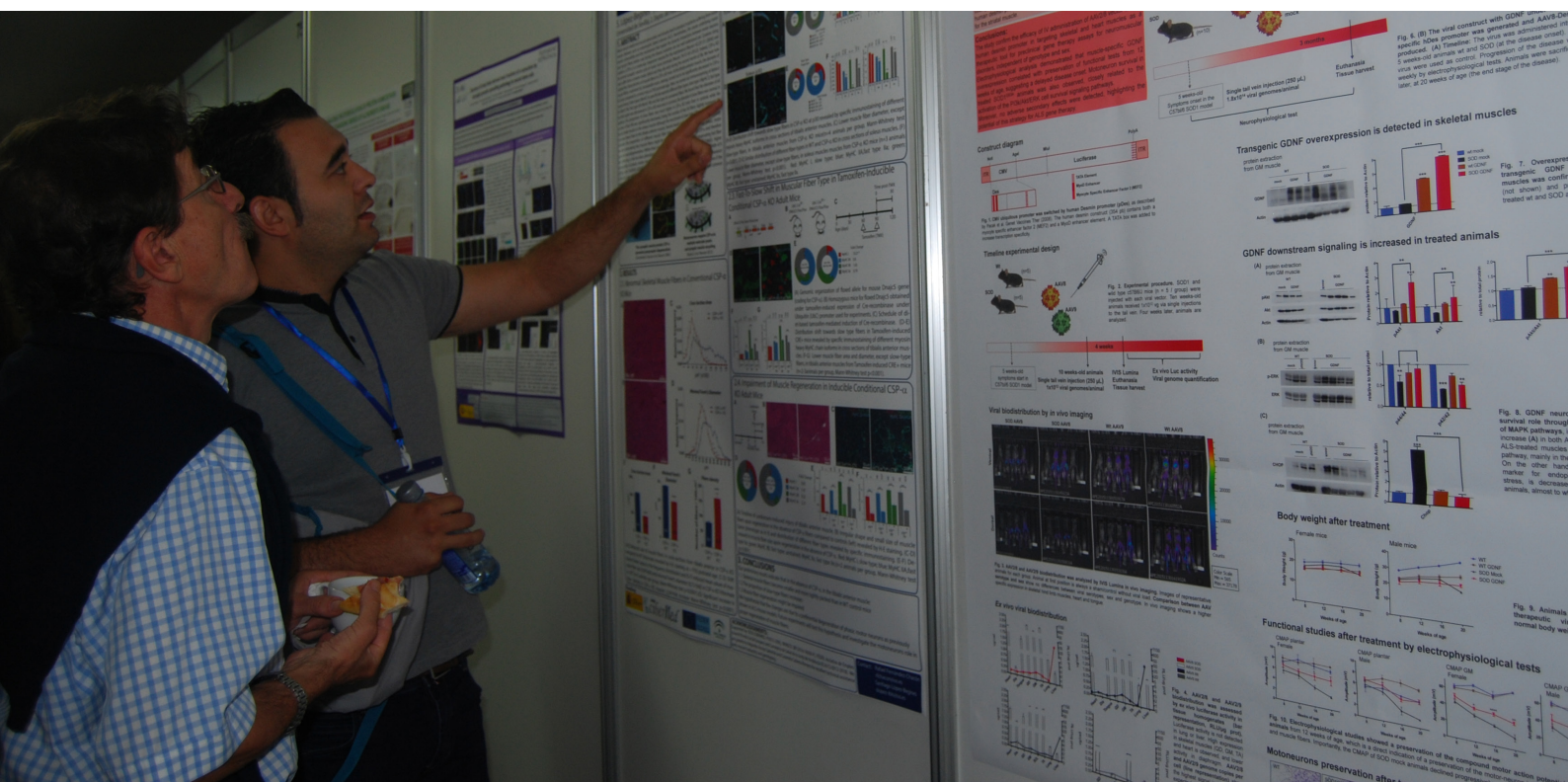
“Placebo-controlled trial in subjects at ultra-high Risk for Psychosis with Omega-3 fatty acids en Europe” PURPOSE IP: Dra. Covadonga Martínez Díaz-Caneja.

“NAC II”. “Combinación de Tratamiento con N-Acetil Cisteina (NAC) y Entrenamiento Cognitivo para Promover Cambios en los Patrones de Activación Conductuales y Neurales que Subyacen al Déficit Cognitivo en Psicosis Adolescente”.

(Exp/nº FAK182018). Dra. Marta Rapado Castro. Servicio de Psiquiatría del Niño y del Adolescente, Dpto. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, CIBERSAM

“Efecto del Tratamiento con N - Acetilcisteína Durante 48 Semanas sobre la Pérdida de Sustancia Gris y el Metabolismo Oxidativo en Pacientes con Primeros Episodios Psicóticos de Inicio Temprano: Ensayo Clínico Aleatorizado, Doble-Ciego, Controlado con Placebo.” (Exp/nº SAM-18PI02/2019). Dr. Celso Arango López. Servicio de Psiquiatría del Niño y del Adolescente, Dpto. Psiquiatría. Hospital General Univ. Gregorio Marañón.

“Estudio de los Mecanismos Etiopatológicos Implicados en la Pérdida Progresiva Sustancia Gris Cerebral en Niños y Adolescentes con un Primer Episodio Psicótico, Adolescentes en Riesgo y Controles Sanos por parte de la Fundación Familia Alonso”. (Exp/nº FIBHGM_CCA004-2018). IP: Dra. Marta Rapado Castro. Servicio de Psiquiatría del Niño y del Adolescente, Dpto. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, CIBERSAM.



“Estudio observacional en jóvenes con estados mentales de alto riesgo. Perfiles diferenciales e influencia de experiencias traumáticas y variables biológicas en el desarrollo de psicosis”. (Exp/nº PI17-00481). Dra. María Mayoral Aragón. Servicio de Psiquiatría del Niño y del Adolescente, Dpto. Psiquiatría. Hospital General Univ. Gregorio Marañón.

“Estudio Longitudinal de Marcadores Oxidativos y Neuroinflamatorios de la Función Cognitiva en Primeros Episodios de Psicosis Adolescente”. (Exp/nº PI18/00753). Dra. Marta Rapado Castro. Servicio de Psiquiatría del Niño y del Adolescente, Dpto. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, CIBERSAM

“Efecto del Tratamiento con N - Acetilcisteína Durante 48 Semanas sobre la Pérdida de Sustancia Gris y el Metabolismo Oxidativo en Pacientes con Primeros Episodios Psicóticos de Inicio Temprano: Ensayo Clínico Aleatorizado, Doble-Ciego, Controlado con Placebo.” (Exp/nº SAM-18PI02/2019). Dr. Celso Arango López. Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Gregorio Marañón.

CONNECT-AD. “Antecedentes familiares de enfermedad de Alzheimer en personas mayores: influencia del deterioro cognitivo subjetivo” con referencia RTI2018-098762-A-C32. IP: Miguel Ángel Fernández Blázquez, Dr.

Jaime David Gómez Ramírez.

MADRID+90. “Factores asociados con el envejecimiento sano y patológico en la muestra de personas mayores de 90 años de la ciudad de Madrid”. IP: Dr. Miguel Ángel Fernández Blázquez.

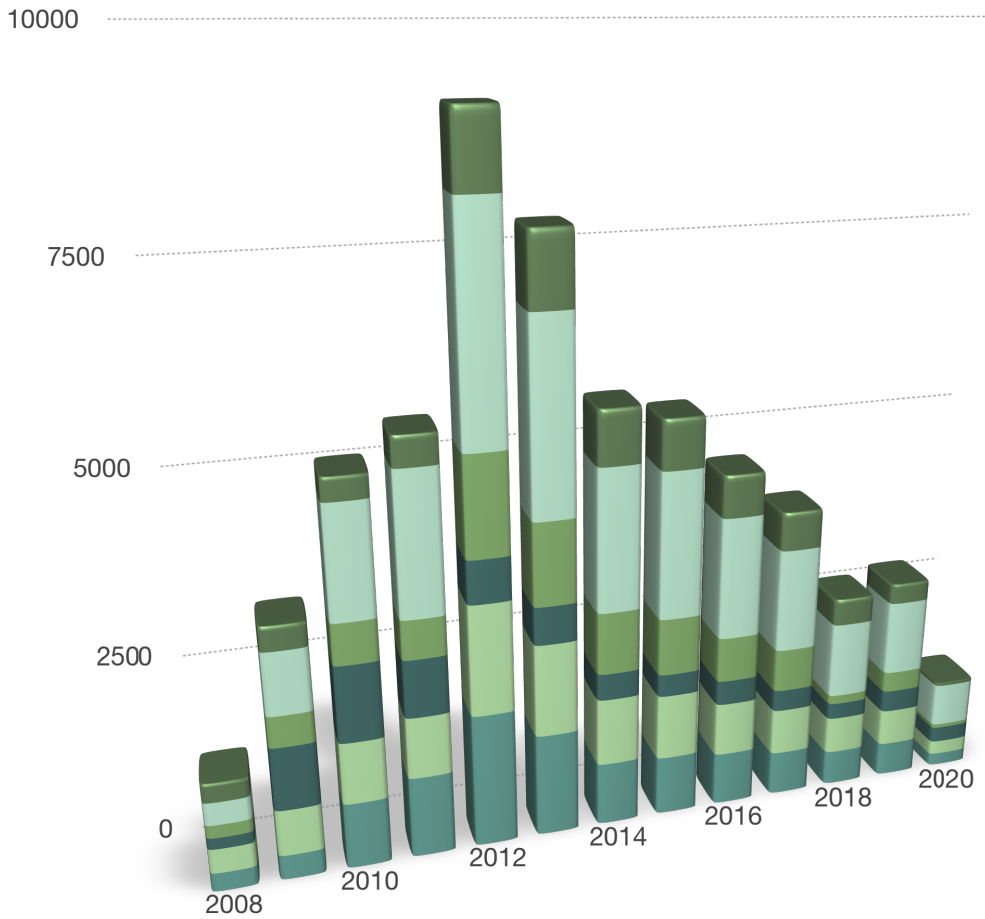
PSYSCAN. Translating neuroimaging findings from research into clinical practice. IP: Dr. Celso Arango

EMAR-GM. Estudio de seguimiento de jóvenes con estados mentales de alto riesgo. EMAR- FIS Mª Mayoral 2017 (PI17/00997) IP: Dr. Celso Arango. Dra. María Mayoral Aragón.

En 2020 se ha completado la adquisición de imágenes de RM de un total de **221 voluntarios**. En total se han realizado **1.248 estudios** de Resonancia Magnética, distribuidos entre los distintos proyectos de investigación. A pesar de las circunstancias excepcionales que hemos vivido en 2020, el departamento ha mantenido una mínima actividad después del confinamiento. Desde mayo de 2020 se realizaron un total de 93 adquisiciones, a los phantom de control de calidad periódicos y a los voluntarios de proyectos, a los que se les ha realizado un test PCR, todos ellos con resultado negativo, antes de acudir al Centro.

Desde la creación del departamento se han realizado **59.595 secuencias de RM**, distribuidos según el año y el tipo de secuencia tal como se muestra

■ FUNCIONALES ■ VOLUMETRICOS ■ ESPECTROS
■ TENSOR DE DIFUSION ■ VARIOS ■ ASL



	FUNCIONALES	VOLUMÉTRICOS	ESPECTROS	TENSOR DE DIFUSIÓN	VARIOS	ASL
2008	255	339	156	178	312	259
2009	337	638	866	423	845	326
2010	910	852	1042	556	1506	305
2011	1124	845	786	528	1904	398
2012	1858	1512	583	1330	2938	949
2013	1436	1276	516	1116	2544	950
2014	880	937	367	847	1920	729
2015	828	912	309	783	1985	669
2016	739	749	341	618	1661	572
2017	614	648	299	594	1415	523
2018	487	519	226	124	1051	367
2019	473	513	306	285	1033	278
2020	161	163	206	53	514	46

en el gráfico a continuación.

Prestación de servicios

El departamento de Neuroimagen dispone de un aparato de RM de 3T (GEHC, HDXt) equipado con doble sistema de gradientes de hasta 50mT/m, 3 antenas para estudios cerebrales (antena de cuadratura emisora/receptora, antena receptora de 8 canales y antena receptora de 16 canales) y antenas pequeñas para ratas y ratones. Los datos se almacenan en un sistema computarizado para el archivado digital de imágenes médicas el PACS (Picture Archiving and Communication System), con capacidad de recuperación directa de 5 años de trabajo.

Para estudios de RM Funcional la unidad cuenta con sistema audio/vídeo compatible con RM de 3T.

Se emplean diversos paquetes de sof-

tware, fundamentalmente SPM12, FSL y Freesurfer.

Secuencias

Adquisición de estudios 3D isotrópicos con secuencias T1 para VBM. Adquisición de secuencias T2, DWI, ASL, BOLD y espectroscopía.

Los datos de prestación de servicio están públicamente disponibles en la web de la Fundación CIEN: (https://www.fundacioncien.es/documentos/Tarifas-resonancia-magnetica_FCIEN.pdf)

Equipo de trabajo

El equipo de trabajo del departamento de Neuroimagen, dirigido por el profesor **Bryan Strange** (Dr. en Medicina, especialista en Neurociencia Clínica) tiene un carácter multidisciplinar



y está compuesto por los siguientes profesionales:

Investigadores

Linda Zhang. Dra. en Imagen Radiológica. Licenciada en Psicología.

Marta Garo Pascual. Graduada en CC. Biomédicas, especialista en Neurociencias. Ayuda Fundación Reina Sofía-Ma-pfre hasta febrero 2020. Alumna de doctorado del programa de neurociencias de la UAM. Colaboradora.

Alba Peris-Yagüe. Alumna de doctorado del programa de neurociencias de la UAM. Colaboradora.

Darya Frank. Dra. Neurociencia Cognitiva (Convenio UPM). Colaboradora.

Especialista en Radiodiagnóstico

Mabel Torres Llacsá (Licenciada en Medicina, Especialista en Radiodiag-

nóstico).

Sección de adquisición

Eva Alfayate Sáez (Coordinadora. Técnica en Radiodiagnóstico).

Felipe García Fernández (Técnico superior en imagen para el diagnóstico).

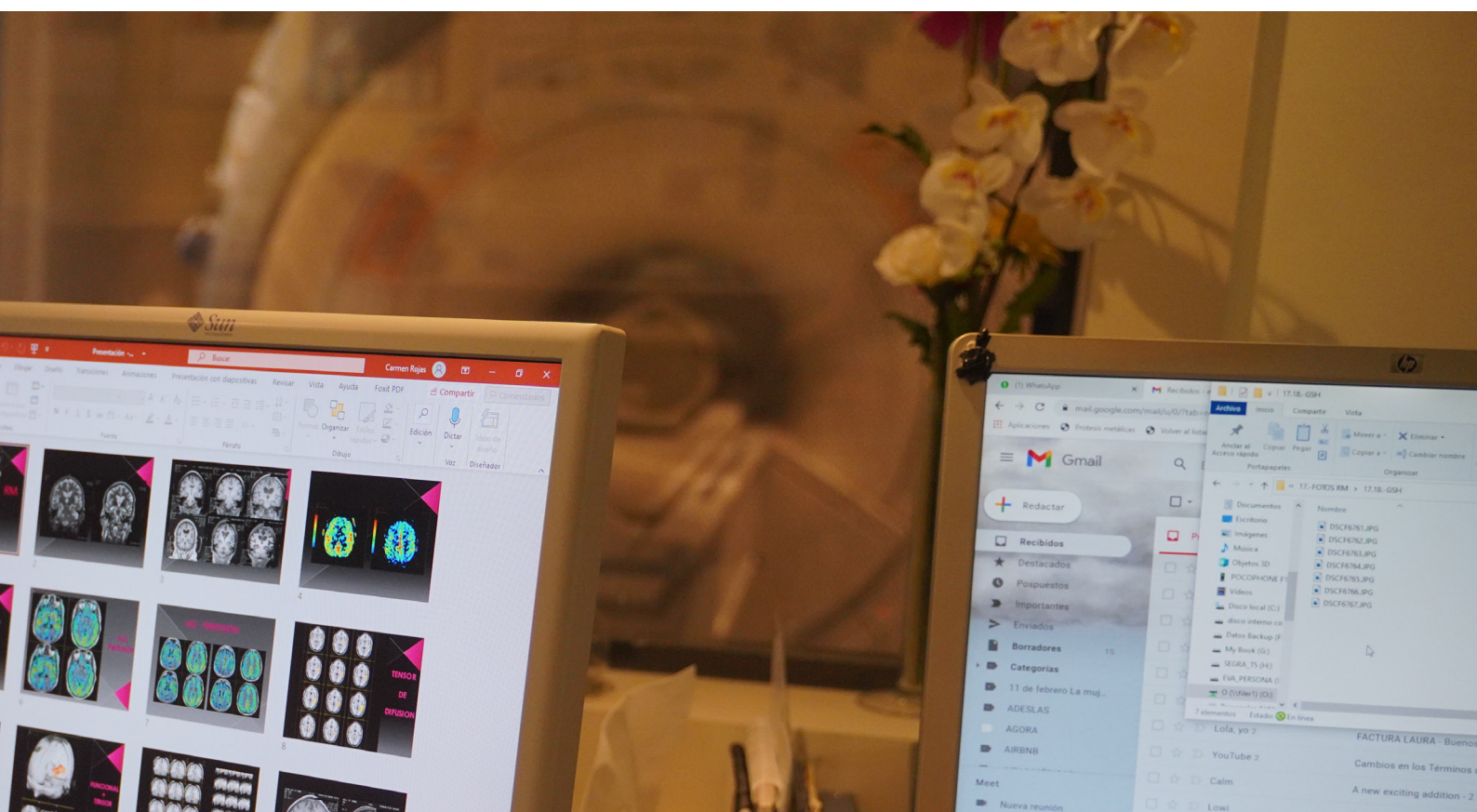
Carmen Rojas Obregón (Técnica en Radiodiagnóstico).

Administración

Arantza Narciso Perianes (Auxiliar administrativa). Hasta octubre de 2020.

Corina Ghinea Radu (Auxiliar administrativa). Hasta mayo de 2020.

Gema Sánchez González (Auxiliar administrativa). Desde noviembre de 2020.





3.2.3. Departamento de Neuropatología

La neuropatología de las enfermedades neurodegenerativas es una disciplina en continuo avance y es fundamental para contrastar el rendimiento de los criterios clínicos y de cualquier prueba diagnóstica, incluidos los biomarcadores más recientes, con el diagnóstico definitivo de la enfermedad, que sigue siendo el diagnóstico neuropatológico post mortem (“gold standard”). Sin embargo, en el ámbito de la investigación básica la neuropatología desempeña un papel adicional, y proporciona información imprescindible acerca de los componentes moleculares de las lesiones características de cada enfermedad, de los mecanismos patogénicos y los potenciales biomarcadores asociados.

Los hallazgos neuropatológicos post mortem observados en donaciones de tejido cerebral de pacientes con enfermedades neurodegenerativas, especialmente en el caso de las demencias, han permitido conocer en las últimas décadas la realidad epidemiológica de estas enfermedades en la población, y entre otras evidencias, han revelado la alta prevalencia de patología combinada (patología de Alzheimer, patología vascular, patología de Lewy, patología TDP-43 y diversas taupatías asociadas a la edad avanzada).



Miembros del departamento de Neuropatología

El panorama neuropatológico de las demencias ha cambiado radicalmente en los últimos años. La incorporación al diagnóstico neuropatológico de nuevos anticuerpos para inmunotinción y nuevas técnicas moleculares ha permitido establecer los límites y la heterogeneidad interna de entidades como la demencia con cuerpos de Lewy y las demencias frontotemporales, y ha dado lugar a la definición de nuevas entidades patológicas en este ámbito (DLFT-TDP, DLFT-FUS, etc.). El estudio neuropatológico de un número creciente de pacientes con patología neurodegenerativa ha permitido identificar nuevas causas genéticas de estas enfermedades, contribuyendo así a identificar nuevas dianas moleculares para investigar posibles abordajes terapéuticos. Asimismo, la definición de criterios diagnósticos a partir de series amplias de cerebros (en biobancos de tejidos neurológicos o bancos de cerebros) ha permitido abordar el problema de la patología combinada y mixta, específicamente en relación con la enfermedad de Alzheimer. La evolución de los propios criterios diagnósticos (p.ej., los nuevos criterios de clasificación diagnóstica de la enfermedad de Alzheimer propuestos por el National Institute of Aging – Alzheimer’s Association, 2012) y de las técnicas moleculares están convirtiendo el diagnóstico histológico en un elemento fundamental en el proceso de clasificación de las demencias, definitivo o cuasi-definitivo en algunos casos, pero parcial o probabilista en muchos otros.



Como se demuestra reiteradamente en sesiones clínico-patológicas, posibles en la mayoría de los casos gracias a la donación del tejido cerebral por parte de los pacientes o sus familiares, y a la estrecha colaboración de los clínicos, la clasificación definitiva de un caso requiere la integración de toda la información clínica, neurorradiológica, neuropatológica y molecular, cuando está disponible.

Gracias al trabajo conjunto de neuropatólogos de varios continentes, todos ellos asociados a programas de donación de tejido cerebral, en los últimos años se ha logrado la caracterización precisa de lesiones histológicas cerebrales que hasta ahora no habían sido interpretadas como entidades patológicas definidas. Esto ha dado lugar a la descripción de nuevas taupatías, como PART (Primary Age Related Tauopathy) y ARTAG (Aging-Related Tau Astroglialopathy) y de una nueva entidad

con patología TDP, LATE (Limbic-Predominant age-related TDP-43 encephalopathy), todas ellas de presentación frecuente en combinación con las patologías más prevalentes que producen demencia en sujetos de edad avanzada.

Una necesidad de la investigación en demencias es la disposición de tejido cerebral perfectamente diagnosticado, clasificado y conservado a largo plazo. A esta necesidad responden los bancos de cerebros (biobancos de muestras neurológicas), y la Fundación CIEN dispone de uno de los principales bancos de cerebros del país, el Banco de Tejidos CIEN (BT-CIEN).

La neuropatología ofrece también un importante apoyo a los estudios basados en modelos animales de las enfermedades neurológicas, tanto para la evaluación histológica de animales transgénicos como para la búsqueda de modelos naturales de la enfermedad. El Departamento de Neuropatología de la Fundación CIEN participa regularmente en la evaluación histológica de modelos animales de diferentes enfermedades neurodegenerativas desarrollados por investigadores de CIBERNED, así como en el estudio neuropatológico de mamíferos de edad avanzada del Zoo de Madrid.

Actividades del departamento

La actividad nuclear del Departamento de Neuropatología de la Fundación CIEN corresponde al BT-CIEN, tanto a sus aspectos organizativos y logísticos como al trabajo de diagnóstico neuropatológico y de tramitación de solicitudes de muestras biológicas.

Asimismo, el Departamento participa en numerosas colaboraciones en proyectos de investigación externos, principalmente de grupos de investigación de CIBERNED, y desarrolla sus propios proyectos internos, basados, principalmente, en diversos aspectos de su actividad como biobanco y en series de casos de donación post mortem. Las principales líneas de investigación activas en el Departamento son las siguientes:

- **Estudio neuropatológico y molecular de las patologías neurodegenerativas focales limitadas o predominantes en el lóbulo temporal medial.** Significado patogénico y patrones de propagación de las lesiones celulares asociadas. La enfermedad de granos argirófilos y otras taupatías de descripción reciente (PART, ARTAG) como modelos de taupatía con afectación predominante del lóbulo temporal medial. La patología de Lewy limitada a la amígdala. La esclerosis del hipocampo y la patología TDP-43 asociada (LATE).
- **Perfiles clínico-patológicos**

en la demencia avanzada.

Caracterización de la patología combinada y mixta, y su impacto sobre las trayectorias clínicas de los pacientes, con especial atención a la tasa de progresión clínica de la enfermedad y al tiempo de supervivencia de los pacientes (proyecto basado principalmente en la cohorte de pacientes de la residencia del Programa de Investigación del Centro Alzheimer de la Fundación Reina Sofía).

- **Papel patológico de la colonización fúngica y de la infección polimicrobiana del sistema nervioso central en la patología de tipo Alzheimer.** Factores de riesgo e impacto clínico. Impacto de la neuroinflamación asociada a infección polimicrobiana en el origen y progresión de la patología neurodegenerativa.
- **Características diferenciales de la patología de tipo Alzheimer y de las patologías asociadas en nonagenarios y centenarios.** Hallazgos neuropatológicos en sujetos sin trastorno cognitivo por encima de los 90 años de edad.
- **Cambios de envejecimiento del sistema nervioso central y patología cerebral asociada a la edad avanzada en mamíferos y en primates no humanos.** Búsqueda de modelos naturales de la enfermedad de Alzheimer.

Prestación de servicios

El rango de actividades desarrolladas por el Departamento corresponde a los procesos de obtención, procesamiento, evaluación y diagnóstico de muestras de tejido cerebral de origen humano o animal. Todos los servicios prestados por el BT-CIEN que enumeramos a continuación, se encuentran accesibles a los donantes potenciales e investigadores solicitantes a través de la página web del biobanco.

- **Realización de autopsias neuropatológicas** en donantes de tejido cerebral, tanto de la Comunidad de Madrid como de Comunidades Autónomas limítrofes, y de otras Comunidades Autónomas que no disponen de banco de cerebros.
- **Gestión de un biobanco de muestras neurológicas.** Tramitación de solicitudes con los comités externos del biobanco, y cesión de muestras a investigadores de acuerdo con los protocolos del BT-CIEN.
- **Obtención prospectiva de muestras biológicas especiales para proyectos de investigación,** a demanda de los investigadores, y una vez aprobada de acuerdos con los protocolos del BT-CIEN (y por los comités externos -científico y ético- del biobanco).
- **Consultas diagnósticas de casos neuropatológicos.** Entre

las consultas externas destacan las realizadas como apoyo a otros biobancos de muestras neurológicas con los que el BT-CIEN mantiene una colaboración regular (Murcia, Salamanca, León y Córdoba). También se reciben consultas de diferentes hospitales públicos y del Instituto Anatómico Forense de Madrid.

- **Realización de técnicas neurohistológicas y de inmunohistoquímica** en muestras neurológicas de origen humano y experimental, solicitadas por grupos de investigación externos. Evaluación de nuevos anticuerpos en tejido cerebral humano.
- **Incorporación,** en régimen de biobanco, **de colecciones de muestras** (generalmente de líquidos biológicos, sangre y LCR) procedentes de proyectos de investigación clínica.
- **Organización de charlas divulgativas y visitas al biobanco** para la difusión y promoción de la donación de tejido cerebral entre los pacientes y familiares, los profesionales sanitarios y la población general.
- **Participación en programas de formación** reglada de Técnicos de Anatomía Patológica, Técnicos de Laboratorio, y médicos residentes de Anatomía Patológica y de Neurología.

Banco de Tejidos de la Fundación CIEN (BT-CIEN)

Desde su inauguración en mayo de 2010, el Banco de Tejidos de la Fundación CIEN (BT-CIEN) ha recorrido un camino de crecimiento y consolidación en el ámbito de la Neurociencia española, prestando apoyo a grupos de investigación nacionales y extranjeros, y manteniendo un estrecho contacto con las asociaciones de familiares y pacientes de enfermedades neurológicas.

El número de donantes inscritos en el registro del BT-CIEN aumenta año tras año, así como las donaciones de tejido realizadas en nuestro Centro, correspondientes al programa de Donación Interno, en el que participan los residentes del Centro Alzheimer de la Fundación Reina Sofía (CAFRS), y las incluidas en el Programa de Donación Externo, en el que participan donantes de la Comunidad de Madrid y de otras

comunidades autónomas.

También son cada vez más los grupos de investigación, nacionales y extranjeros que solicitan muestras biológicas al BT-CIEN, entre los que destacan los grupos integrados en el Centro de Investigación en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED).

Una de las misiones del BT-CIEN, como entidad dependiente del Instituto de Salud Carlos III, es contribuir a la creación de nuevos biobancos de muestras neurológicas allí donde son demandados por donantes e investigadores locales. El Banco de Cerebros de la Región de Murcia (BCRM), el Banco de Tejidos Neurológicos del Instituto de Neurociencias de Castilla y León (BTN-CyL), y el Biobanco del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba son ejemplos activos de este compromiso. En el momento actual se presta apoyo a la creación de un nuevo BTN en Ciu-



dad Real, como biobanco de referencia para la Comunidad de Castilla-La Mancha, y de un BTN en Zaragoza.

En 2013 el BT-CIEN fue certificado por la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, de acuerdo con lo establecido en el Real Decreto de Biobancos 1716/2011, e inscrito en el Registro Nacional de Biobancos del Instituto de Salud Carlos III.

En enero de 2014 se constituyó la Red Nacional de Biobancos (RNBB), promovida y financiada por el Instituto de Salud Carlos III (2014 – 2017), y en la que participan los principales biobancos del país, tanto hospitalarios como no hospitalarios, incluido el BT-CIEN. LA RNBB tiene como misión crear una estructura organizativa estable que permita la actividad coordinada de los biobancos que la conforman en la obtención, gestión y cesión de muestras biológicas de origen humano. Antes de concluir su periodo de actividad en diciembre de 2017, la RNBB renovó su compromiso con el ISCIII, para un nuevo periodo de financiación, 2018 – 2020. El BT-CIEN ha desempeñado un papel destacado en el Programa de I+D+i de la RNBB, y en la nueva fase de la Plataforma, iniciada en enero de 2018, ha asumido las tareas de coordinación del Programa de I + D + i en su conjunto.

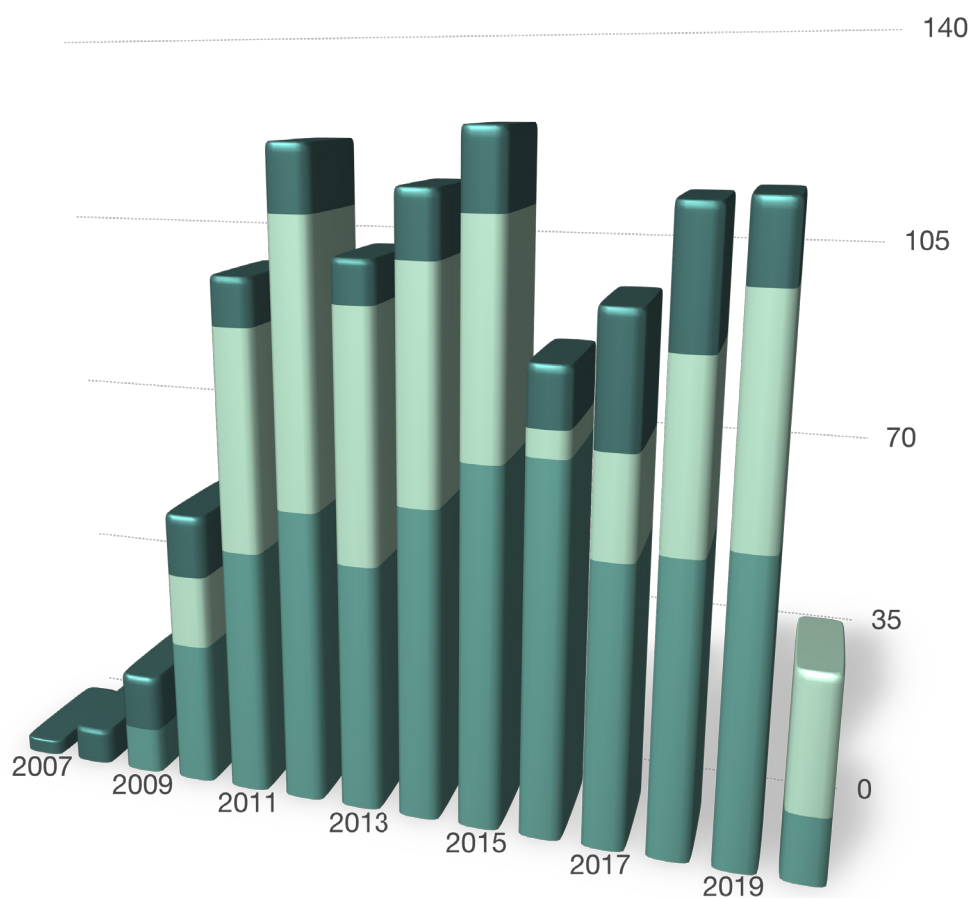
Asimismo, desde 2012 el BT-CIEN cuenta con la certificación de calidad ISO 9001/2008, que fue renovada en 2016, y que en 2018 fue renovada en bajo la norma ISO 9001 / 2015.

A lo largo de 2020 el BT-CIEN continuó desarrollando sus tareas dentro del Grupo de Trabajo de Bancos de Tejidos Neurológicos (GT-BTN) de la Plataforma Red Nacional de Biobancos (PRNBB), del ISCIII. Entre estas tareas destaca la elaboración, con el liderazgo del BT-CIEN de la Guía del Grupo de Trabajo de Bancos de Tejidos Neurológicos en relación con la pandemia de COVID-19. Recomendaciones para la actuación de los BTN en el curso y después de la pandemia.

En 2020 se inscribieron 31 y total de donantes siendo 739 a 31 de diciembre de 2020.

El laboratorio de Neuropatología procesó un total de 39 casos en 2020. La distribución según la procedencia es la siguiente:

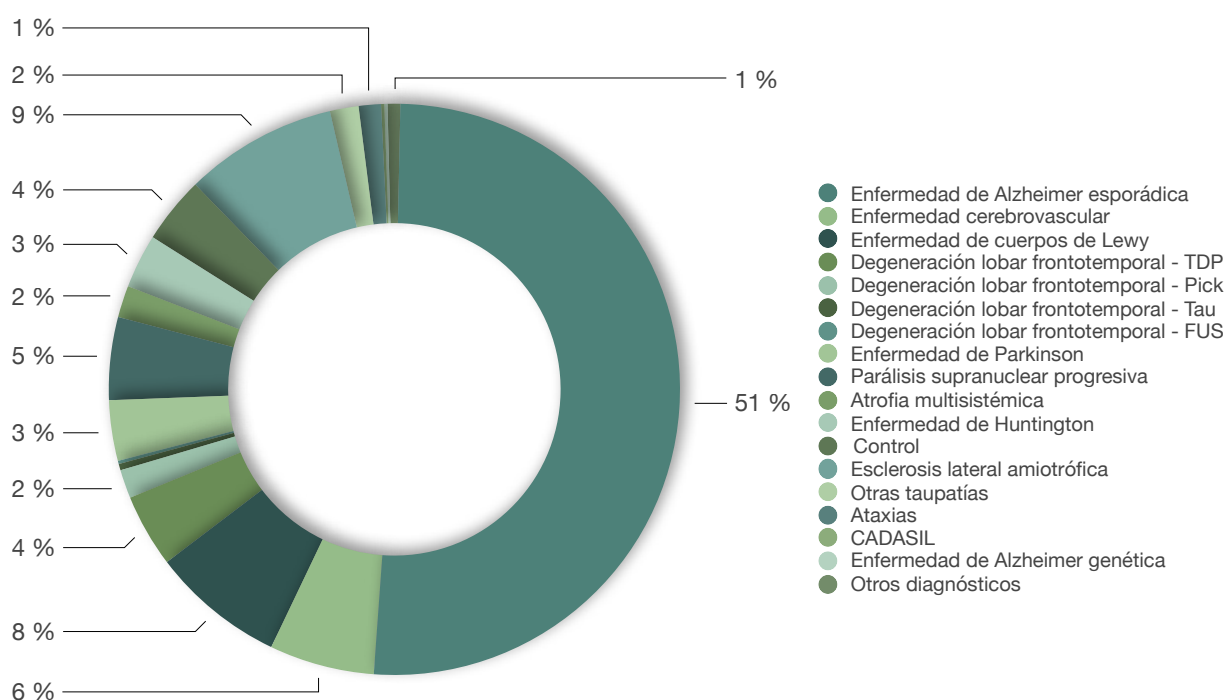
- 13 donaciones del Programa Externo (en color azul en el gráfico).
- 0 donaciones del Programa Interno (en color gris en el gráfico).
- 26 casos de consulta (color naranja en el gráfico).



Año	Donaciones externas	Consultas	Donaciones internas
2007			3
2008			7
2009	9		11
2010	28	14	12
2011	48	42	9
2012	57	53	12
2013	48	47	8
2014	60	43	12
2015	69	42	14
2016	71	5	11
2017	54	19	24
2018	56	34	24
2019	58	43	14
2020	13	26	0

Según estos datos, el número de casos de donación procesados en la Fundación CIEN en 2020, ascendió a 13.

En cuanto a los casos acumulados desde el inicio de la actividad del BT-CIEN, la distribución por diagnóstico neuropatológico principal es la que muestra la siguiente figura, con aproximadamente un 50% de casos de Alzheimer, y extensa representación del resto de enfermedades neurodegenerativas.



Los Centros de investigación receptores de muestras del BT-CIEN en 2020 han sido:

- Instituto de Investigaciones Biomédicas “Alberto Sols”. IIBm (CSIC-UAM)
- Hertie Institute for Clinical Brain Research, University Clinic Tübingen, Germany
- Instituto Cajal, CSIC.
- Hospital Universitario Doce de Octubre de Madrid.
- Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC).
- iLoF Project - Faculty of Medicine of University of Porto.
- Universidad Autónoma de Madrid (UAM).
- Dementia Genetics Spanish Consortium (DEGESCO).

Proyectos de investigación

Durante 2020, el Departamento de Neuropatología ha participado en los

siguientes proyectos financiados:

- **Red Nacional de Biobancos (RNBB).** Plataforma financiada por el ISCIII, 2018 – 2020, que cuenta con el BT-CIEN como uno de sus nodos. Alberto Rábano es Co-coordinador del Programa 3 (I + D + i) mientras que Laura Saiz realiza tareas de apoyo a la Coordinación. Dentro de las líneas del trabajo del Programa 3, Ana Belén Pastor participa en el Grupo de trabajo 3.2 dedicado al estudio de microRNAs como nuevos tipos de muestra biológica, y colaboramos en la línea 2.1 dedicada al estudio de marcadores de calidad en muestras de tejido (proyecto de investigación multicéntrico OPTIMARK, financiado por el FIS, ISCIII).
- **Parálisis Supranuclear Progresiva.** Identificación de loci de susceptibilidad, celularidad implicada y rutas moleculares para el desarrollo de fármacos. Entidad financiadora: CIBERNED (Proyectos cooperativos). Entidades participantes: Fundación ACE, H.U. Marqués de Valdecilla, Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CSIC), Fundación CIEN.

10 años de actividad del BT CIEN

El pasado 21 de abril se cumplieron 10 años desde la inauguración del Banco de Tejidos de la Fundación CIEN (BT-CIEN). Hasta ese momento (21 de abril, 2010), el biobanco del Proyecto Alzhei-

mer (de la Fundación Reina Sofía y la Fundación CIEN), había centrado su actividad en las donaciones de tejido cerebral del Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía de Vallecas. Así, desde sus inicios, el BT-CIEN ha contado con un programa de donación interno, dirigido a la cohorte de pacientes seguidos en el CAFRS, y un programa de donación externo, dirigido a la población general de la Comunidad de Madrid, y de otras Comunidades Autónomas que en ese momento no contaban con un Banco de Tejidos Neurológicos. El programa externo recogía en ese momento la experiencia y la tradición del Banco de Tejidos para Investigación Neurológica, que había iniciado su actividad en 1996 en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

En el marco de la normativa creada en nuestro país en materia de investigación biomédica (Ley de Investigación Biomédica, 2007 y Real Decreto de Biobancos, 2011), en 2013 el BT-CIEN recibió la Acreditación de la Consejería de Salud y Bienestar Social de la Comunidad y Madrid y fue inscrito en el Registro de Biobancos del Instituto de Salud Carlos III. Así mismo, en materia de Gestión de la Calidad, en 2012 el BT-CIEN recibió la certificación de calidad ISO: 9001 2008, y de la norma actualizada ISO: 9001 2015 en 2017.

Durante estos años la actividad propia del BT-CIEN ha experimentado un crecimiento sostenido, tanto en la inscripción de donantes y obtención

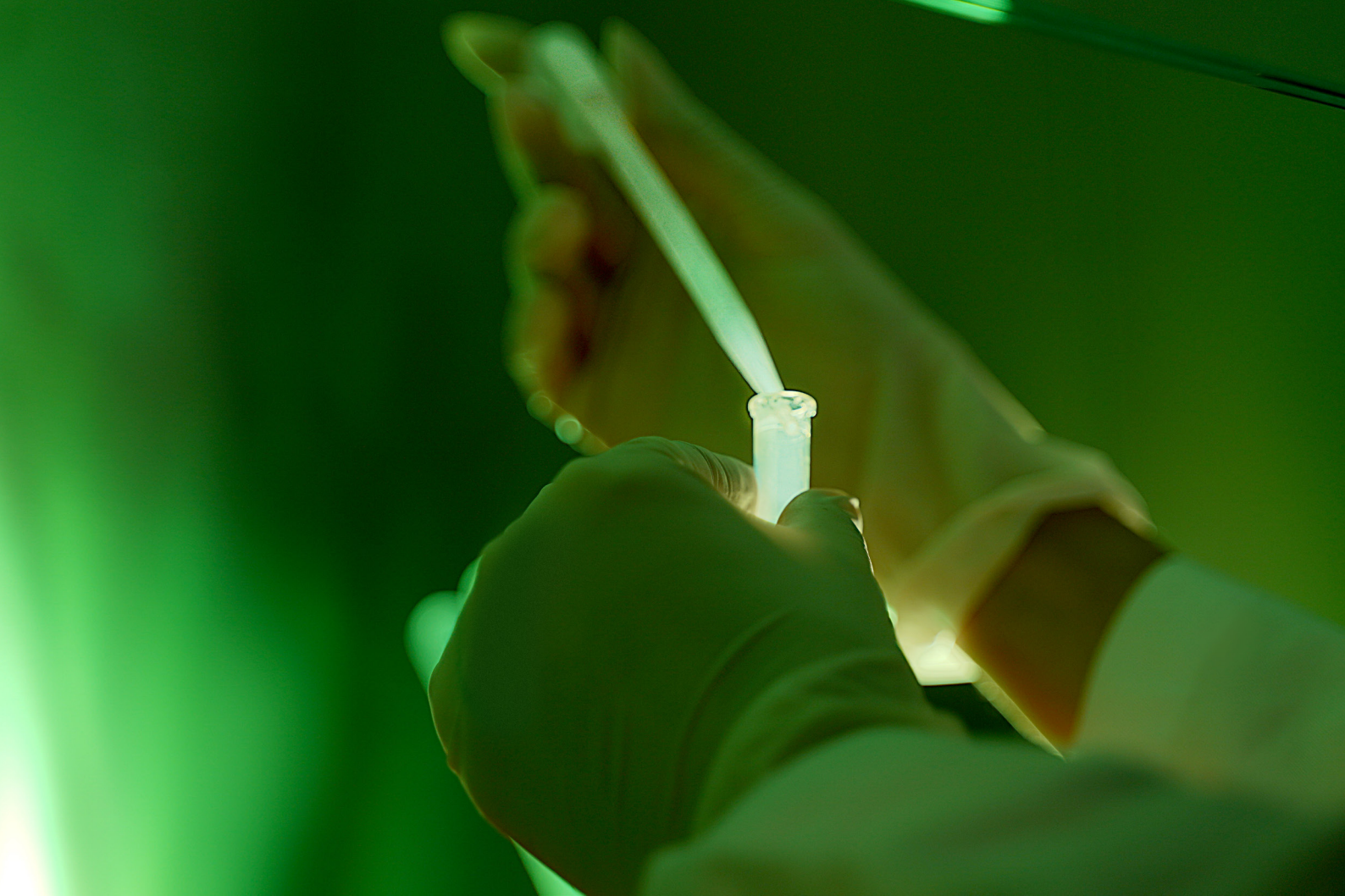
de tejido cerebral donado, como en la cesión de muestras a investigadores. El registro del BT-CIEN incluye actualmente a más de 700 donantes activos. Los archivos de muestras del BT-CIEN contaban en el 10º aniversario del BT-CIEN, con tejido cerebral procedente de un total de 742 donaciones, 165 de las cuales de pacientes de la cohorte del Centro Alzheimer de la Fundación Reina Sofía (CAFRS). Conviene destacar que estas últimas cuentan con abundantes datos clínicos asociados, muestras de sangre seriadas obtenidas durante el seguimiento de los pacientes, y numerosos estudios de resonancia magnética realizados en el centro pre y post mortem. Algo más del 50% de las donaciones tienen un diagnóstico final principal de enfermedad de Alzheimer, mientras que el resto incluyen las enfermedades neurodegenerativas más prevalentes y enfermedades neurológicas menos frecuentes y raras, así como tumores cerebrales y enfermedades vasculares e inflamatorias del sistema nervioso. El BT-CIEN almacena así mismo cerca de 8000 muestras (cerca de 200.000 alícuotas) de sangre procedentes de la cohorte del CAFRS y del Proyecto Vallecas, así como unas 300 muestras de saliva y unas 600 de líquido cefalorraquídeo post mortem. El BT-CIEN ha cedido miles de muestras a unos 50 centros de investigación diferentes, nacionales y extranjeros, muchos de ellos encuadrados en el consorcio de investigación CIBERNED. Los resultados obtenidos en estas

muestras han dado lugar hasta el momento a más de 100 publicaciones científicas, muchas de ellas de alto factor de impacto.

La confianza de los clínicos, de las asociaciones de pacientes y familiares y, naturalmente, de los donantes y sus familiares, ha sido fundamental para que el BT-CIEN se encuentre hoy entre los primeros bancos de tejidos neurológicos de nuestro país, y para que sigamos pensando en el futuro con ilusión, a pesar de las dificultades actuales.

Como único banco de tejidos neurológicos encuadrado en un organismo público de ámbito nacional, el BT-CIEN ha promovido y contribuido a desarrollar otros bancos de cerebros en nuestro país, como los que en este momento operan en Murcia, Salamanca, León y Córdoba. El BT-CIEN participa igualmente en la Red Nacional de Biobancos, promovida por el Instituto de Salud Carlos III, y ha contribuido a crear el Grupo de Trabajo de Bancos de Tejidos Neurológicos (GT-BTN), una estructura cooperativa que por primera vez agrupa a los bancos de cerebros en España.

Como en tantos otros aspectos sociales y científicos, la actual pandemia de COVID-19 supone posiblemente el mayor reto al que han tenido que enfrentarse los bancos de tejidos neurológicos en su historia. Esta enfermedad está siendo especialmente cruel con el grupo de población al que mayori-



tariamente pertenecen los donantes del BT-CIEN, las personas mayores, y en particular las más frágiles y vulnerables de ellas. El BT-CIEN, al igual que el resto de los bancos de tejidos neurológicos, deberá superar esta crisis de la mano de sus donantes potenciales y actuales, y de nuestro sistema sanitario y sociosanitario. La reanudación de los programas de donación de tejido cerebral, ahora suspendidos temporalmente, significará que la pandemia ha sido superada en nuestro país.

Equipo de trabajo

Durante el año 2020 el equipo de trabajo del Departamento de Neuropatología ha estado compuesto por los

siguientes profesionales:

Dr. Alberto Rábano (Neuropatólogo), responsable del departamento de Neuropatología y Director Científico del Banco de Tejidos CIEN.

Laura Saiz Aúz (Gestión de muestras)

Eugenia Hitt Rech (Técnica de Neuropatología).

Personal colaborador (equipo de autopsias de 24h):

Luis Javier Martín Lentijo (Técnico de Neuropatología)

M^a Cruz Santiago San Marcos (Técnica de Neuropatología)



3.2.4. Departamento de Bioquímica y Genética Molecular

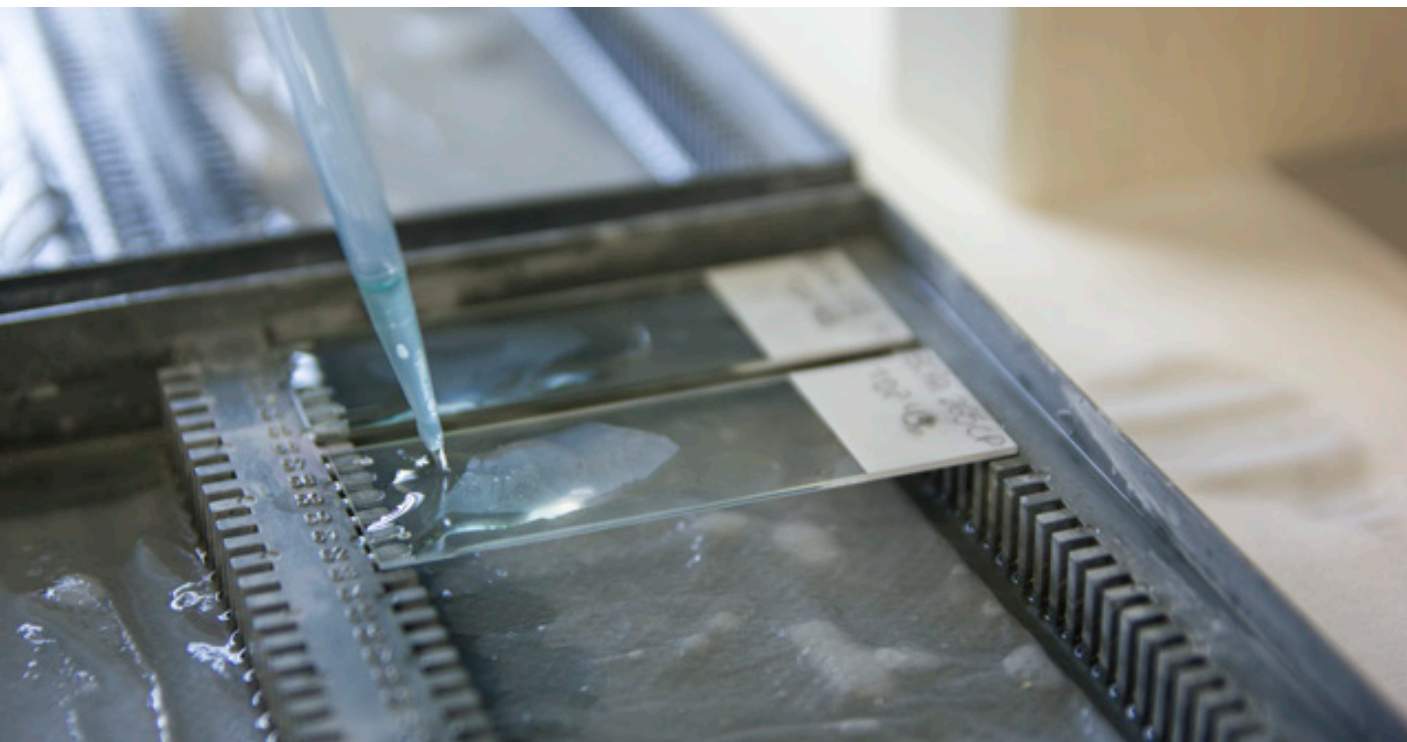
El envejecimiento de la población y la creciente epidemia de la enfermedad de Alzheimer (EA) ponen en relieve la importancia de la investigación en los mecanismos moleculares de la patología, así como en el desarrollo de métodos de detección precoz de la enfermedad para realizar una evaluación adecuada del riesgo y poder implementar terapias tempranas y eficaces. Actualmente, es ampliamente aceptado que los cambios a nivel celular asociados con la EA, incluyendo la formación de placas y ovillos neurofibrilares comienzan muchos años antes de que los síntomas clínicos sean evidentes o que exista una muerte neuronal importante. Por ello, es de gran importancia el desarrollo de biomarcadores que permitan identificar a los pacientes con EA incipiente o personas asintomáticas, de forma que se puedan iniciar los tratamientos encaminados a detener la neurodegeneración antes de que ésta sea irreversible.

Los marcadores bioquímicos más extensamente estudiados son la proteína tau (total y distintas isoformas fosforiladas) y el péptido β amiloide en líquido cefalorraquídeo (LCR) que están directamente relacionados con la patología neurofibrilar y amiloide, respectiva-



Miembros del departamento de Bioquímica y Genética Molecular

mente. Sin embargo, los inconvenientes derivados de la obtención del LCR, unidos a una limitada precisión de estos ensayos en fases tempranas, ponen de relieve la necesidad de identificar nuevos marcadores, especialmente en fluidos biológicos más accesibles como la sangre. Actualmente, numerosos investigadores creen que tanto el desarrollo de las patologías neurofibrilar y amiloidea en la EA representan sucesos relativamente tardíos en la evolución de la enfermedad, que pueden reflejar o no las disfunciones bioquímico-moleculares fundamentales que dan origen a la enfermedad. Las manifestaciones clínicas de la EA están precedidas por una fase preclínica asintomática, tras la cual aparecen los primeros síntomas en la fase prodrómica de la enfermedad caracterizados por un deterioro cognitivo leve (DCL). En este sentido, la EA se puede entender como un proceso continuo que evoluciona desde las fases asintomáticas a la fase de demencia. Esta evolución está en gran medida determinada por variantes genéticas de riesgo y está asociada a cambios bioquímicos que idealmente pueden servir como marcadores tempranos de la enfermedad.



Actividades del departamento

La actividad del departamento de Bioquímica y Genética Molecular se centra en la búsqueda de biomarcadores de diagnóstico temprano de la enfermedad de Alzheimer y en el estudio de factores de susceptibilidad genética de la EA y otras enfermedades neurodegenerativas. Esta actividad tiene los siguientes objetivos: profundizar en las bases moleculares de la enfermedad y desarrollar algoritmos predictivos que combinen información sobre marcadores genéticos y bioquímicos con valor diagnóstico, pronóstico o de respuesta a terapias modificadoras.

Con este objeto, la investigación multidisciplinar con el resto de departamentos de la Fundación CIEN, junto con el

Banco de Tejidos CIEN (BT-CIEN), son decisivos para trabajar en los dos proyectos principales de la Fundación CIEN -Fundación Reina Sofía: el Proyecto Vallecas de detección precoz de la enfermedad de Alzheimer y el Programa de Investigación del Centro Alzheimer de la Fundación Reina Sofía

- **Proyecto Vallecas**

En la actualidad se sabe que los procesos patológicos que determinan el Alzheimer se inician muchos años antes de que la enfermedad produzca los primeros síntomas apreciables en los pacientes. La experiencia derivada de los más recientes ensayos clínicos nos indica que futuros tratamientos farmacológicos para ser eficaces deberán ser aplicados en fases tempranas de la

enfermedad, idealmente en la “población en riesgo” que haya desarrollado estas lesiones subclínicas, o que tenga un mayor riesgo de desarrollarlas que el resto de la población. En este contexto se enmarca el Proyecto Vallecas que se constituye como un proyecto longitudinal específicamente dirigido a descubrir los factores que nos permitan detectar esta “población en riesgo” en una fase de la patología potencialmente tratable.

Durante el año 2020 se han estudiado 91 voluntarios, con la siguiente distribución: 2 voluntarios de la quinta visita de seguimiento del estudio, 33 voluntarios de la sexta visita y 13 de la séptima visita.

De todos los voluntarios se ha obtenido

una muestra de sangre, que es inmediatamente trasladada al laboratorio para su fraccionamiento en alícuotas siguiendo el denominado protocolo del Instituto de Neurología de Viena, que permite la obtención de distintos tipos de muestras para su clasificación y almacenamiento. Adicionalmente, se procesa un tubo de sangre (BD-CPT citrato Vacutainer) para el aislamiento de leucocitos mononucleares, y otro tubo sin anticoagulante para la obtención de suero. Además, se han recogido muestras de saliva de 43 voluntarios.

Protocolo del Instituto de Neurología de Viena para el procesamiento de la sangre en distintas fracciones para la búsqueda de biomarcadores y genes de susceptibilidad

Dentro del departamento de Bioquímica y Genética Molecular, la actividad del Proyecto Vallecas se muestra en la tabla siguiente:

EVALUACIÓN	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	TOTAL
Nº MUESTRAS	1169	767	755	699	663	447	314	131	0	4645
Muestras 2020	0	0	0	0	0	0	13	33	2	48
Total	1169	767	755	699	663	447	327	164	2	4993
Nº ALÍCUOTAS	16366	10738	10570	9786	9282	6258	4578	2296	28	69902

El tipo de alícuotas primarias que se obtienen por duplicado son las siguientes:

- Sangre Total (ST)
- Plasma Rico en Plaquetas (PRP)
- Plasma Pobre en Plaquetas (PFP)
- Capa leucoplaquetaria (Buffy Coat, BC)
- Eritrocitos (RBC)
- Leucocitos Mononucleados (LM)
- Suero (Suero)

A partir de la sangre total se ha extraído el ADN genómico de todos los participantes que han dado consentimiento informado para ello y se ha analizado el gen APOE, importante marcador de riesgo genético en la enfermedad de Alzheimer. La comparación de la frecuencia de la frecuencia del alelo APOE ε4 entre los pacientes del CAFRS y los voluntarios del Proyecto Vallecas confirma que el alelo ε4 está asociado a un mayor riesgo a sufrir enfermedad de Alzheimer con un OR=3.53 (p<0.001). Asimismo, se observa que APOE e2 representa un factor protector con un OR=0.38 (p<0.001). Con el objetivo de definir distintas subpoblaciones de riesgo genético se han analizado otros posibles genes de susceptibilidad genética en un subgrupo de participantes (ver más abajo).

GENOTIPOS APOE	n
e2/e2	5
e2/e3	118
e2/e4	10
e3/e3	848
e3/e4	195
e4/e4	12

Distribución de los genotipos del gen APOE en la población de voluntarios del Proyecto Vallecas

Es también importante remarcar que las muestras obtenidas de los voluntarios del Proyecto Vallecas con edades comprendidas entre 70 y 85 años (en la visita inicial de reclutamiento) y que cuentan con una evaluación integral

del estado cognitivo, sociológico y de neuroimagen es óptima para su utilización como población control en diversos proyectos relacionados con las enfermedades neurodegenerativas y especialmente la enfermedad de Alzheimer. El seguimiento de los voluntarios nos permitirá detectar de forma precoz, incluso antes de que se hayan manifestado los síntomas clínicos,

biomarcadores y factores de susceptibilidad asociados a la enfermedad de Alzheimer.

- **Programa de Investigación del Centro Alzheimer de la Fundación Reina Sofía**

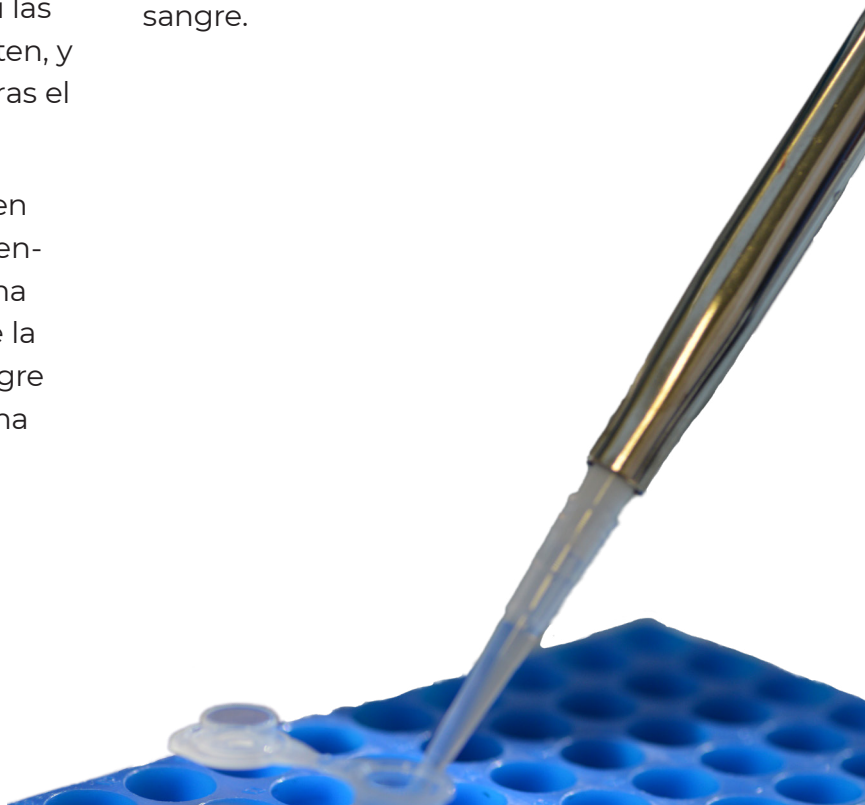
El **Programa de Investigación del Centro Alzheimer de la Fundación Reina Sofía**, está enfocado al seguimiento regular y protocolizado de una cohorte de pacientes con demencia del CAFRS, tanto residentes del Centro como asistentes al Centro de Día, con el objetivo principal investigar la fase final de la enfermedad de Alzheimer. Los pacientes se incorporan al programa de seguimiento tras la firma de un Consentimiento Informado por parte de un familiar o tutor. Este programa de Investigación consta de i) una evaluación clínica y neuropsicológica semestral, ii) una toma de muestra de sangre semestral, coincidiendo con la toma para analítica habitual de la residencia, iii) la realización de una resonancia magnética craneal anual, si las condiciones del paciente lo permiten, y iv) la donación de tejido cerebral tras el fallecimiento del paciente.

El CAFRS atiende a 156 pacientes en régimen de residencia y a 40 pacientes en el Centro de Día. El programa de seguimiento del CAFRS incluye la obtención de una muestra de sangre semestral, coincidiendo con la toma

Muestras obtenidas hasta 31-12-

realizada de forma rutinaria en el Centro para analítica convencional. De este modo, se evita la realización de una nueva venopunción en los pacientes exclusivamente con fines de investigación. Tras la extracción, cada muestra de sangre se procesa inmediatamente y da lugar a 24 alícuotas que incluyen diversos derivados hemáticos (sangre total, plasma, suero, etc.), incluyendo la extracción de ADN para estudios genéticos.

Las alícuotas obtenidas de las muestras de sangre se incorporan al archivo del Banco de Tejidos CIEN (BT-CIEN) de acuerdo con los protocolos del biobanco. El número total de muestras incorporadas hasta el momento al BT-CIEN, correspondientes al plan de seguimiento del Programa de Investigación del Centro Alzheimer de la Fundación Reina Sofía, es de 3.412 (15,2% correspondientes a pacientes del Centro de Día), que han dado lugar a un total de 47.768 alícuotas de diferentes fracciones derivadas de las muestras de sangre.



EVALUACIÓN	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	TOTAL
Residencia	0	4	2	7	5	5	3	4	0	3	2	1	2	0	0	0	0	0	184
Centro de Día	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	26

Acumulado 2020

EVALUACIÓN	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª
Residencia	349	324	283	241	229	183	157	146	141	131	99	89	74	68	45	39	35	27	202
Centro de Día	133	102	77	58	44	29	15	10	6	4	4	4	3	1	1	1	0	0	26

2020 en función del número de evaluaciones semestrales. Arriba: muestras obtenidas en 2020 ; Abajo: muestras acumuladas desde el inicio del Programa de Investigación del Centro Alzheimer de la Fundación Reina Sofía.

En consonancia con otros estudios, el análisis del polimorfismo del gen APOE en los pacientes del CAFRS revela una elevada presencia del alelo $\epsilon 4$ y una menor presencia del alelo $\epsilon 2$ (ver figura inferior). Estos datos se asocian además con un fenómeno de adelantamiento de la edad de inicio de la enfermedad de Alzheimer para el alelo $\epsilon 4$, y el fenómeno inverso de retraso de la edad de inicio asociado al alelo $\epsilon 2$, observado en otras cohortes.

GENOTIPOS APOE	n
e2/e2	0
e2/e3	19
e2/e4	5
e3/e3	214
e3/e4	168
e4/e4	35

Distribución de los genotipos del gen APOE en la población de pacientes del CAFRS.



- **Otros Proyectos**

Actualmente se está trabajando en diversas líneas de estudio basadas en la utilización conjunta de marcadores bioquímicos y datos genéticos.

- **MicroRNAs y marcadores de metabolismo lipídico como potenciales nexos de unión con la disfunción vascular y la patología de la enfermedad de Alzheimer (SAF2016-78603-R)**

Este proyecto, financiado por el MINECO (Proyectos RETOS) y que ha tenido como Investigadores Principales a los Dres. Miguel Medina y Miguel Calero, finalizó el 31 de diciembre de 2020.

Durante este período se ha explorado el posible papel de los miRNAs y marcadores del metabolismo lipídico como posibles vínculos entre la disfunción vascular periférica y la fisiopatología de la EA, habiendo identificado algunos miRNAs y desarrollado técni-

cas avanzadas de determinación de sus niveles en sangre, en particular el miR206. Además, hemos desarrollado algoritmos diagnósticos que nos permiten avanzar en la identificación de individuos cognitivamente sanos, pero con un mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo y EA en un futuro. Los resultados del proyecto han dado lugar a numerosas publicaciones en revistas científicas internacionales y se han presentado también en varios congresos nacionales e internacionales. Por último, se han registrado dos patentes directamente relacionadas con los resultados del proyecto, una de las cuales se ha licenciado a una empresa biotecnológica española.

- **Mecanismos moleculares asociados a factores de riesgo y resiliencia en neurodegeneración. Metabolismo lipídico y dinámica de membranas (PID2019-110401RB-I00)**

Este proyecto ha sido financiado por el MICINN y cuenta como Investigadores Principales a los Dres. Miguel Medina y Miguel Calero. Su objetivo general es explorar los mecanismos moleculares y celulares que confieren susceptibilidad o protección/resistencia al inicio y la progresión de la enfermedad de Alzheimer

(EA) y los trastornos relacionados, centrándose en la interacción del metabolismo de los lípidos y la dinámica de la membrana con la propagación transcelular de proteínas patognomónicas en el cerebro. Para este propósito, analizaremos el envejecimiento cerebral fisiológico y patológico, enfocándonos específicamente en la modulación mediada por apolipoproteínas en la propagación de la patología neurofibrilar tau y la patología amiloide. Nuestra hipótesis de trabajo se basa en la idea de que el metabolismo lipídico y la dinámica de membranas (y más específicamente ApoE como regulador clave de la homeostasis del colesterol) son elementos comunes que regulan el inicio y la progresión en distintas enfermedades neurodegenerativas. Por lo tanto, nuestro objetivo es el estudio de los factores de riesgo y protección/resiliencia que contribuyen al desarrollo de la enfermedad o la resiliencia cerebral en edades avanzadas. Para ello, planteamos tres objetivos interconectados y complementarios con el objeto de abordar el estudio de potenciales vías moleculares que subyacen a los mecanismos de susceptibilidad y protección, así como su papel potencial en la



propagación de la patología. El primer objetivo se basa en resultados del proyecto anterior (SAF2016-78603-R) y también explota datos genéticos del GWAS en curso con las muestras de los voluntarios del proyecto Vallecas.

El primer objetivo identificará nuevos factores de riesgo relacionados con la duración de la enfermedad, la tasa de progresión y la edad de inicio. Para este propósito, con los datos genéticos disponibles realizaremos análisis de asociación con especial énfasis en la potencial interacción con los haplotipos de APOE. También validaremos y caracterizaremos funcionalmente algunos miRNA identificados previamente como biomarcadores de deterioro cognitivo leve y EA. El segundo objetivo se centra en la identificación del mecanismo de resiliencia en personas mayores de 80 años cognitivamente intactas. Para este propósito, estudiaremos factores genéticos, características distintivas del envejecimiento, marcadores de neurodegeneración y determinantes estructurales de resiliencia en nuestras cohortes de casos y controles de EA. El último objetivo aborda el papel de las vías específicas de riesgo/protección en la propagación célula a célula de la patología tau mediante el uso de modelos celulares y animales. Además, analizaremos en el tejido cerebral la expresión y localización de proteínas que modulan la patología tau.

Este proyecto sigue un enfoque multi-

disciplinar, integrado en una estrategia de investigación con amplio recorrido centrada en la comprensión de la neurodegeneración, y en particular de la EA. El proyecto proporcionará información crucial sobre la relación funcional entre el desarrollo de la patología tau, metabolismo lipídico y dinámica de membranas. La estrategia experimental descrita podría eventualmente extenderse fácilmente a otros estudios y factores de riesgo/protección para la EA y otras tauopatías. La identificación de los efectos biológicos de estos factores clave en la EA en los estudios preclínicos es esencial para el desarrollo de terapias basadas en la evidencia.

- **Consortio Español de Genética en Demencias (DEGESCO).**

Asimismo, la Fundación CIEN continúa su activa participación en el Consorcio Español de Genética en Demencias (DEGESCO) y en este contexto se siguen realizando actividades de investigación orientadas a la definición de nuevos factores de riesgo genético y la participación del consorcio nacional en propuestas internacionales. Las muestras del Proyecto Vallecas y del Programa de Investigación del CAFRS se han utilizado en estudios de asociación genética de genoma completo (GWAS). Estos estudios de asociación, además de servir de réplica en una población española de estudios realizados en otras poblaciones, nos permitirán determinar los factores genéticos más

importantes en el desarrollo de disfunción cognitiva en nuestra población del Proyecto Vallecas, así como definir endofenotipos basados en variaciones genéticas y características concretas y medibles de los pacientes y controles basadas en medidas clínicas de neuroimagen, bioquímicas o patológicas (ver figura).

AÑO	LCR (n)
2008	3
2009	11
2010	32
2011	38
2012	54
2013	38
2014	57
2015	61
2016	58
2017	58
2018	53
2019	47
2020	9
TOTAL	519

Muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) obtenidas post-mortem desde el año 2008.

En este sentido, hemos participado en un gran estudio europeo de asociación genética de genoma completo que agrupó conjuntos de datos de casos y controles disponibles de más de 450.000 sujetos. El estudio identificó seis nuevas variantes genéticas asociadas con el riesgo de padecer la enfer-

medad de Alzheimer (cerca de APP, CHRNE, PRKD3 / NDUFAF7, PLCG2 y dos variantes exónicas en el gen SHARPIN). La evaluación del riesgo poligénico y la estratificación por APOE revelan una diferencia de 4 a 5,5 años en la mediana de edad de inicio de los pacientes con enfermedad de Alzheimer en sujetos portadores de APOE ε4. Este estudio nos permite refinar el estudio de los mecanismos moleculares subyacentes a la patología, mientras que la puntuación de riesgo poligénico proporciona una herramienta para seleccionar individuos en alto riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer.

- **Banco Europeo de ADN para la caracterización de la herencia no identificada - A European DNA bank for deciphering the missing heritability of Alzheimer's disease - EADB (European AD DNA Bank) y Proyecto GR@ACE (Genomic Research at Fundació ACE)**

Descifrar el panorama genético de la enfermedad de Alzheimer (EA) es esencial para definir las vías fisiopatológicas implicadas y para traducir con éxito la genómica al potencial atención médica a medida. Para generar el conocimiento más completo de la genética de la EA, se ha creado un biobanco europeo de datos genéticos de la enfermedad de Alzheimer (EADB). Este proyecto es una iniciativa de colaboración internacional que se vehicula a través del consorcio DEGES-

CO y que pretende aumentar significativamente la generación de datos basados en GWAS. En este estudio se podrán analizar más de 30.000 casos de AD y 40.000 controles de 11 países. Se han realizado GWAS y estudios estadísticos complementarios (basados en datos de genotipo e imputación), con el fin de identificar nuevos factores genéticos e identificar mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad. Así, se ha multiplicado el número de muestras de EA disponibles por más de 4 en Europa y por casi 2 en todo el mundo. La realización de este proyecto ha permitido identificar 31 nuevos loci asociados con el riesgo de EA, además de los 34 loci ya conocidos. Los análisis indicaron claramente la participación de conjuntos de genes relacionados con amiloide y Tau, pero también destacó la microglía, en la que el aumento de la expresión génica corresponde a un riesgo de EA más significativo. Además, nueve de los nuevos genes candidatos se expresan principalmente en microglia. Finalmente, se observó que una puntuación de riesgo poligénico generada a partir de este nuevo paisaje genético está fuertemente asociada con el riesgo de progresión de deterioro cognitivo leve (DCL) a demencia, independientemente de la edad y el alelo APOE ϵ 4.

Adicionalmente, en el contexto del consorcio DEGESCO, se ha iniciado la colaboración con el proyecto GR@ACE, liderado por la Fundación ACE, que

se llevará a cabo en tres años, y cuyo objetivo es la aplicación de las tecnologías genómicas de alta resolución para la identificación de una nueva generación de genes que aporten datos en el diseño de nuevos tratamientos para hacer frente a la enfermedad de Alzheimer.

También se ha desarrollado un proyecto en colaboración con el laboratorio del Dr. Carlos Dotti (Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa") con el objetivo de determinar la posible relación funcional entre la hemoproteína neuroglobina y los niveles de péptido amiloide. Nuestros análisis mostraron que los niveles plasmáticos de Ngb en personas mayores se encuentran disminuidos en aquellos individuos cuyas habilidades cognitivas empeoraron durante un período longitudinal de 5 años período de seguimiento. Estos resultados han sido publicados a finales del año 2020 (de Vidaña et al, 2020 Front. Neurosci. 14:562581)

En relación con el estudio de biomarcadores, y también el contexto colaborativo con la empresa Biocross SL, así como con diversos hospitales españoles, se continúa con el desarrollo de una prueba no genética adaptada a la rutina diagnóstica hospitalaria para la determinación de ApoE4 en sangre como marcador del riesgo de la enfermedad de Alzheimer y que actualmente ha obtenido marcado CE.

Otras colaboraciones:

- Valoración de los niveles de lactoferrina en saliva como marcador de la enfermedad de Alzheimer en colaboración con los doctores Eva Carro y Félix Bermejo del Hospital 12 de Octubre
- Estudio del papel de la lipofuscina en la neurodegeneración en colaboración con la Dra. A Kun de la Universidad de la República, Uruguay
- Determinación de niveles plasmáticos de miRNAs utilizando nuevos aparatos basados en técnicas de microfluidos. En colaboración con los Dres. Tobias Engel (RCSI, Dublín) y Robert Forster (Dublin City University).

Contribución al BT-CIEN

El departamento de Bioquímica y Genética Molecular, también contribuye al BT-CIEN con el procesamiento de distintas muestras, y colabora en diversos proyectos externos enfocados en la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas.

En el contexto de investigación centrada en el estudio de biomarcadores y factores de susceptibilidad genética, el departamento de Bioquímica y Genética Molecular se encarga de la obtención, procesamiento y almacenaje de muestras biológicas para investigación asociada a distintos proyectos o para su depósito en el BT-CIEN, cuya finalidad última es su uso en distintas áreas investigación sobre enfermedades neurodegenerativas.

Actualmente, el departamento contribuye al BT-CIEN con diversas muestras biológicas



entre las que se encuentran 519 muestras de líquido cefalorraquídeo procedentes de donantes de cerebro y 456 muestras de piel y 319 muestras de saliva.

Equipo de trabajo

En 2020, el equipo de trabajo del departamento de Bioquímica y Genética Molecular ha estado compuesto por los siguientes profesionales:

Miguel Calero Lara (Dr. CC. Químicas). Responsable del Departamento. Hasta abril de 2020.

Miguel Medina Padilla (Dr. CC Biológicas). Responsable del Departamento. Desde abril de 2020.

Ana Belén Pastor López (Técnica de laboratorio)

Alicia Ruiz González (Licenciada en CC Biológicas). Desde diciembre de 2020.

Colaboradores

Olga Calero Rueda (Dra. CC. Biológicas)

Andrés Rodríguez Martín (Técnico de Laboratorio adscrito al Convenio Fundación CIEN-Biocross)

Sergio Veiga Herrero (Dr. CC. Biológicas adscrito al Convenio Fundación CIEN-Biocross)



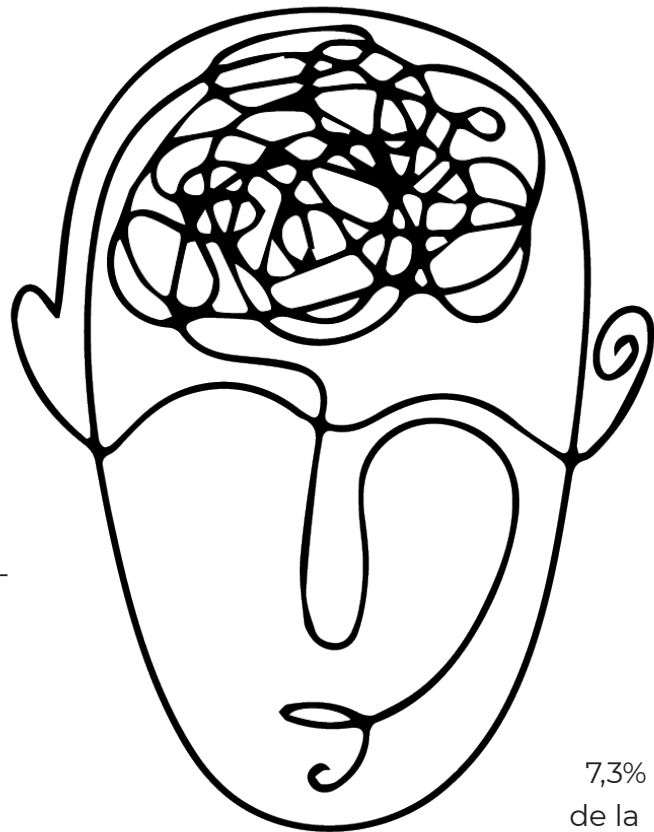
04.

Proyecto Vallecas

4.1. Introducción

El envejecimiento es uno de los mayores factores de riesgo para algunas de las enfermedades más prevalentes tales como el cáncer, los trastornos cardiovasculares o las enfermedades neurodegenerativas, pero mientras el número de casos de las dos primeras tiende a estabilizarse, el número de enfermos con patologías neurodegenerativas, fundamentalmente demencia, sigue creciendo exponencialmente. Según las estimaciones demográficas del Instituto Nacional de Estadística, en 2019 viven en España 8,9 millones de personas con 65 o más años (un 19,4% de la población) y se estima que en 2050 alrededor de 15 millones de españoles (aproximadamente un tercio de nuestra población) será mayor de 65 años. De hecho, la combinación de una de las esperanzas de vida más altas del mundo y una de las tasas de natalidad más bajas convierten a la población española en la de mayor edad a nivel europeo y una de las más envejecidas del mundo junto con Corea del Sur y Japón.

La demencia es un síndrome clínico que se caracteriza por un deterioro cognitivo progresivo lo bastante grave como para afectar al funcionamiento personal y social de un individuo. La enfermedad de Alzheimer (EA) representa la primera causa de demencia en nuestro entorno. Según datos del Centro Nacional de Epidemiología, el



7,3%
de la
pobla-
ción ma-
yor de 65 años

podría padecer esta enfermedad en la actualidad. En total, la EA constituye alrededor del 75% de la etiología de las demencias, bien de forma aislada o bien en combinación con la patología cerebrovascular. Como consecuencia del incremento de la esperanza de vida y del progresivo envejecimiento de la población en los países occidentales, la demencia representa un enorme reto para los sistemas de salud públicos. En nuestro país, se estima que en el año 2050 aproximadamente un millón de españoles podría padecer demencia.

De acuerdo con la "Encuesta de discapacidad, autonomía personal y situaciones de dependencia", elaborada por el Instituto Nacional de Estadística,

la tasa de discapacidad debida a una demencia se sitúa en 90 casos por cada 1.000 habitantes. No obstante, el impacto de la demencia no solo se produce directamente sobre el paciente, sino que también tiene una gran repercusión sobre su entorno familiar y social en relación con aspectos afectivos, organizativos y económicos. En este sentido, la demencia debe entenderse como un problema social que debe ser abordado de una manera global.

La transición desde un estado cognitivamente sano a la demencia debida a EA es un proceso continuo en el que pueden reconocerse diferentes estadios intermedios, preclínicos y prodrómicos. Dichos estadios se caracterizan por la presencia de un deterioro cognitivo incipiente que incrementa la probabilidad de conversión a demencia en el futuro. Una intervención terapéutica eficaz en estas fases previas a la EA podría eventualmente retrasar la evolución del deterioro y disminuir así la prevalencia de la enfermedad. Por este motivo, uno de los desafíos a los que se enfrenta actualmente la investigación es el desarrollo de instrumentos útiles que permitan el diagnóstico precoz de la EA.

Actualmente, no existe un método fiable que permita predecir con garantías qué individuos en esos estadios preclínicos presentan mayor riesgo de convertir a demencia. La aparición en la última década de distintas técnicas

de diagnóstico por neuroimagen (por ejemplo, PET cerebral de amiloide) ha supuesto un considerable avance para la investigación, si bien su uso en la práctica clínica diaria no es viable debido a su elevado coste económico.

La investigación epidemiológica descriptiva más reciente en demencias está permitiendo investigar cómo la prevalencia y la incidencia están cambiando con el tiempo. Para establecer tendencias claras, estas comparaciones deben basarse en estudios que utilizan métodos de diagnóstico y de investigación similares de manera consistente a lo largo del tiempo. Es importante tener en cuenta que los principales factores de riesgo no genéticos para el desarrollo de demencia están relacionados con el estilo de vida, lo que hace particularmente importante la realización de estudios en población española. Cambios importantes en nuestra sociedad y mejoras en las condiciones de vida y educación en las últimas décadas pueden tener una influencia decisiva no solo en la salud física, sino también mental y cognitiva y por tanto en la incidencia de la demencia en la población de edad avanzada. Así, el análisis de factores de riesgo relacionados con los síntomas de demencia debe ir acompañado de una caracterización fenotípica exhaustiva con el fin de proporcionar una mayor comprensión de los mecanismos neurobiológicos subyacentes.

El concepto de estudio poblacional - es

decir, el reclutamiento de participantes desde contextos comunitarios para asegurar una representación de toda la población -, debe ser incorporado en futuras investigaciones neurobiológicas y neuropatológicas en demencia. Los resultados de pequeñas muestras basadas en la clínica, que incluyen solo pacientes de clínicas de memoria u otros servicios médicos, han limitado inherentemente la generalización y el considerable potencial de sesgo debido al reclutamiento altamente selectivo. En particular, las personas que están socialmente desfavorecidas tienen menos probabilidades de participar en esa investigación. La integración de la neurociencia con los estudios poblacionales y los abordajes epidemiológicos neurocientíficos tiene una importancia vital y brinda la oportunidad de integrar la comprensión de la salud del cerebro, la neurobiología y la neuropatología dentro de la población en general para apoyar una mejor prevención, atención y cura de la demencia.

El principal objetivo del estudio poblacional 'Proyecto Vallecas', de detección precoz de enfermedad de Alzheimer, es resolver, a través del seguimiento evolutivo, la mejor combinación de parámetros clínicos y de pruebas complementarias (neuroimagen y laboratorio) que permitan interpretar, a medio y largo plazo, las singularidades que distinguen a las personas que desarrollarán una alteración de memoria (DCL

y demencia) de aquellas que no la desarrollarán. Así, se desea identificar los múltiples marcadores que nos permitan reconocer eventualmente el riesgo potencial que cada individuo podría tener de desarrollar en un futuro esta enfermedad.

4.2 Antecedentes: proyecto piloto

Entre junio de 2010 y febrero de 2011 se realizó un estudio piloto como paso previo a la realización del proyecto definitivo. Los objetivos de este estudio piloto fueron los siguientes:

- Comprobar la viabilidad del procedimiento de trabajo, la colaboración de la población diana y la adecuación de los protocolos de exploración a los objetivos del estudio.
- Obtener una información temprana y suficiente de las características de los voluntarios incluidos y de aquéllos que no pudieron ser incluidos, así como de las limitaciones del muestreo real en comparación con el pretendido.
- Obtener experiencia en la aplicación de los diferentes elementos del protocolo y estimar la carga del evaluador y del evaluado.
- Promover el estudio para lograr la participación de voluntarios y la captación de fondos suficientes

para poder llevar a cabo el 'Proyecto Vallecas'.

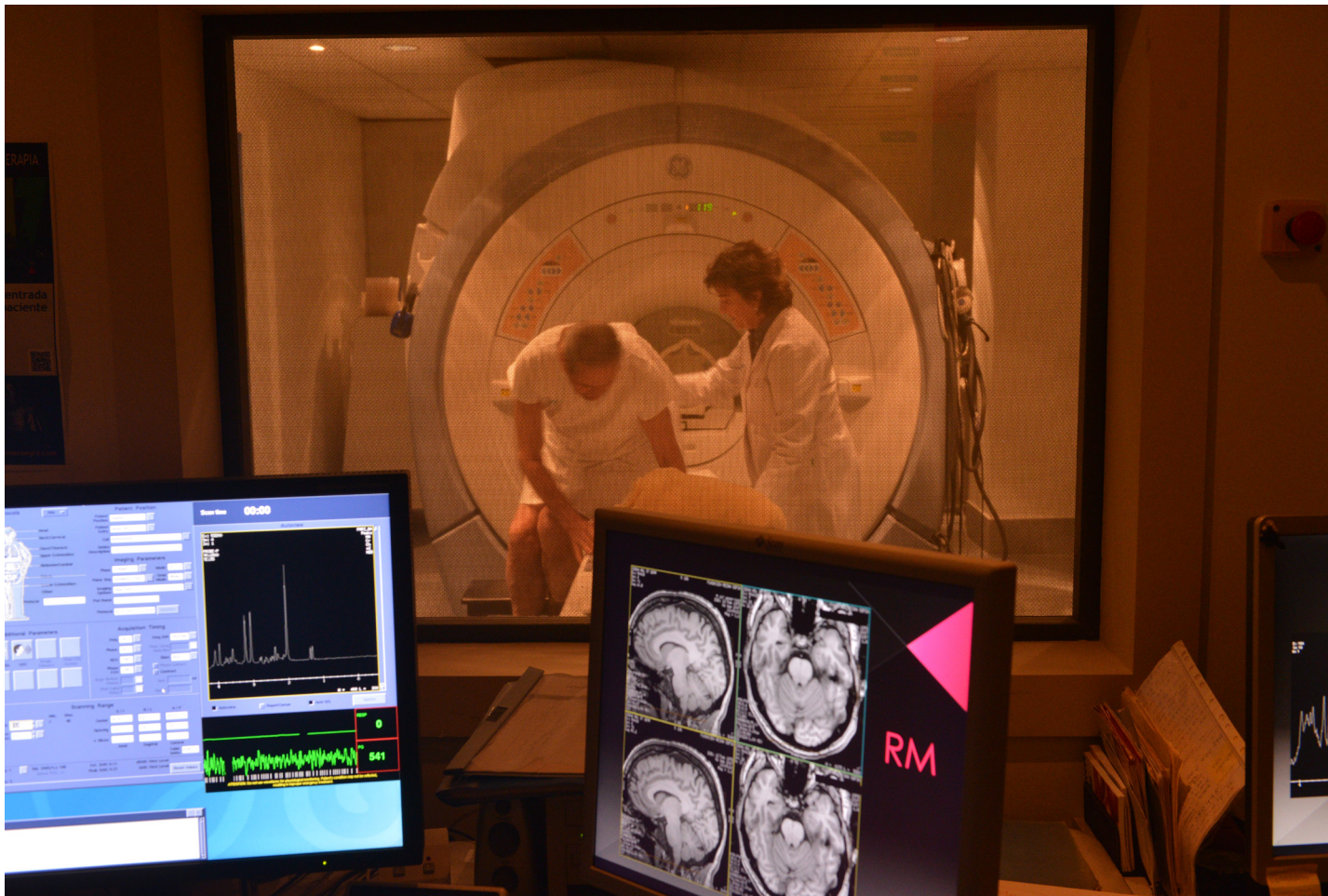
- En esta fase del proyecto participaron un total de 175 voluntarios, de los cuales:
- 95 personas pudieron participar en el proyecto.
- 80 personas no pudieron participar debido a que cumplían algún criterio de exclusión.

4.3. El Proyecto Vallecas

Tras la realización y análisis del estu-

dio piloto se modificó el protocolo en función de la experiencia adquirida y se estableció una estrategia de captación de voluntarios (campaña de concienciación social en diversos medios, visitas a centros de mayores, contacto con organizaciones de jubilados, etc.). En septiembre de 2011, tras el "Global Summit on Alzheimer Disease Research" celebrado en Madrid, se puso en marcha el 'Proyecto Vallecas' con el apoyo económico de la Fundación Reina Sofía.

El 'Proyecto Vallecas' se desarrolla en la Unidad de Investigación del Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía por



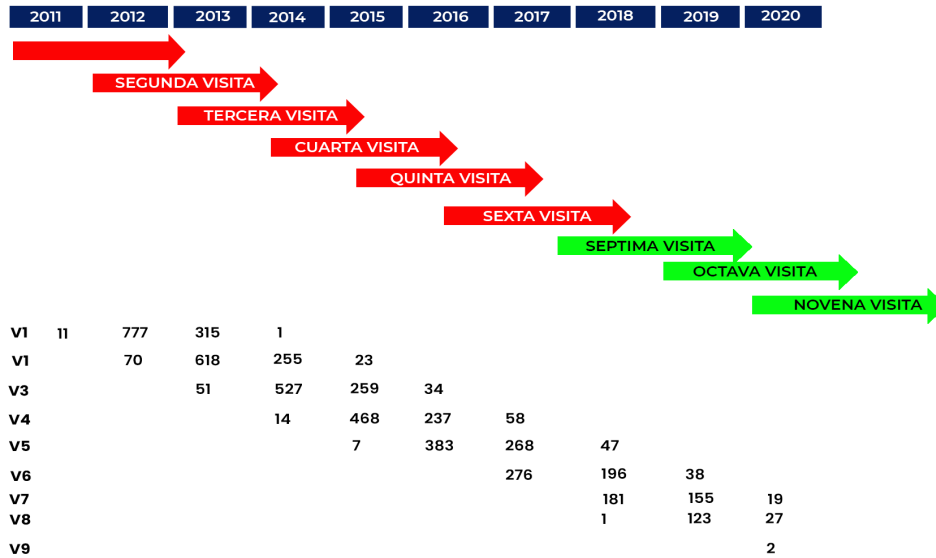
investigadores de la Fundación CIEN (Instituto de Salud Carlos III). Su principal objetivo consiste en determinar un algoritmo probabilístico para la identificación de individuos en riesgo de presentar demencia tipo EA en el transcurso de unos años. Dicho algoritmo se basará en la conjunción de datos sociodemográficos, clínicos, neurológicos, neuropsicológicos, genéticos, bioquímicos (procedentes de determinaciones en sangre) y de neuroimagen (varias modalidades de resonancia magnética 3 Tesla).

La fase de reclutamiento de los participantes del 'Proyecto Vallecas' se extendió desde octubre de 2011 hasta diciembre de 2013. Finalmente, se reclutó un total de 1.213 voluntarios de ambos sexos con edades comprendidas entre 70 y 85 años que fueron inicialmente evaluados. Una vez incluidos en el estudio, el proyecto realiza un seguimiento anual con objeto de valorar el perfil evolutivo de todos los participantes, identificando específicamente a aquellos que desarrollen deterioro cognitivo y/o demencia. A comienzos del año 2018, se firmó un convenio entre la Fundación CIEN y la Fundación Reina Sofía para extender la duración del Proyecto Vallecas más allá de los cinco años de seguimiento originalmente previstos. Esta segunda fase cubierta por el nuevo convenio, permitirá el seguimiento de la cohorte durante cuatro años adicionales.

Al inicio del año 2020 se había com-

pletado la sexta visita para el conjunto de la cohorte, se estaba finalizando la séptima, y se realizaba las octavas y novenas visitas. El seguimiento regular de la cohorte se vio afectado bruscamente en marzo de 2020 por la irrupción del virus SARS-Cov-2, la expansión de la pandemia de COVID-19, con morbimortalidad especialmente acusada en la población anciana, y los graves brotes de la infección en las residencias de ancianos, como la ubicada en el CAFRS, todo lo cual obligó al confinamiento de la población durante varios meses. El estudio de los voluntarios del Proyecto Vallecas hubo de suspenderse por razones de seguridad, sobre todo, de los voluntarios participantes.

En estas circunstancias, durante el mes de mayo de 2020 se diseñó y realizó una encuesta telefónica en la que se contactó a la mayoría de los voluntarios del Proyecto Vallecas (913 voluntarios, 90%) y se estableció la incidencia, gravedad, mortalidad, rasgos clínicos y factores de riesgo de COVID-19 en esta cohorte de ancianos, y su relación con el tipo de residencia y función cognitiva. Esta encuesta telefónica fue además útil para restablecer contacto con algunos de los voluntarios que habían abandonado el proyecto y para recabar información sobre su estado cognitivo y funcional actual.



A 31 de diciembre de 2020

4.3.1. Valoración inicial

Antes de ingresar en el estudio, los voluntarios interesados en participar fueron sometidos a una evaluación inicial para determinar si cumplían con todos los criterios de inclusión. En general, todos los voluntarios debían cumplir cuatro criterios de inclusión para poder considerar su ingreso en el estudio:

- Firmar un consentimiento informado.
- Tener una edad comprendida entre los 70 y los 85 años de edad.
- Disponibilidad y posibilidad de desplazarse al Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía para las visitas.
- Capacidades visuales y auditivas

que permitan la realización de las evaluaciones del estudio.

Adicionalmente, se estableció una serie de criterios de exclusión entre los que se encontraban los siguientes: i) sospecha o diagnóstico de demencia; ii) incapacidad para realizar estudios de neuroimagen; iii) abuso de alcohol; iv) retraso mental; o v) existencia de antecedentes de determinadas enfermedades psiquiátricas o neurológicas (por ejemplo, esquizofrenia, ictus, traumatismos craneoencefálicos severos, infecciones del Sistema Nervioso Central, déficits vitamínicos sin corregir, etc.).

En la siguiente tabla se muestran algunos datos basales de la cohorte de 1.213 voluntarios del Proyecto Vallecas.

El Proyecto Vallecas en datos

Muestra reclutada	1.213
Excluidos en visita inicial	47 (3,87%)
Edad	
Media de la muestra	74,46 años
Grupo 69-74 años	671 (55,32%)
Grupo 75-79 años	379 (31,24%)
Grupo > 80 años	163 (13,44%)
Sexo	
Mujeres	780 (64,30%)
Hombres	433 (35,70%)
Escolaridad	
Media de la muestra	10,35 años
Analfabetismo	4 (0,34%)
Lee/Escribe	60 (5,11%)
Estudios mínimos (las cuatro reglas)	154 (13,11%)
Estudios Primarios	389 (33,11%)
Bachiller Superior / Formación profesional	282 (23,99%)
Estudios Universitarios	286 (24,34%)

4.3.2. Perfil sociodemográfico

Mediante entrevista estructurada, durante la visita basal se recogieron los siguientes datos personales: sexo, nivel educativo, estado civil, número de hijos, tipo y la cantidad de ingresos económicos, ocupación laboral principal, hábitos de sueño, relaciones sociales, alimentación, ejercicio físico, aficiones y actividades de ocio, etc.

Además, anualmente los voluntarios cumplimentan una escala de calidad de vida y de bienestar subjetivo (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar, ansiedad/depresión, percepción del estado de salud), así como diversos cuestionarios para recabar información relacionada con los estilos de vida.

4.3.3. Evaluación clínica

En cada visita se recoge información relevante de cada voluntario mediante la aplicación de una entrevista clínica semiestructurada:

- Factores de riesgo vascular: tensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo, cardiopatías, accidentes cerebrovasculares.
- Antecedentes neurológicos: retraso mental, traumatismos craneales, etc.
- Consumo y adicción a tóxicos: enolismo / nivel de ingesta habitual de alcohol, adicción/consumo de otras sustancias psicotrópicas.
- Patología psiquiátrica: depresión, distimia, trastorno bipolar, trastornos psicóticos, síndromes por ansiedad.
- Otras enfermedades sistémicas de relevancia: insuficiencia hepática, insuficiencia renal, Síndrome de Apnea Obstruktiva del Sueño (SAOS), etc.
- Antecedentes familiares, con especial atención a antecedentes de demencia o de trastornos del movimiento, retraso en el desarrollo o patología psiquiátrica.
- Tratamiento farmacológico habitual en los últimos cinco años.
- Desde el año 2017 a 2019 se ha facilitado a todos los voluntarios que aceptaron a través de un

consentimiento informado, un dispositivo acelerómetro (Actigraph®), semejante a un reloj de pulsera, para el registro de la actividad física y el sueño durante una semana. En este periodo de tiempo, se obtuvieron estos registros:

- Año 2017: 251 registros
- Año 2018: 375 registros
- Año 2019: 181 registros

Distribuidos de la siguiente forma:

- Voluntarios con 1 solo registro: 249
- Voluntarios con 2 registros: 262
- Voluntarios con 3 registros: 12

Así pues, disponemos de una muestra de 523 voluntarios con un registro o más, y una muestra de 274 voluntarios con un doble registro tras un año de seguimiento.

Esta información ha de ser procesada para obtener una serie de variables de actividad ligera, moderada e intensa, así como indicadores del tiempo y características del sueño.

En 2020 no se han recogido datos del acelerómetro.

4.3.4. Exploración general

Todos los voluntarios son sometidos en cada visita a una exploración general y neurológica estandarizada que inclu-



ye: pares craneales, balance muscular, coordinación, sistema extrapiramidal, marcha, reflejos osteotendinosos, reflejos de liberación de línea media, etc. Se presta especial atención a los siguientes parámetros:

- Alteraciones de la marcha.
- Escritura manual.
- Actividades instrumentales de la vida diaria.

4.3.5. Evaluación neuropsicológica

La evaluación neuropsicológica permite explorar de manera holística los distintos dominios cognitivos (gnosias, atención, memoria, lenguaje, praxias y funciones ejecutivas), así como una serie de variables relacionadas con la afectividad, la conducta y nivel de autonomía en la vida cotidiana de un individuo. Para ello, el neuropsicólogo utiliza distintos instrumentos de evaluación entre los que se incluyen la entrevista clínica, la observación con-

ductual, los test cognitivos y diferentes cuestionarios que permiten recabar información tanto del propio individuo como de un informador fiable.

El protocolo de evaluación neuropsicológica del Proyecto Vallecas fue diseñado para valorar de manera integral el perfil cognitivo de todos los participantes del estudio, así como su evolución a lo largo del seguimiento longitudinal. En concreto, si bien la batería neuropsicológica se centra especialmente en la evaluación de los procesos de memoria, atención y funciones ejecutivas como potenciales marcadores precoces de enfermedad de Alzheimer, el perfil neuropsicológico se completa mediante la obtención de información relacionada con otros dominios cognitivos como el lenguaje, la habilidad visuoespacial y la visuoconstrucción. Todos estos datos permiten identificar los puntos fuertes y débiles en el perfil cognitivo y caracterizar, en caso necesario, el tipo de deterioro cognitivo que presenta un individuo.

A continuación, en la tabla se listan las diferentes pruebas que componen la batería neuropsicológica del Proyecto Vallecas, así como el número de visita en que han sido aplicadas a todos los participantes del estudio:

		VISITAS								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
RENDIMIENTO COGNITIVO	Test de Lectura para evaluar la inteligencia premórbida									
	Mini Mental State Examination (MMSE)									
	Test de Reloj a la Orden									
	Test de Recuerdo Libre y Selectivamente Facilitado									
	Fluidez Verbal Léxica (P, M, R)									
	Fluidez Verbal Semántica (Animales, Frutas y Verduras, Utensilios de cocina)									
	Clave de Números (WAIS-III)									
	Figura Compleja de Rey-Osterreith									
	Dígitos Directos e Inversos (WAIS-III)									
	Gesto Simbólico e Imitación									
	Cambio de Reglas (BADS)									
	Test de los Cinco Puntos									
	Test de Denominación de Boston (BNT-15)									
	QUEJAS COGNITIVAS	Entrevista para la valoración de quejas cognitivas								
Memory Failures in Everyday (MFE)										
DEPRESIÓN Y ANSIEDAD	Geriatric Depression Scale (GDS-15)									
	State-Trait Anxiety Inventory (STAI)									
ESCALAS FUNCIONALES	Functional Activities Questionnaire (FAQ)									
	Clinical Dementia Rating (CDR)									

4.3.6. Determinación de biomarcadores

En la actualidad, está ampliamente aceptado que los cambios moleculares asociados con la EA, incluyendo la formación de placas amiloides y ovillos neurofibrilares, comienzan muchos años antes de la aparición de síntomas clínicos. En los últimos años, se ha puesto de manifiesto la necesidad de definir y desarrollar de nuevos biomarcadores tempranos de la EA que nos permitan evaluar el riesgo y el diagnóstico precoz de la enfermedad. De esta manera, en el 'Proyecto Vallecas' se recogen muestras de sangre para el estudio de marcadores genéticos y bioquímicos. Las muestras se obtienen de acuerdo con el protocolo de "Obtención y Procesamiento de Sangre Humana en el Proyecto Vallecas" y se procesan para obtener diversas frac-

ciones que se almacenan a -80°C . Por un lado, se extrae el ADN de células sanguíneas para determinar, mediante técnicas de PCR y secuenciación, marcadores genéticos asociados con los distintos polimorfismos de los siguientes genes: APOE, CLU, PICALM, BIN1, ABCA7, CRI, APOA1, APOC1, APOC4, CETP, ABCA1, LDLR, PON, SORL1 y BACE1. Estos genes son estudiados utilizando ADN obtenido a partir de la extracción de muestras de la primera visita.

Asimismo, en el contexto del proyecto financiado por el MINECO (Proyectos RETOS) titulado "miRNA and lipid metabolism markers as potential links between vascular dysfunction and Alzheimer's pathophysiology", y cuyos investigadores principales son los Dres. Miguel Medina y Miguel Calero, en colaboración con el grupo del Dr. To-



bias Engel (Royal College of Surgeons, Dublín, Irlanda) se están analizando microRNAs derivados de plasma como potenciales biomarcadores, así como moléculas relacionadas con la disfunción vascular, el metabolismo lipídico y la inflamación: Adiponectina/Acrp30, P-Selectina, ICAM-1, IL-6, MMP-9, Serpina E1/PAI-1, TNF-alfa, VCAM-1, CCL2/MCP-1, IL-1 beta, CXCL8/IL-8, E-Selectina, MMP-3, y CRP. La utilidad de estos biomarcadores es complementaria con la información derivada del estudio de marcadores de riesgo genético ya citados y puede definir factores de riesgo ya puestos de manifiesto en estudios anteriores.

Las muestras de plasma, linfocitos y DNA del proyecto Vallecas recogidas desde el inicio hasta la fecha, se resumen en la siguiente tabla:

EVALUACIÓN	Total
1ª Visita	1169
2ª Visita	767
3ª Visita	755
4ª Visita	699
5ª Visita	663
6ª Visita	447
7ª Visita	327
8ª Visita	164
9ª Visita	2
TOTAL	4993

4.3.7. Estudios de neuroimagen

El conocimiento de las variaciones morfológicas que ocurren en la estructura cerebral a lo largo de la vida es imprescindible para valorar los correspondientes cambios patológicos que ocurren en las enfermedades neurodegenerativas. En este contexto, las técnicas de neuroimagen como la Resonancia Magnética (RM) han permitido importantes avances en la comprensión de los cambios cerebrales relacionados con la edad.

La RM es un instrumento no invasivo que permite el estudio del envejecimiento normal de los individuos en diferentes momentos de su vida. Sin embargo, las técnicas de RM convencional son incapaces de detectar y cuantificar cambios microestructurales dependientes de la edad que sí han sido descritos en estudios post-mortem del tejido cerebral. En consecuencia, el proyecto pretende realizar una serie de estudios basados en diversas técnicas modernas de RM que puedan proporcionar índices cuantitativos volumétricos de los cambios morfológicos.

En este sentido las técnicas de Morfometría basadas en voxels (VBM, por sus siglas en inglés), fundamentadas en la creación de comparaciones estadísticas de patrones de sustancia gris y blanca, son el método de elección en la investigación. El poder discriminatorio de la volumetría en patología

degenerativa como la Enfermedad de Alzheimer (reducción volumétrica de regiones específicas como amígdala, hipocampo, corteza entorrinal, etc.) se reduce si los cambios morfológicos dependientes de la edad no están bien establecidos en los sujetos control, por lo que resulta imprescindible disponer de muestras amplias y bien cuantificadas.

- **Estudio estructural (volumetría 3D, T2 y FLAIR)**

La determinación de la pérdida progresiva de volumen cerebral durante el envejecimiento, especialmente en sustancia blanca, nos proporciona índices cuantitativos volumétricos de los cambios morfológicos asociados a la edad. En este sentido, las técnicas de VBM, basadas en la creación de comparaciones estadísticas de patrones de sustancia gris y blanca, son el método de elección y nos permiten determinar la reducción volumétrica de la amígdala, hipocampo, corteza entorrinal, etc.

- **Estudio de difusión (b: 800)**

La sustancia blanca, debido en parte a degeneración Walleriana y en parte a disminución de la conectividad por disminución de la actividad cortical, presenta cambios ultraestructurales que pueden ser detectados con Técnicas de Difusión (DTI, por sus siglas en inglés).

- **Estudio de perfusión cerebral**

La perfusión cerebral, relacionada con la actividad cortical, puede evaluarse -sin necesidad de inyectar contraste- mediante secuencias de RM (Arterial Spin Labelling, ASL) y, por tanto, las áreas hipofuncionantes presentarán una disminución de perfusión.

Por otro lado, se han organizado los datos de RM correspondientes a los sujetos del Proyecto Vallecas y del Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía, convirtiendo los datos obtenidos directamente desde el equipo de resonancia magnética en el formato apropiado para su análisis.

Asimismo, se ha mantenido un proyecto de colaboración con CESVIMA (Centro de Supercomputación y Visualización de Madrid), perteneciente a la UPM (Universidad Politécnica de Madrid).

Gracias a ello, se ha realizado el análisis VBM en las secuencias T1 correspondientes a las visitas 1 y 2 de los sujetos del Proyecto Vallecas. Los resultados de este análisis forman la base de un nuevo proyecto concedido al Dr. Bryan Strange por parte de la Alzheimer's Association, ("The healthy elderly brain: MRI predictors for developing MCI"), con el que se ha financiado la contratación de una nueva incorporación en el equipo, la Dra. Linda Zhang. La Dra. Zhang, experta en análisis de resonancias estructurales, ha examinado

la materia blanca en la visita 1 de los sujetos del Proyecto Vallecas.

En 2020, la Dra. Linda Zhang continuó trabajando en el algoritmo predictivo en el laboratorio del profesor Jussi Tohka en la Universidad de Finlandia Oriental en Kuopio, Finlandia, como parte de su beca Fundación Reina Sofía-MAPFRE. El profesor Tohka está especializado en machine learning o aprendizaje automático y ayudó en la validación del algoritmo predictivo, tanto con la validación en una muestra interna (sujetos del Proyecto Vallecas con deterioro cognitivo-DCL- leve más allá de la visita 2), y con la validación en una muestra externa (sujetos con DCL de la cohorte ADNI).

La Dra. Zhang también se centró en la investigación de los efectos que tiene el alelo $\epsilon 4$ del gen APOE sobre el volumen del hipocampo de ancianos cognitivamente sanos del Proyecto Vallecas, por ser éste un factor genético de riesgo para la enfermedad de Alzheimer. Estos efectos fueron investigados de forma transversal y longitudinal desde la visita 1 hasta la visita 8. Además, identificó sujetos portadores del alelo $\epsilon 4$ que experimentaron DCL durante el seguimiento del Proyecto Vallecas y realizó un análisis longitudinal entre estos sujetos y un grupo control con una combinación alélica $\epsilon 3/\epsilon 3$ del gen APOE y que también habían desarrollado DCL.

En total, ha completado más de 4000

segmentaciones de hipocampos en 788 individuos transversales y 430 longitudinales. Sus resultados fueron presentados como un poster virtual en la Conferencia Internacional de la Asociación de Alzheimer (AAIC) 2020.

La Dra. Zhang también realizó análisis en imágenes de difusión para investigar las diferencias en la microestructura de materia blanca entre los controles y los convertidores MCI, a 1 y 4 años antes de la conversión. Ella continúa estudiando estos cambios longitudinalmente, y el abstract que detalla sus resultados ha sido aceptado para AAIC 2021.

Por último, la Dra. Zhang ha estado trabajando con el equipo de radiología para completar el control de calidad de todos los datos de neuroimagen de Vallecas hasta la fecha, para asegurar una base de datos limpia sin duplicados ni malas exploraciones. Además, ha preprocesado las T1 imágenes de sujetos y visitas en preparación para futuros estudios de VBM.

En 2020, Marta Garo Pascual colaboró con el estudio de las imágenes de tensor de difusión en la población de superagers y controles identificados en la cohorte del Proyecto Vallecas. Los superagers responden a personas de más de 80 años con una memoria episódica al menos tan buena como la de una persona sana de entre 50 y 60 años.

El estudio de las imágenes de tensor de difusión se realizó usando el protocolo TBSS (Tract-Based Spatial Statistics). Y se llevó a cabo tanto un estudio transversal como longitudinal de estos parámetros que dan cuenta de la microestructura de la sustancia blanca cerebral.

Por otro lado, se estableció una colaboración con el Dr. Jussi Tohka de la Universidad de Finlandia Oriental y experto en machine learning. Se aplicaron herramientas de machine learning a las variables demográficas, de estilo de vida y clínicas con el objetivo de buscar los factores que ayudan a la clasificación de superagers frente a sus controles.

En 2020, Kumar Behfar fue receptor de la Ayuda Fundación Reina Sofía-MAP-FRE, que se desarrolla en colaboración con el Dr. Özgür Onur Departamento de Neurología, Hospital Universitario de Colonia, Alemania. El objetivo de la beca es proseguir en el estudio de la población de superagers. Su trabajo se centrará en la RM funcional, realizando análisis de conectividad y de redes para comparar superagers y controles.

En el 2020, el Dr. Strange fue galardonado con el premio de Incorporación de Excelencia Investigadora de la Universidad Politécnica de Madrid. Como parte de su proyecto 'Consolidator' en neurociencia del Consejo de Investigación Europea (European Research Council; ERC) ha refinado nuevas secuencias de adquisición de resonancia funcional, para estudiar la formación de memorias en humanos, y ha puesto en marcha una secuencia sensible a la neuromelanina.

4.3.8. Estado actual y visión de futuro

El Proyecto Vallecas es el principal proyecto de investigación realizado por la Fundación CIEN, tanto en lo que se refiere a recursos empleados como por su repercusión social. A finales del año 2013, el proyecto concluyó la fase de reclutamiento y de primeras visitas de los voluntarios. Durante el año 2020 se séptima, octava y se ha comenzado la novena visita de seguimiento de los voluntarios del proyecto.


ACTIVIDAD DEL PROYECTO VALLECAS DURANTE 2020

Número de evaluaciones de séptima visita	19
Número de evaluaciones de octava visita	27
Número de evaluaciones de novena visita	2

La siguiente tabla refleja el estado de las evaluaciones clínicas realizadas hasta la fecha:

EVALUACIONES CLÍNICAS DEL PROYECTO VALLECAS (OCTUBRE 2011-DICIEMBRE 2020)

Primera visita	1.176
Excluidos en primera visita	47
Segunda visita	967
Tercera visita	870
Cuarta visita	778
Quinta visita	703
Sexta visita	511
Séptima visita	355
Octava visita	151
Novena visita	2
Bajas	862
No cumple criterios de inclusión	35
Fallecimiento	89
Diagnóstico de enfermedad neurológica	52
Voluntarias	686



Además de dar continuidad a los estudios puestos en marcha, hay diversas nuevas líneas de investigación en torno al proyecto Vallecas que se consideran de gran interés en un futuro próximo. Durante el año 2021 se prevé la finalización del séptimo año de seguimiento (octava evaluación) de la totalidad de la cohorte del Proyecto Vallecas. Además, durante el brote

epidémico de COVID-19 que obligó a cerrar las instalaciones del centro y suspender las evaluaciones clínicas rutinarias del Proyecto Vallecas, se realizó una encuesta telefónica a la casi totalidad de sus voluntarios (se obtuvieron 913 respuestas, 90% de los supervivientes) y se registró el interés de muchos de los que habían abandonado el seguimiento por reincorporarse

al estudio. El Proyecto Vallecas ha proporcionado abundante información rica y variada para examinar las fases iniciales del deterioro cognitivo en esta cohorte y para sustentar nuevos proyectos basados en los datos, muestras biológica e imágenes acumuladas en una extensa base de datos cuya depuración y explotación es una tarea continua. El análisis de los datos obtenidos hasta ahora y recogidos de manera sistemática en la base de datos del proyecto ha dado origen a varios estudios de investigación, alguno de los cuales ya han sido publicados y otros están pendientes de publicación o concluyéndose. En particular, se ha examinado el efecto sobre el deterioro cognitivo de los fármacos, de las quejas cognitivas subjetivas y de la reserva cognitiva previa y se está examinando el efecto de algunas patologías, como la diabetes o los trastornos del sueño. Estos estudios contemplarán también el efecto concomitante de algunos de los biomarcadores (genéticos, bioquí-

micos y de neuroimagen) que se han ido recogiendo para caracterizar a la población en mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo. También se va a estudiar el curso del rendimiento cognitivo observado en estos sujetos a lo largo de 4-5 años para identificar subgrupos con distinta evolución y con relevancia pronóstica. Asimismo, con los datos obtenidos en las evaluaciones neuropsicológicas de los sujetos que no han mostrado ningún deterioro cognitivo durante todo el seguimiento, se establecerán los estándares de normalidad que serán de gran utilidad en la práctica clínica para el diagnóstico del deterioro cognitivo en la población española. Durante los primeros meses del 2021, se finalizará el proyecto titulado "MicroRNAs y marcadores de metabolismo lipídico como potencial enlace entre la disfunción vascular y la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer", cuyo objetivo principal es explorar el posible papel de miRNAs y marcadores del metabolismo de los



lípidos como posibles vínculos entre la disfunción vascular periférica y la fisiopatología AD. Asimismo, se iniciará el proyecto que continúa esta línea de investigación, titulado “Mecanismos moleculares asociados a factores de riesgo y resiliencia en neurodegeneración. Metabolismo lipídico y dinámica de membranas (NeuroRisk)”. El objetivo general de esta propuesta es explorar los mecanismos moleculares y celulares que confieren susceptibilidad o resiliencia a la aparición y progresión de la EA y trastornos relacionados, centrándose en la interacción del metabolismo lipídico y la dinámica de membranas con la propagación transcelular de proteínas patognomónicas, tales como tau, en el cerebro. Este proyecto, al igual que el anterior, se beneficia de un diseño concebido con un doble abordaje con objetivos complementarios y relacionados con las cohortes del Proyecto Vallecas, y la residencia del Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía. Siguiendo un abordaje interdisciplinar, el análisis de los datos obtenidos en este proyecto se beneficiará de la disponibilidad de otros datos generados dentro del Proyecto Vallecas (datos sociodemográficos, historia clínica, evaluación neurológica anual, la evaluación neuropsicológica, la RM cerebral estructural y funcional, genotipificación, etc.) con el fin de identificar señales moleculares (biomarcadores, genéticas), clínicas, o de neuroimagen que pueden servir para definir las poblaciones

en mayor riesgo de desarrollar demencia más adelante en la vida. Asimismo, esperamos poder publicar en 2021 los resultados de la generación del “Vallecas Brain”. Para potenciar la utilidad de la cohorte del Proyecto Vallecas se ha colaborado con diversos investigadores y se ha recabado la contribución de estudiantes de doctorado y máster. Asimismo, se ha facilitado la integración de datos del Proyecto Vallecas con los de otras cohortes nacionales e internacionales. La colaboración de este tipo más destacada ha sido la participación en un gran estudio genético en colaboración con el Consorcio de Genética en Demencias (DEGESCO) y el Banco Europeo de ADN que está dando lugar a resultados de alto impacto e interés científico y clínico sobre los genes implicados en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer esporádica. Estas colaboraciones nos han facilitado la caracterización genética de todos voluntarios incluidos en el Proyecto Vallecas que puede ser de gran valor en estudios futuros. Estas colaboraciones se seguirán fomentado durante el 2021, año en el que se prevé publicar trabajos colaborativos de estos consorcios en revistas de alto impacto. Se ha acordado la colaboración con un grupo del Centro IMDEA Research Institute Food & Health Sciences en dos proyectos de investigación para los que se ha solicitado financiación. Si ésta se consigue, se estudiará la relevancia fisiopatológica y la utilidad diagnóstica de la caracteri-

zación de las vesículas extracelulares que pueden aislarse en cerebro, plasma y otros medios biológicos y que muestran cierta especificidad en los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Los datos clínicos y las muestras recogidas en el Proyecto Vallecas serán de gran utilidad en ambos proyectos. Los datos obtenidos en la encuesta sobre afectación por COVID-19 realizada en dos oleadas durante los primeros meses del año 2020, aceptados para su publicación en la revista *Gerontology*, se están examinando para su eventual integración con los de la Fundación ACE de Barcelona y la exploración de polimorfismos genéticos como factores de riesgo de esta enfermedad. Por último, hay que señalar que se ha presentado un proyecto a la convocatoria de La Caixa para estudiar en la cohorte del Proyecto Vallecas las secuelas neurológicas tardías de la infección por SARS-CoV-2 y, en particular, su eventual efecto sobre el proceso neurodegenerativo de la enfermedad de Alzheimer. Si es aprobado, los trabajos se iniciarían en el tercer trimestre de 2021. Durante 2021 se prevé la puesta en marcha de una nueva plataforma basada en nuevas tecnologías ultrasensibles para la detección de biomarcadores en fluidos biológicos de utilidad en el diagnóstico temprano de las enfermedades neurodegenerativas. La adquisición de nuevo equipamiento con esta tecnología basada en ELISA digital de detección de molécula única permitirá el establecimiento de los

procedimientos necesarios para su puesta en marcha durante los primeros meses del año. En el contexto de la Fundación CIEN, la adquisición de una plataforma de análisis de biomarcadores periféricos de alta sensibilidad se considera especialmente relevante para la puesta en valor y mejor aprovechamiento del Proyecto Vallecas, así como otros proyectos de la Fundación. El Proyecto Vallecas, debido a su propia naturaleza exploratoria en personas sanas, adolece de datos que permitan confirmar la enfermedad como marcadores de LCR o de imagen mediante PET. Por ello, la incorporación de biomarcadores informativos en sangre como A β 40, A β 42, tau o NF-L será de vital importancia para reforzar el proyecto Vallecas, permitiéndonos aumentar la validez e impacto de los resultados de investigación. Utilizando datos de voluntarios que han convertido a DCL entre la visita 1 y la visita 2, el Departamento de Neuroimagen ha desarrollado un algoritmo capaz de predecir el desarrollo de Deterioro Cognitivo Leve (DCL) en los ancianos previamente sanos cognitivamente. Este algoritmo basado únicamente en la puntuación de la memoria verbal y la densidad de materia gris en corteza entorrinal ha permitido predecir la conversión a DCL con una alta precisión. La aplicación de este algoritmo al análisis de personas que convierten a DCL en visitas posteriores ha demostrado también una alta precisión en un grupo de individuos diferentes del de



descubrimiento, permitiendo así validar su aplicabilidad. Estos resultados han sido enviados para su publicación a la revista *Science Advances*, y tras los comentarios de los revisores, durante el 2021, complementaremos estos hallazgos con datos sobre patología de enfermedad de Alzheimer confirmada mediante biomarcadores plasmáticos en los grupos de conversores (actualmente en proceso). Además de examinar la disminución de la memoria (en los convertidores a DCL), el Departamento de Neuroimagen está estudiando los participantes de Vallecas con una extraordinaria capacidad de memoria. Estos "superancianos" o "superagers" en inglés, se definen como personas mayores de 80 años, con las puntuaciones en pruebas psicológicas de memoria de personas de 50 años. Actualmente, hemos identificado una extensa cohorte de 64 "superancianos" en el proyecto Vallecas. En 2021 publicaremos los primeros resultados de este estudio, mostrando qué áreas del cerebro se conservan en estos individuos extraordinarios, y qué factores demográficos, clínicos y de estilo de

vida están asociados con la resiliencia al envejecimiento mostrada por este grupo excepcional de voluntarios. Actualmente, el receptor de la Ayuda-MAPFRE 2020 está trabajando en la conectividad funcional de RMN en estos individuos, en colaboración con investigadores de Colonia, Alemania, participando directamente en la solicitud de un proyecto solicitado (>1 millones de euros) por parte del grupo de Colonia a la Fundación Alemana de Investigación (DFG, German Research Foundation; <https://www.dfg.de>). Finalmente, varios miembros del grupo del proyecto Vallecas participan en el estudio de la longitud de los telómeros en las células sanguíneas y su correlación con la resiliencia al envejecimiento, con resultados programados para su publicación en 2021.

05.

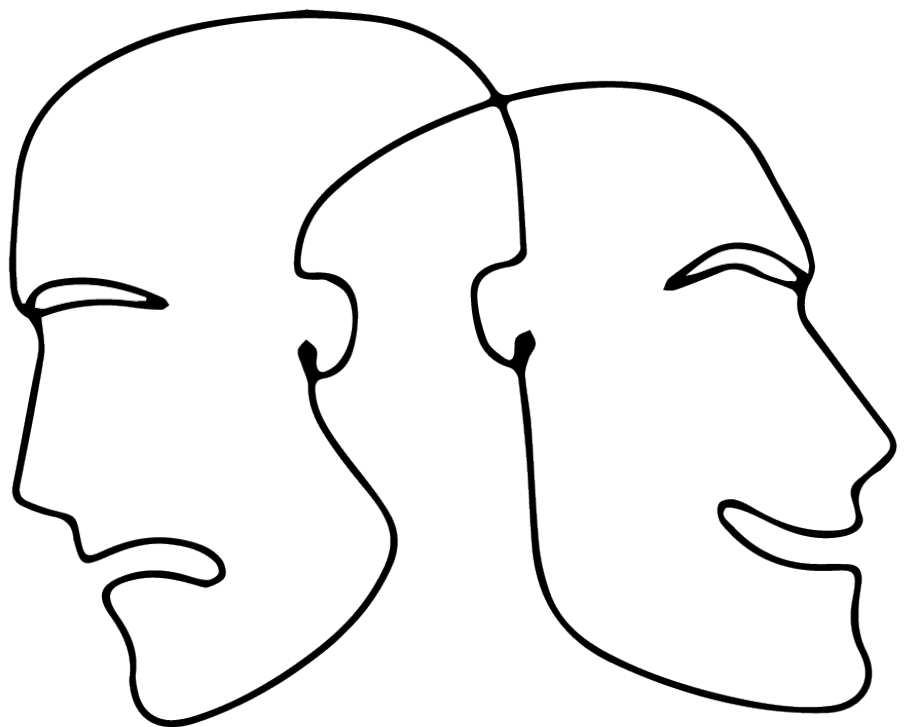
Relaciones internacionales

La colaboración científica internacional es cada vez más importante, no sólo debido a la disponibilidad de financiación internacional y el empuje de las modernas tecnologías de la comunicación, sino también porque la ciencia en sí misma se ha convertido en una verdadera actividad colaborativa a nivel internacional. En particular, el alcance y la escala del problema de las enfermedades neurodegenerativas en la sociedad actual requieren de una respuesta global para enfrentarnos este gran desafío y así lo han reconocido diferentes instituciones internacionales como la Unión Europea (UE), la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE), la Organización Mundial de la Salud (OMS), etc., y los países más industrializados que forman el G8. Este interés global ha dado origen a la creación del Consejo Mundial de la Demencia (WDC, por sus siglas en inglés) con el objetivo de impulsar colectivamente la acción contra la demencia a nivel mundial en los ámbitos de la investigación, la atención clínica y la sensibilización.

Los líderes de los gobiernos, las empresas y el mundo académico reconocen también la necesidad de una estrategia global coordinada para hacer frente a este

gran desafío global para los sistemas sanitarios. Existe un consenso entre todas las partes interesadas en la necesidad de reforzar las capacidades, infraestructuras y recursos de I+D en el área de las enfermedades neurodegenerativas. En consecuencia, la OMS ha decidido establecer un observatorio mundial sobre la demencia para vigilar la prevalencia de la afección y los recursos destinados a atender a los pacientes en los Estados Miembros, así como para hacer un seguimiento del establecimiento de planes y políticas nacionales contra la demencia.

Existe además una necesidad apremiante de una participación global y un compromiso con un aumento significativo de la inversión en capacidades y recursos destinados a reducir la duración de estas patologías cere-



brales crónicas y/o el número de personas en riesgo. Este esfuerzo presupuestario debería ir acompañado de iniciativas políticas y legislativas sólidas para fomentar las asociaciones público-privadas. La historia ha demostrado que la colaboración entre investigadores académicos, organismos públicos y empresas farmacéuticas y de biotecnología es un ingrediente esencial en la promoción de este tipo de iniciativas ambiciosas, sobre todo cuando los recursos son limitados.

En este contexto, en los últimos años la Fundación CIEN, ha dado un gran impulso a sus relaciones con organismos internacionales en el área de la investigación en enfermedades neurodegenerativas, como el Programa Conjunto de la UE para la Investigación en Enfermedades Neurodegenerativas (JPND, por sus siglas en inglés) y la Red de Centros de Excelencia en Neurodegeneración (COEN), entre otras iniciativas.

Aunque el año 2020 no ha sido muy productivo en lo que a colaboraciones internacionales se refiere, a continuación se detallan estas y otras actividades de internacionalización realizadas durante el año 2020 por parte de la Fundación CIEN.

PROGRAMA CONJUNTO DE LA UNIÓN EUROPEA PARA LA INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS (JPND)

El Programa Conjunto de la UE para la Investigación en Enfermedades Neurodegenerativas (JPND-“Joint Programming on Neurodegenerative Disease Research”) es una iniciativa innovadora de investigación colaborativa creada para afrontar los crecientes desafíos que plantean estas enfermedades. El JPND constituye un ejemplo pionero de programación conjunta para el fomento de la investigación en el seno de la Unión Europea destinado a grandes desafíos científicos que necesiten una respuesta que supere la capacidad de un país, basándose en la alineación de los Programas Nacionales de Investigación dedicados a dichos desafíos. Su objetivo es potenciar el impacto de la investigación mediante la alineación de programas nacionales de investigación existentes y la identificación de objetivos comunes cuyo alcance se beneficiaría a través de una acción conjunta.

La Estrategia de Investigación diseñada por el JPND proporciona un marco para futuras inversiones y demuestra que el esfuerzo de investigación en el seno de la Unión Europea puede aprovecharse para mejorar la atención en la prevención, diagnóstico y tratamiento de pacientes que sufren estas enfermedades.

Para lograr este impacto, es necesario potenciar enfoques novedosos y multidisciplinares, fortalecer y extender las capacidades existentes a todo el espectro de la investigación básica, clínica, en salud pública y traslacional. A tal efecto, se han identificado una serie de temas prioritarios para las futuras investigaciones: Orígenes de las enfermedades neurodegenerativas (ND); Mecanismos y modelos de enfermedad; Definición y Diagnóstico de la enfermedad; Tratamiento y prevención; Salud y asistencia social.

Esta estrategia proporciona también un marco de oportunidades para los países involucrados en el JPND y dispuestos a participar en acciones conjuntas. Se lleva a cabo mediante actividades de cooperación que alinean la financiación y programación nacional de los diferentes países, con el objetivo de lograr un mayor impacto así como la provisión de nuevos fondos. Un principio rector de su puesta en marcha es el apoyo a una investigación de excelencia y máxima calidad.

En este sentido, durante 2011 se llevó a cabo la primera convocatoria de proyectos de investigación europeos del JPND. Bajo el tema "Optimización de biomarcadores y la armonización de su uso en la clínica", se concedieron un total de cuatro proyectos transnacionales para el período 2012-2015, uno de los cuales con participación de la Fundación CIEN, el Proyecto DEMTEST: Biomarker based diagnosis of rapid

progressive dementias-optimisation of diagnostic protocols. Posteriormente, a finales de 2012 se lanzó una nueva convocatoria con el tema "Identificación de factores protectores y de riesgo genéticos y epigenéticos en enfermedades neurodegenerativas", resuelta con la aprobación de cinco proyectos para el período 2014-2018. Durante 2020 no ha habido grupos de investigación de la Fundación CIEN involucrados en proyectos activos dentro del programa conjunto de la Unión Europea para la investigación en enfermedades neurodegenerativas (JPND).

CENTROS DE EXCELENCIA EN NEURODEGENERACIÓN (COEN)

Un obstáculo importante para el avance de la investigación sobre enfermedades neurodegenerativas es la relativa falta de normas y mecanismos comunes para la validación de los resultados potencialmente relevantes en los estudios preclínicos, clínicos y estudios basados en la población. Un enfoque para hacer frente a estos desafíos a gran escala es a través de una utilización más eficaz de los grandes centros e institutos, donde ya existe la necesaria masa crítica de recursos y experiencia. La mayor colaboración entre los centros nacionales de excelencia también debe proporcionar la oportunidad de acelerar el progreso en la comprensión de los mecanismos básicos de la enfermedad, así como

la identificación de nuevos enfoques terapéuticos.

Con este fin, el 10 de junio de 2010, los Institutos Canadienses de Investigación en Salud (CIHR), el Centro Alemán para las Enfermedades Neurodegenerativas (DZNE, Alemania) y el Consejo de Investigación Médica (MRC, Reino Unido) lanzaron una iniciativa de financiación para establecer un abordaje conjunto a la investigación en enfermedades neurodegenerativas, denominada "Centros de Excelencia en Neurodegeneración (COEN, por sus siglas en inglés)". A estos miembros fundadores se les unieron posteriormente otras instituciones europeas. En diciembre de 2011 se aprobó la solicitud de ingreso en la iniciativa COEN de CIBERNED-Fundación CIEN, en

reconocimiento de la excelencia científica tanto a nivel básico como clínico de ambas instituciones, que pasan a formar parte del Comité de Supervisión (Oversight Group) de COEN. En el año 2012, CIBERNED y la Fundación CIEN se incorporan a este Comité para participar activamente en el diseño de la futura estrategia científica de COEN. Ambas instituciones están representadas por el Dr. Miguel Medina, Director Científico Adjunto de CIBERNED y miembro del Comité Científico Asesor de la Fundación CIEN. Durante el año 2015 se ha producido además el ingreso en COEN de la Agence Nationale de la Recherche (ANR) francesa.



En estos momentos, los miembros de CoEN son los siguientes:

- Canadian Institutes of Health Research (CIHR)
- Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE, Germany)
- Medical Research Council (MRC, United Kingdom)
- Flanders Institute of Biotechnology (VIB Flanders, Belgium)
- Health Research Board (HRB) / Science Foundation Ireland (SFI), Ireland
- Ministero della Salute (MDS, Italy) Centre of Excellence for Brain Research (MESRS), Slovakia
- CIBERNED-Fundación CIEN, Spain
- Agence Nationale de la Recherche (ANR), France

La superposición de los miembros del grupo de CoEN con el de la JPND asegura que sus objetivos complementarios se desarrollen en estrecha cooperación con el resto. Esto se ha llevado a cabo a través de un proceso en dos fases: realizando primero talleres de expertos para determinar el alcance de las necesidades, seguido de una convocatoria de propuestas para establecer equipos de colaboración entre los IP adscritos a los Centros de Excelencia nacionales participantes.

La primera fase de la iniciativa CoEN comenzó a finales de 2010 y tuvo como objetivo el establecimiento de recursos comunes y enfoques metodológicos que sustenten futuros estudios. Algunos de los temas clave que se han abordado han sido los siguientes: el perfeccionamiento y la validación de modelos celulares y animales de la enfermedad; el desarrollo de nuevas medidas para definir subgrupos de pacientes para estudios clínicos; la identificación de nuevos biomarcadores para apoyar la investigación traslacional; el desarrollo y la armonización de las baterías de pruebas cognitivas para el diagnóstico y seguimiento de la progresión de la enfermedad; y el establecimiento de plataformas informáticas comunes para mejorar el análisis e intercambio de datos.

La fase II de la iniciativa se puso en marcha en el año 2013 con el lanzamiento de la 1ª convocatoria de proyectos denominados “Pathfinder”. En los años 2015 y 2017 se lanzaron 2ª y 3ª convocatorias, y en 2019 se ha lanzado una 4ª.

Estas cuatro convocatorias de proyectos de investigación “Pathfinder” tienen como objetivo catalizar la investigación colaborativa entre los distintos centros con una masa crítica de recursos y conocimientos para así impulsar un cambio radical en la investigación en el campo de la neurodegeneración. Las convocatorias de proyectos Pathfinder pretenden alentar a la comu-

nidad científica a pensar fuera de los marcos pre-establecidos, a estimular nuevos abordajes no convencionales y así alcanzar soluciones creativas a los desafíos de la investigación en neurodegeneración, llevando a cabo proyectos de alto riesgo/alto beneficio y dando la bienvenida a solicitudes no convencionales y novedosas.

El alcance científico de los proyectos "Pathfinder" es muy amplio y las solicitudes pueden incluir estudios para mejorar nuestra comprensión de los mecanismos neurodegenerativos o crear avances tecnológicos para apoyar nuevos abordajes diagnósticos o terapéuticos. Se invita a candidaturas conjuntas de investigadores de Centros de Excelencia identificados, y los proyectos deben incluir investigadores de dos o más países. Los proyectos abordan cuestiones que no se financiarían fácilmente a través de los mecanismos de subvención estándar de los socios de CoEN, y se espera que, además de la colaboración entre Centros de Excelencia, los proyectos también sirvan para proporcionar una plataforma para una futura colaboración con la industria.

OTRAS ACTIVIDADES INTERNACIONALES

H2020: MARIE SKŁODOWSKA-CURIE ACTIONS (MSCA): INNOVATIVE TRAINING NETWORKS (ITN)

Las redes de formación Innovative Training Networks (ITN) son acciones creadas por la Unión Europea (dentro del marco de programa Horizonte 2020) para apoyar la investigación en el Espacio Europeo de Investigación y tienen como objetivo formar, por medio de una red internacional de centros públicos y privados, una nueva generación de investigadores creativos e innovadores, capaces de transformar los conocimientos y las ideas en productos y servicios para beneficio económico y social de la Unión Europea. La Fundación CIEN participa a través del grupo asociado del Dr. Miguel Medina en la siguiente ITN:

Targeting of the purinergic P2X7 receptor to treat Alzheimer's disease

Los trastornos cerebrales afectan a unos 180 millones de personas y sus familias solo en Europa, con un coste anual para el contribuyente estimado en € 800 mil millones, una carga económica mayor que la enfermedad cardiovascular y el cáncer combinados. A pesar de diversas etiologías, la superposición en los síntomas clínicos y las comorbilidades entre los trastornos cerebrales sugiere mecanismos de patogénicos compartidos. En particular, los estados hiperexcitables impulsados por la activación glial y la neuroinflamación parecen casi ubicuos en estos trastornos. Con los avances en la comprensión de la función del receptor P2X7 ionotrópico purinérgico (P2X7R), los efectos altamente prometedores

demostrados por sus antagonistas en modelos de enfermedad cerebral y la gran inversión en programas de desarrollo de fármacos relacionados con P2X7R, éste es el momento perfecto para aunar recursos. El estudio de estos mecanismos ofrece el potencial de mejorar los síntomas y revertir la progresión de la enfermedad en una amplia gama de trastornos cerebrales. Mediante su función reguladora de la neuroinflamación y el vínculo mecanicista entre la hiperexcitabilidad neuronal y la activación glial, el P2X7R con ATP es una de las dianas moleculares más prometedoras para la intervención farmacológica en la vía de

neuroinflamación-hiperexcitabilidad. PurinesDX reúne a líderes mundiales en investigación traslacional de la señalización purinérgica, especialistas clínicos líderes en Europa en un amplio rango de enfermedades neurológicas y socios industriales especializados en el desarrollo de fármacos y biomarcadores. La posibilidad de compartir herramientas genéticas únicas, dispositivos de diagnóstico recientemente desarrollados y antagonistas P2X7R novedosos, selectivos y estables en el cerebro, junto con la sinergia facilitado por el consorcio PurinesDX se extenderá a la formación de una nueva generación de científicos altamente calificados, in-



novadores, creativos y emprendedores que se necesitan con urgencia. Junto con la provisión de este entorno interdisciplinar, internacional e intersectorial, se proporcionará una formación original y de alto nivel en neurociencia de vanguardia, que nutrirá a una cohorte de investigadores altamente competitivos con potencial para impulsar una nueva era de investigación en neurociencia.

Para más información pueden consultar la web del programa PurinesDX:
<http://purinesdx.eu/>



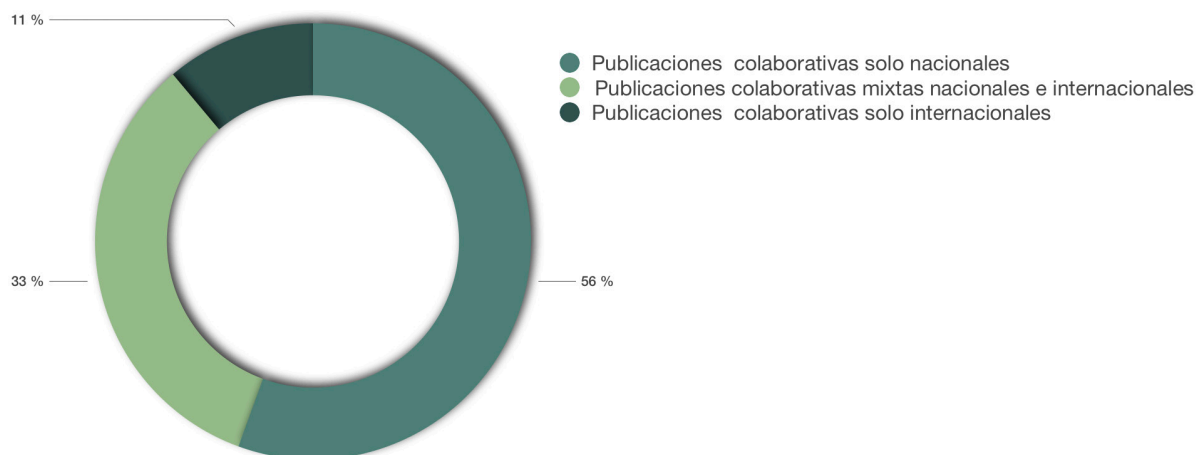
06.

Productividad científica

6.1. Análisis de la productividad científica

La Fundación CIEN mantiene un fuerte compromiso con el desarrollo de la investigación, así como en generar y fomentar el conocimiento científico en la mejora del diagnóstico y tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas tanto dentro, como fuera de nuestras fronteras. Trasladar a la sociedad y a la comunidad científica los avances logrados en torno al conocimiento sobre las enfermedades neurológicas en general, y sobre la enfermedad de Alzheimer en particular, es una labor fundamental. La productividad científica del personal vinculado a la Fundación CIEN durante el año 2020, no se ha visto afectada por la pandemia en lo que a publicaciones se refiere, alcanzando un total de 24 publicaciones, todas ellas publicadas en revistas científicas de reconocido prestigio nacional e internacional (18 artículos originales, 3 revisiones y 3 editoriales). El análisis de estas publicaciones ha

permitido estudiar, a través de una serie de indicadores cuantitativos, tanto la actividad científica de la Fundación CIEN, como la producción, temática, grado de colaboración e impacto de las publicaciones científicas. A través de este análisis, observamos que, a pesar del incremento del número de publicaciones, el factor de impacto medio de los artículos originales de primer y segundo cuartil, que ha supuesto más del 80% del total, siendo 6,937 en el año 2020. Además, durante este año, la Fundación CIEN ha continuado colaborando con instituciones nacionales e internacionales, de forma que el 40% de los artículos fueron estudios realizados en colaboración con instituciones extranjeras, el 80 % con instituciones españolas y el 10 % fueron realizados únicamente por investigadores de la Fundación CIEN. Destaca también la alta proporción que existe de publicaciones en primer y segundo cuartil colaborativas con los CIBERs de investigación (el 50%).



La siguiente tabla muestra los indicadores de producción (número de publicaciones), calidad (publicaciones en revistas de primer y segundo cuartil), impacto (determinado por el factor de impacto acumulado y medio de las revistas en las que se publica) y colaboración, tanto nacional como internacional.

Indicador 2020

Número total de publicaciones	24
Número total de publicaciones en revistas	24
Número total de publicaciones en los índices de citación del ISI en primer y segundo cuartil	20
Factor de impacto acumulado de las publicaciones de primer y segundo cuartil	138,735
Factor de impacto medio de las publicaciones de primer y segundo cuartil	6,937
Número de publicaciones colaborativas de todo tipo (CIBERNED, otros grupos nacionales, grupos internacionales) en primer y segundo cuartil	18
Número de publicaciones colaborativas internacionales en primer y segundo cuartil	8
Número de publicaciones colaborativas nacionales en primer y segundo cuartil	16
Número de publicaciones colaborativas con CIBERs y redes en primer y segundo cuartil	10

En resumen, durante 2020, los investigadores de la Fundación CIEN han publicado 24 trabajos científicos en revistas, de los que 22 (%) lo han sido en revistas incluidas el Journal Citation Report (JCR), accesible a través del portal Web of Science (WoS, Clarivate Analytics) y 20 (un 83,33 %) han sido publicados en revistas clasificadas en primer y segundo cuartil. Según su tipología documental, el 75 % de las publicaciones en revistas científicas (18) corresponden a artículos originales. Además, teniendo en cuenta la ca-

tegoría científica, el 40% de las publicaciones de primer y segundo cuartil se han centrado en las siguientes áreas temáticas: Ciencias multidisciplinares y Neurociencia.

En cuanto a actividades de difusión científica en reuniones y foros nacionales e internacionales, durante el año 2020 sí que se ha visto bastante afectada la actividad. La mayoría de los eventos científicos han sido suspendidos o aplazados y aquellos que han seguido adelante, han optado en su mayoría por el formato virtual. En la Fundación

CIEN se han registrado este año un total de 15 participaciones en congresos o reuniones científicas, de los cuales, 8 corresponden a ponencias y comunicaciones orales, y 7 corresponden a comunicaciones escritas en forma de póster. Estas comunicaciones han sido presentadas en reuniones o congresos científicos nacionales (7) e internacionales (8).

6.2. Publicaciones

A continuación se citan las referencias de las 24 publicaciones científicas de los profesionales de la Fundación CIEN según tipología empleada: todas ellas son publicaciones en revistas (16 artículos originales, tres revisiones y tres editoriales).

6.2.1. Publicaciones en revistas

- Aledo-Serrano A, del Ser T, Gil-Nagel A. Antiseizure medication withdrawal in seizure-free patients with PCDH19-related epilepsy: A multinational cohort survey. *Seizure*. 2020 Aug;80:259-261. doi: 10.1016/j.seizure.2020.06.007. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32682289.
- de Antonio EE, López-Álvarez J, Rábano A, Agüera-Ortiz L, Sánchez-Soblechero A, Amaya L, Portela S, Cátedra C, Olazarán J. Pathological Correlations of Neuropsychiatric Symptoms in Institutionalized People with Dementia. *J Alzheimers Dis*. 2020 Nov 6. doi: 10.3233/JAD-200600. Online ahead of print. PMID: 33185596.
- Ávila-Villanueva M, Gómez-Ramírez J, Maestú F, Venero C, Ávila J, Fernández-Blázquez MA. The Role of Chronic Stress as a Trigger

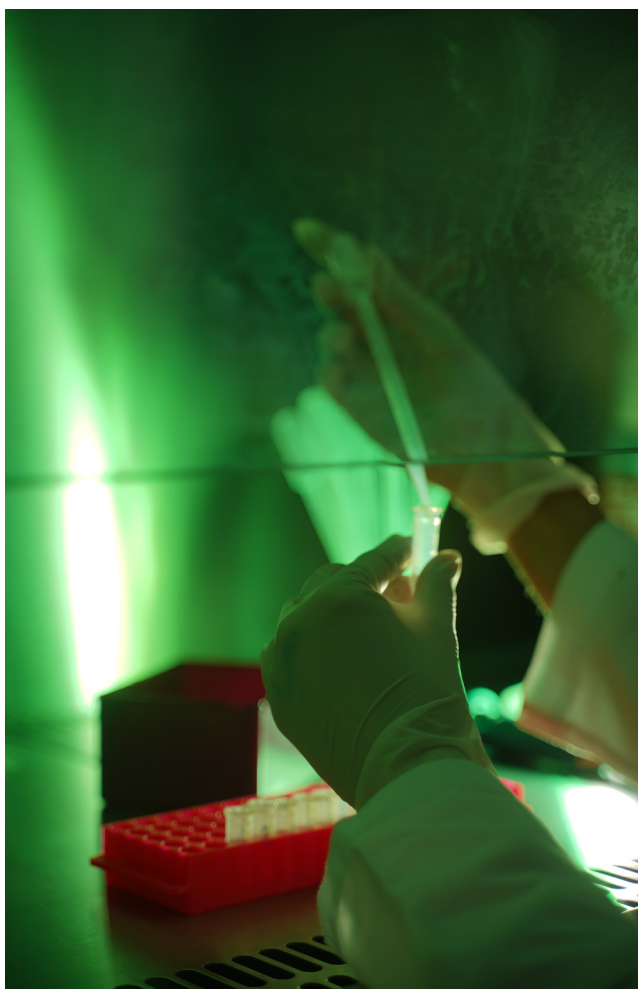


- for the Alzheimer Disease Continuum. *Front Aging Neurosci.* 2020 Oct 22;12:561504. doi: 10.3389/fnagi.2020.561504. eCollection 2020. PMID: 33192456
- Bartolomé F, Krzyzanowska A, de la Cueva M, Pascual C, Antequera D, Spuch C, Villarejo-Galende A, Rábano A, Fortea J, Alcolea D, Lleó A, Ferrer I, Hardy J, Abramov AY, Carro E. Annexin A5 prevents amyloid- β -induced toxicity in choroid plexus: implication for Alzheimer's disease. *Rep.* 2020 Jun 10;10(1):9391. doi: 10.1038/s41598-020-66177-5. PMID: 32523019.
 - Bermejo-Pareja F, Calandre L, Del Ser T. Alberto Portera-Sanchez, pioneer of modern Spanish Neurology: In memoriam. *J Neurol Sci.* 2020 Apr 15; 411:116703. doi: 10.1016/j.jns.2020.116703. Epub 2020 Jan 23. PMID: 32546406.
 - Bermejo-Pareja F, Contador I, Del Ser T, Olazarán J, Llamas-Velasco S, Vega S, Benito-León J. Predementia constructs: Mild cognitive impairment or mild neurocognitive disorder? A narrative review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2020 Nov 26. doi: 10.1002/gps.5474. Online ahead of print. PMID: 33340379.
 - Bermejo-Pareja F, Del Ser T, Valentí M, de la Fuente M, Bartolomé F, Carro E. Salivary lactoferrin as biomarker for Alzheimer's disease: Brain-immunity interactions. *Alzheimers Dement.* 2020 Aug;16(8):1196-1204. doi: 10.1002/alz.12107. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32543760.
 - Bierbrauer A, Kunz L, Gomes CA, Luhmann M, Deuker L, Getzmann S, Wascher E, Gajewski PD, Hengstler JG, FernándezÁlvarez M, Atienza M, Cammisuli DM, Bonatti F, Pruneti C, Percesep e A, Bellaali I, BernardHanseeuw Y, Strange BA, Cantero JL, Axmacher N. Unmasking selective path integration deficits in Alzheimer's disease risk carriers. *Sci Adv.* 2020 Aug 28;6(35):eaba1394. doi: 10.1126/sciadv.aba1394. eCollection 2020 Aug. PMID: 32923622
 - Candelise N, Schmitz M, Thüne K, Cramm M, Rábano A, Zafar S, Stoops E, Vanderstichele H, Villar-Pique A, Llorens F, Zerr I. Effect of the micro-environment on β -synuclein conversion and implication in seeded conversion assays. *Transl Neurodegener.* 2020 Jan 17;9:5. doi:10.1186/s40035-019-0181-9. eCollection 2020. PMID: 31988747. Review.
 - Cortés-Gómez MÁ, Llorens-Álvarez E, Alom J, Del Ser T, Ávila J, Sáez-Valero J, García-Ayllón MS. Tau phosphorylation by glycogen synthase kinase 3 β modulates enzyme acetylcholinesterase expression. *J Neurochem.* 2020 Sep

-
21. doi: 10.1111/jnc.15189. Online ahead of print. PMID: 32955735.
- Fernández-Blázquez MA, Noriega-Ruiz B, Ávila-Villanueva M, Valentí-Soler M, Frades-Payo B, Del Ser T, Gómez-Ramírez J. Impact of individual and neighborhood dimensions of socioeconomic status on the prevalence of mild cognitive impairment over seven-year follow-up. *Aging Ment Health*. 2020 Feb 18;1-10. doi: 10.1080/13607863.2020.1725803. Online ahead of print. PMID: 32067489.
 - Flor-García M, Terreros-Roncal J, Moreno-Jiménez EP, Ávila J, Rábano A, Llorens-Martín M. Unraveling human adult hippocampal neurogenesis. *Nat Protoc*. 2020 Feb;15(2):668-693. doi: 10.1038/s41596-019-0267-y. Epub 2020 Jan 8. PMID: 31915385.
 - Gómez-Ramírez G, Ávila-Villanueva M, Fernández-Blázquez MA. Selecting the most important self-assessed features for predicting conversion to mild cognitive impairment with random forest and permutation-based methods. *Scientific Reports* 10, Article number: 20630 (2020).
 - Guex R, Méndez-Bértolo C, Moratti S, Strange BA, Spinelli L, Murray RJ, Sander D, Seeck M, Vuilleumier P, Domínguez-Borràs J. Temporal dynamics of amygdala response to emotion- and action-relevance. *Sci Rep*. 2020 Jul 7;10(1):11138. doi: 10.1038/s41598-020-67862-1. PMID: 32636485.
 - Jones E, Hummerich H, Viré E, Uphill J, Dimitriadis A, Speedy H, Campbell T, Norsworthy, Quinn L, Whitfield J, Linehan J, Jaunmuktane Z, Brandner S, Jat P, Nihat A, P, Collins S, Stehmann C, Sarros S, Kovacs GG, Geschwind MD, Aili Golubjatnikov S, Budka H, Aguzzi A, Karamujić-Čomić H, van der Lee SJ, Ibrahim-Verbaas CA, van Duijn CM, Sikorska B, Golanska E, Liberski PP, Calero M, Calero O et al. Identification of novel risk loci and causal insights for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a genome-wide association study. Identification of novel risk loci and causal insights for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a genome-wide association study. PMID: 32949544.
 - Medina M, Ávila J. Editorial: Untangling the Role of Tau in Physiology and Pathology. *Front Aging Neurosci*. 2020 May 26;12:146. doi: 10.3389/fnagi.2020.00146. eCollection 2020. PMID: 32528274.
 - Razzino CA, Serafín V, Game-lla M, Pedrero M, Montero-Calle A, Barderas R, Calero M, Lobo AO, Yáñez-Sedeño P, Campuzano S, Pingarrón JM. An electrochemical immunosensor

using gold nanoparticles-PAMAM-nanostructured screen-printed carbon electrodes for tau protein determination in plasma and brain tissues from Alzheimer patients. *Biosens Bioelectron.* 2020 Sep 1;163:112238. doi: 10.1016/j.bios.2020.112238. Epub 2020 May 5. PMID: 32568700.

- Roman A, Ruiz C, Alfayate E, Llopis D, Rincón-Gayán L, Font J. COVID-19 y uso de equipos de protección individual: Percepción de los Técnicos en Imagen para el Diagnóstico en España. Vol. 11.



Núm. 1 (2020): Imagen diagnóstica. DOI: <https://doi.org/10.33588/imagendiagnostica.1101.70>

- Ruiz C, Llopis D, Roman A, Alfayate E, Herrera-Peco I. Spanish radiographers' concerns about the COVID-19 pandemic. *Radiography (Lond)* 2020 Oct 9;S1078-8174(20)30211-X. doi: 10.1016/j.radi.2020.10.001. Online ahead of print. PMID: 33087309
- Serafín V, Razzino CA, Game-lla M, Pedrero M, Povedano E, Montero-Calle A, Barderas R, Calero M, Lobo AO, Yáñez-Sedeño P, Campuzano S, Pingarrón JM. Disposable immunoplatoms for the simultaneous determination of biomarkers for neurodegenerative disorders using poly (amidoamine) dendrimer/gold nanoparticle nanocomposite. *Anal Bioanal Chem.* 2020 May 30. doi: 10.1007/s00216-020-02724-3. Online ahead of print. PMID: 32474723.
- Úbeda-Bañón I, Saiz-Sanchez D, Flores-Cuadrado A, Rioja-Corroto E, Gonzalez-Rodriguez M, Villar-Conde S, Astillero-Lopez V, Cabello-de la Rosa JP, Gallardo-Alcañiz MJ, Vaamonde-Gamo J, Relea-Calatayud F, Gonzalez-Lopez L, Mohedano-Moriano A, Rábano A, Martinez-Marcos. The human olfactory system in two proteinopathies: Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Transl Neurodegener.* 2020 Jun 3;9(1):22.

doi: 10.1186/s40035-020-00200-7.
PMID: 32493457. Review.

- Veiga S, Rodríguez-Martín A, García-Ribas G, Arribas I, Menacho-Román M, Calero M. Validation of a novel and accurate ApoE4 assay for automated chemistry analyzers. *Sci Rep.* 2020 Feb 7;10(1):2138. doi: 10.1038/s41598-020-58841-7. PMID: 32034174.
- de Vidania S, Palomares-Perez I, Frank-García A, Saito T, Saido TC, Draffin J, Szaruga M, Chávez-Gutiérrez L, Calero M, Medina M, Guix FX, Dotti CG. Prodromal Alzheimer's Disease: Constitutive Upregulation of Neuroglobin Prevents the Initiation of Alzheimer's Pathology. *Front Neurosci.* 2020 Dec 3;14:562581. doi: 10.3389/fnins.2020.562581. eCollection 2020. PMID: 33343276.
- Vuono R, Kouli A, Legault EM, Chagnon L, Allinson KS, la Spada A, REGISTRY Investigators of the European Huntington's Disease Network; Biunno I, Barker RA, Drouin-Ouellet J. Association Between Toll-Like Receptor 4 (TLR4) and Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2 (TREM2) Genetic Variants and Clinical Progression of Huntington's Disease. *Mov Disord.* 2020 Mar;35(3):401-408. doi: 10.1002/mds.27911. Epub 2019 Nov

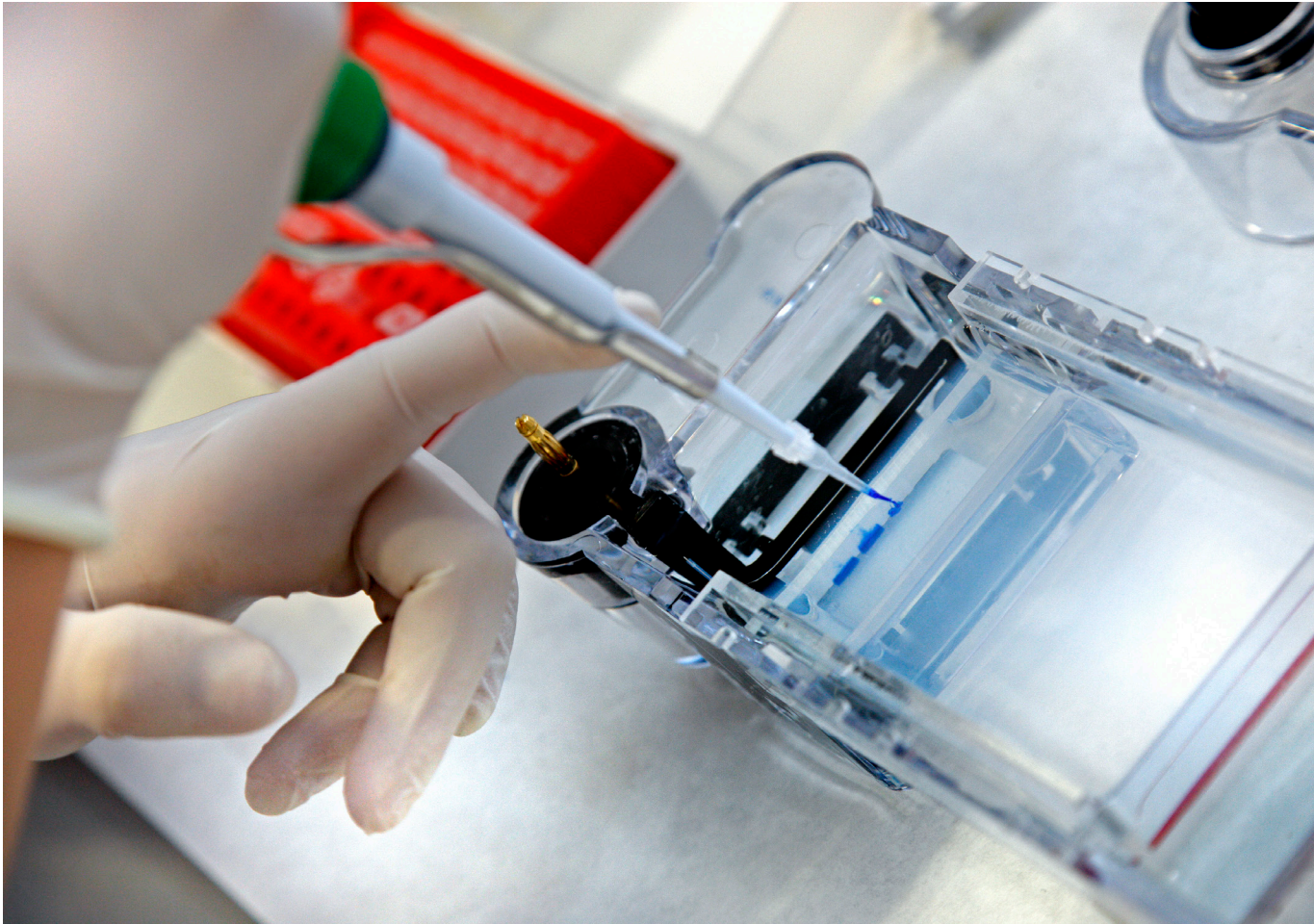
14. PMID: 31724242.

Distribución de publicaciones por categoría científica en 2020

Multidisciplinary Sciences	5
Neurosciences	3
Clinical Neurology	2
Geriatrics & Gerontology	2
Chemical Neurology	2
Gerontology	2
Chemistry, Analytical	2
Biochemistry & Molecular Biology	1
Biochemical Research Methods	1

6.3. Conferencias y comunicaciones a congresos

- Garo-Pascual M. ¿Te estás haciendo joven con la edad? Semana de la Ciencia UPM. 05/01/2020. Comunicación oral (online).
- Garo-Pascual M. Neuroanatomy of the superager brain.
- Jena University Hospital, Germany. 23/01/2020. Comunicación oral.
- Rábano A, Hitt E. Sinucleinopatía con espongirosis neuropílica: un caso poco común. XLIII Reunión Anual SEAP-IAP. Madrid. 06/02 2020. Comunicación oral.
- Garo-Pascual M, Zhang L, Gaser C, and Strange BA. Preserved

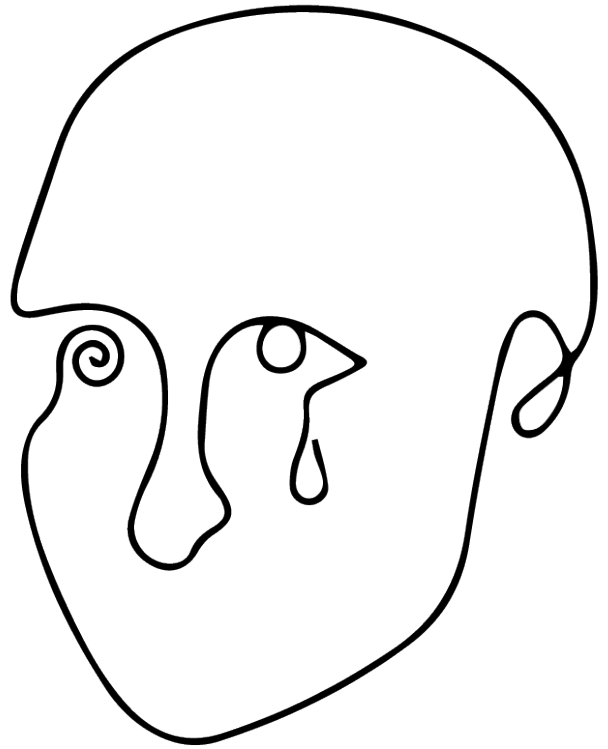


cerebral white matter integrity in the superagers. IV International Conference INFAHE. Valladolid, Spain. 25/05/2020. Comunicación oral (online).

- Valentí M, Sánchez-Moreno B, Real D, Pastor AB, Antequera D, Moldenhauer F, Carro E, Bartolomé F, Bermejo-Pareja F, Calero M, del Ser T. Salivary Lactoferrin in Down Syndrome. FENS 2020 Virtual Forum. Glasgow, UK. 11/07/2020. Comunicación escrita (virtual poster).
- Garo-Pascual M, Zhang L, De Felipe J, Medina M, Strange BA. Neuroanatomical Signature of Superageing: structural brain study of youthful memory in people over the age of 80. Alzheimer Association International Conference 2020. Amsterdam. 27/07/2020. Comunicación escrita (virtual poster).
- Zhang L, Dueñas E, Long C, Navas S, Calero M, Medina M, Strange BA. APOE-e4 and hippocampal volume in the cognitively healthy elderly: Longitudinal analysis reveals origins of apparent cross-

sectional differences. Alzheimer's Association International Conference. Amsterdam. 28/07/2020. Comunicación escrita (virtual poster).

- Zea-Sevilla MA, Uceda A, Rábano A. The imprint of sex on the heterogeneity of Alzheimer's disease. Sex differences in advanced Alzheimer's disease. A clinical-pathological study. Alzheimer Association International Conference 2020. Amsterdam. 30/07/2020. Comunicación escrita (virtual poster).
- Rábano A. Neuropatología tau: the old and the new. XVIII Reunión Anual de la Asociación Madrileña de Neurólogos. Madrid. 23/10/2020. Comunicación oral (en línea).
- Garo-Pascual M, Zhang L, Strange BA. Lifestyle and Brain Structural Determinant of Superagers. Brain Plasticity Conference: influences of lifestyle and ageing. Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences, Leipzig, Germany. 13/10/2020. Comunicación oral (online).
- Rábano A. Brain tissues biobanks and rare diseases. Training on Biobanks for Rare Diseases - Toward Innovative Research Biobanks for Rare Diseases: Overcoming the Challenges. Online Training on



Biobanks for Rare Diseases. European Joint Programme on Rare Diseases. ISCIII, Madrid. 29/10/2020. Comunicación oral (online).

- Valentí M, Sánchez B, Real D, Pastor AB, Moldenhauer F, Carro E.; Bartolomé F, Bermejo F, Calero M, del Ser T. Lactoferrina en saliva en Síndrome de Down. LXXII Reunión Anual de la SEN. Sevilla. 24/11/2020. Comunicación escrita (póster virtual).
- Valentí M, González B, Rodríguez C, Zea MA, del Ser T. Análisis prospectivo de la afectación por Covid-19 en una residencia pública de la Comunidad de Madrid. LXXII Reunión Anual de la SEN. Sevilla.

24/11/2020. Comunicación escrita (póster virtual).

- Zea-Sevilla MA, del Ser T, Fernández-Blázquez MA, Valentí M, Frades B, Alfayate E, Saiz L, Calero O, García-López FJ, Rábano A, Medina M, Calero M. Variables clínicas y genéticas asociadas a los síntomas de Covid-19 en la cohorte de ancianos del Proyecto Vallecas. LXXII Reunión Anual de la SEN. Sevilla. 26/11/2020. Comunicación escrita (póster virtual).
- Rábano A, López-Martínez MJ, Guerrero-Márquez MC, Jiménez-Almonacid J, Hernández-Laín A, Herrero-San Martín AO. Una demencia no tan rápidamente progresiva. Reunión Anual del Club Español de Neuropatología. LXXII Reunión Anual de La Sociedad Española de Neurología. 25/11/2020. Comunicación oral.

6.4. Proyectos financiados

Durante el año 2020, los profesionales de la Fundación CIEN han participado en 5 proyectos de investigación, obtenidos en diversas convocatorias competitivas nacionales e internacionales y financiadas por diferentes instituciones, así como en dos servicios de investigación.

A continuación, se detallan los proyectos de investigación financiados:

- **Código: Vallecas 2**

Investigador Principal: Dr. Miguel Medina

Título: Proyecto Vallecas – “Vallecas 2, detección precoz de la Enfermedad de Alzheimer. Factores de riesgo y prevención”

Entidad financiadora: Fundación Reina Sofía

Duración: 2018-2021

Presupuesto 2018, 2019 y 2020: 900.000 € (La Fundación Reina Sofía se compromete a aportar durante cada uno de los 4 años de vigencia prevista del proyecto, las sucesivas cantidades que a tal efecto sean acordadas anualmente por su Patronato, correspondiendo a los tres primeros años un total de novecientos mil euros, 300.000 en 2018, 300.000 en 2019 y 300.000 en 2020.

En febrero de 2018 se firmó un nuevo convenio de colaboración con la Fundación Reina Sofía, con una duración prevista de 4 años. Este acuerdo regula el marco de colaboración para llevar a cabo la investigación orientada a la identificación de individuos con mayor riesgo de desarrollar demencia tipo Alzheimer (EA) en el marco del proyecto denominado “Vallecas 2, detección precoz de la Enfermedad de Alzheimer. Factores de riesgo y protección”.

-
- **CODIGO: RTI2018-098762-A-C32**

Presupuesto 2020: 45.738,00€

Investigador Principal: Dr. Miguel Ángel Fernández

Título: Antecedentes familiares de enfermedad de Alzheimer en personas mayores: influencia del deterioro cognitivo subjetivo. (CONNECT-AD)

Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades

Duración: 2019-2022

Presupuesto total: 108.900€

Presupuesto 2018: 52.272,00€

Presupuesto 2019: 10.890,00€

CONVOCATORIA: Resolución de la Secretaría de Estado de Universidades, Investigación, Desarrollo e Innovación y de la Presidencia de la Agencia Estatal de Investigación, por la que se aprueba la convocatoria de tramitación anticipada para el año 2018 del procedimiento de concesión de ayudas a Proyectos de I+D+i «Retos investigación» correspondientes al Programa Estatal de I+D+i Orientada a los Retos de la Sociedad, en el marco del Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación 2017-2020



- **Código: PT17/0014/0015**

Investigador Principal: Dr. Alberto Rábano

Título: Plataforma de Biobancos

Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III

Duración: 2018-2021

Presupuesto total: 135.300,00€

Presupuesto 2018: 45.100,00€

Presupuesto 2019: 45.100,00€

Presupuesto 2020: 45.100,00€

Convocatoria correspondiente al año 2017 de concesión de subvenciones de la Acción Estratégica en Salud 2013-2016. Estas ayudas están cofinanciadas por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional, Programa Operativo Crecimiento Inteligente 2014-2020. El instituto de Salud Carlos III concedió una prórroga de ejecución del proyecto sin financiación adicional, extendiendo el plazo hasta el 20 de junio de 2021.

- **PEJ16/MED/AI-1963**

Investigador Principal: Dr. Alberto Rábano

Título: Ayudas para la realización de contratos para ayudantes de investigación y técnicos de laboratorio.

Entidad financiadora: Consejería de

Educación, Juventud y Deporte Comunidad de Madrid

Duración: 2017-2019

Presupuesto total: 45.000 €

Convocatoria de Ayudas para la contratación de ayudantes de investigación y técnicos de laboratorio a través del Programa Operativo de Empleo Juvenil y la Iniciativa de Empleo Juvenil (YEI) (2016). Estas ayudas estarán cofinanciadas por el Fondo Social Europeo (FSE) a través del Programa Operativo de Empleo Juvenil. En febrero de 2018 inicia su ejecución de la 2ª anualidad de la ayuda concedida en el marco de la convocatoria 2016 para la realización de contratos de ayudantes de investigación y técnicos de laboratorio, cuya vigencia se extenderá hasta julio 2019.

- **PEJ-2017-TL-BMD**

Investigador Principal: Dr. Alberto Rábano

Título: Ayudas para la realización de contratos para ayudantes de investigación y técnicos de laboratorio.

Entidad financiadora: Consejería de Educación, Juventud y Deporte Comunidad de Madrid

Duración: 2018-2020

Presupuesto total: 38.000 €

Presupuesto 2018: 19.000 €

Presupuesto 2019: 19.000 €

Convocatoria de ayudas para la contratación de ayudantes de investigación y técnicos de laboratorio a través del Programa Operativo de Empleo Juvenil y la Iniciativa de Empleo Juvenil (YEI) (2017). Estas ayudas estarán cofinanciadas por el Fondo Social Europeo (FSE) a través del Programa Operativo de Empleo Juvenil. La ayuda finalizó en marzo de 2020, una vez finalizado el plazo de vigencia del contrato formalizado.

PRESTACIONES DE SERVICIOS/ SERVICIOS DE INVESTIGACIÓN

Código de proyecto 0348_CIE_6_E

ENTIDAD FINANCIADORA: FUNDACIÓN GENERAL DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA (FGUSAL)

CONVOCATORIA: Proyecto Centro Internacional sobre el Envejecimiento (CENIE)

CÓDIGO: PILEP +90

TÍTULO: Factores asociados con el envejecimiento sano y patológico en la muestra de personas mayores de 90 años de la ciudad de Madrid”

INVESTIGADOR PRINCIPAL/RESPONSABLE: Miguel Ángel Fernández Blázquez

FECHA INICIO: 01/01/2019

FECHA FIN: 30/11/2020

PRESUPUESTO: 39.875 € (IVA excluido)

Código de proyecto 0348_CIE_6_E

ENTIDAD FINANCIADORA: FUNDACIÓN GENERAL DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA (FGUSAL)

CONVOCATORIA: Proyecto Centro Internacional sobre el Envejecimiento (CENIE)

CÓDIGO: ImageH

TÍTULO: Aplicación de técnicas de minería de datos para la identificación de factores de envejecimiento sano y patológico (ImageH)

INVESTIGADOR PRINCIPAL/RESPONSABLE: Jaime David Gómez Ramírez

FECHA INICIO: 01/01/2019

FECHA FIN: 30/11/2020

PRESUPUESTO: 33.000€ (IVA excluido)

En el caso de estos dos contratos, las partes firmaron diferentes prórrogas extendiendo el plazo de duración del contrato hasta el 30 de noviembre de 2020 (en un principio expiraba el 30 de junio de 2020), motivada por la entrada en vigor del Real Decreto 463/2020 de 14 de marzo, que daba vigencia al Estado de Alarma motivado por la pandemia ocasionada por el COVID-19,

y la incidencia que la pandemia tuvo en el normal desarrollo de la actividad investigadora.

6.5. Patentes

Durante 2020 se ha solicitado una nueva patente y se ha firmado un acuerdo de cotitularidad con participación del CIBER, CIBERNED, la UPV y la Fundación CIEN:

Inventores: María Carmen Martínez Bisbal, Ramón Martínez Máñez, **Miguel Medina, Miguel Calero, Ana Pastor.**

Título: **Método para el diagnóstico, pronóstico y/o monitorización de la enfermedad de Alzheimer mediante técnicas metabolómicas.**

No Solicitud: P202030235

Fecha prioridad: 23/03/2020.

Tipo: Nacional.



07.

Actividad
científica

7.1 Actividades de difusión

El ejercicio 2020 nos ha planteado un reto sin precedentes que, por supuesto, también ha impactado de lleno en la actividad divulgativa de la Fundación CIEN, siendo uno de sus objetivos fundacionales, acercar a la sociedad de la manera más accesible los avances obtenidos en la investigación de las enfermedades neurodegenerativas.

La pandemia COVID-19 ha supuesto una disrupción global. Sin embargo, el confinamiento no ha significado la paralización de la actividad divulgativa de la Fundación CIEN durante el año 2020, aunque sí ha supuesto cierta limitación y adaptación debido a las nuevas circunstancias. Desde mediados de marzo de 2020, se tuvieron que aplazar varios eventos organizados por la Fundación CIEN, siendo el más significativo la cumbre mundial **Global Summit Neuro2020**, prevista para septiembre de 2020 y que finalmente ha sido aplazada a 2022. Algunos actos tan nuestros, como el Día del Homenaje al Voluntario del Proyecto Vallecas o el Árbol de la Memoria de la Fundación CIEN, tuvieron que ser anulados (esperando poder retomarlos en próximas ediciones) y otros se han mantenido, adaptando el formato, como el festival de cortos Memorables Film Festival, que en su segunda edición trasladó con naturalidad su escenario de acción al plano virtual. Cabe destacar que se ha mantenido la divulgación a través de las publicaciones en nuestra página web www.fundacioncien.es, nuestro boletín de

noticias trimestral (Newsletter de la Fundación CIEN) y nuestras redes sociales. A continuación, destacamos algunas de las actividades de difusión más importantes llevadas a cabo en 2020:

Neuro 2020: “Enfermedades Neurodegenerativas 2020. Año Internacional de la Investigación e Innovación”

Este año han continuado celebrándose las reuniones de la Comisión de gobierno del acontecimiento de excepcional interés público “Enfermedades Neurodegenerativas 2020. Año Internacional de la Investigación e Innovación”, consolidado en marzo de 2019, a fin de dar cumplimiento a lo establecido en la Disposición adicional nonagésima séptima de la Ley 6/2018, de 3 de julio, de Presupuestos Generales del Estado para el año 2018 con el epígrafe: Beneficios fiscales aplicables a “Enfermedades Neurodegenerativas 2020. Año internación de la Investigación e Innovación”.

El acontecimiento EN 2020, promovido por la Fundación Reina Sofía y la Fundación Centro de Investigación en Enfermedades Neurológicas (CIEN) y el impulso de los Ministerios de Hacienda; Sanidad, Consumo y Bienestar Social; Ciencia e Innovación, y del Instituto de Salud Carlos III, se dirige a concienciar a la ciudadanía de la importancia de promover la investigación sobre las enfermedades neurodegenerativas para avanzar en el conocimiento del origen de sus causas, única vía para conseguir reducir el número de afectados

y detener el avance de estas enfermedades; a impulsar la captación de recursos económicos que se destinarán a los fines científicos y sociales de ambas fundaciones y como plataforma para la generación de ideas y el intercambio de experiencias entre expertos y científicos del campo de las neurociencias de todo el mundo.

Entre las actividades que se van a desarrollar en torno a este Acontecimiento, destaca la Cumbre Global Summit NEURO 2020, programada en un principio para septiembre de 2020, pero que, debido a la situación de emergencia vivida mundialmente, se celebrará en 2022. Este foro, de ambición internacional, contribuirá a que España se sitúe entre los países líderes en investigación científica global sobre las enfermedades neurodegenerativas, colaborando en la consolidación del programa europeo contra estas enfermedades.

Los principales objetivos de esta iniciativa son:

- Contribuir a que España se sitúe entre los países líderes en investigación científica internacional sobre las enfermedades neurodegenerativas.
- Colaborar en la consolidación del programa europeo contra estas enfermedades.
- Captar recursos de origen privado y filantrópico destinado a los fines sociales y de investigación de la Fundación Reina Sofía y la Fundación CIEN.



El Año Internacional de la Investigación e Innovación sobre Enfermedades Neurodegenerativas, en el cupón de la ONCE

El Año Internacional de la Investigación e Innovación sobre Enfermedades Neurodegenerativas (Neuro2020/22), protagonizó el cupón de la ONCE del lunes, 21 de septiembre coincidiendo con el Día Mundial del Alzheimer. Cinco millones y medio de cupones difundieron esta iniciativa, que va unida a la celebración de la edición especial de un congreso anual, en esta ocasión a Cumbre Mundial, que por la pandemia de Covid-19, ha sido aplazada a 2022.

La primera edición del Congreso Internacional de Investigación e Innovación en Enfermedades Neurodegenerativas (CIIEN), se celebró el 21 de septiembre de 2013, coincidiendo con el Día Mundial del Alzheimer, organizado por la Fundación CIEN y CIBERNED, en colaboración con la Fundación Reina Sofía.

El objetivo era y continúa siendo, contar con un foro de encuentro en el que poner en común los últimos avances e información de interés sobre las enfermedades neurodegenerativas entre la comunidad

científica internacional.

Esta reunión clave sobre Enfermedades Neurodegenerativas, ya fuertemente consolidada, ofrece un foro para discutir sobre los aspectos básicos y clínicos de la investigación sobre estas enfermedades.

Amigos de la Fundación CIEN

Con motivo del Día Mundial del Alzheimer, en septiembre de 2018, lanzamos la iniciativa Amigos de la Fundación CIEN, con la que todos podemos ayudar a la investigación, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, especialmente el Alzheimer y otras demencias.

Amigos de la Fundación CIEN es también una forma de apoyar y visibilizar la incansable labor de científicos, familias y cuidadores, y contribuir a mejorar la calidad de

vida de quienes padecen una enfermedad para la que aún no hay una cura.

A través del formulario que se puede encontrar en nuestra página web, www.fundacioncien.es, las personas interesadas pueden rellenar los campos correspondientes y elegir un modo de colaborar: Amigo Colaborador, Amigo Protector o Amigo Benefactor.

“Entre todos podemos lograrlo” fue el lema elegido para esta campaña que, a finales de 2020, ya contaba con 700 socios. Nos gustaría aprovechar esta oportunidad para agradecer a nuestra comunidad de donantes, así como de todos los seguidores en general por su aliento y apoyo en un año tan duro. Tras más de dos años de la iniciativa Amigos de la Fundación CIEN, nos sentimos responsables de la confianza que han depositado en nuestra institución y estamos respondiendo de la mejor



manera que sabemos: a través de la investigación en Alzheimer.

II Memorables Film Festival

La lucha contra el Alzheimer puede inspirar tanto la investigación científica como la creatividad artística. En este caso, la Fundación Reina Sofía y la Fundación CIEN, convocaron de nuevo a los creadores audiovisuales de toda España a retratar la realidad social del Alzheimer. El Memorables Film Festival proyectó sobre la gran pantalla historias para ayudar al público a comprender el impacto de esta enfermedad en personas concretas: desde los enfermos y sus familiares, hasta los investigadores o cuidadores profesionales. En esta II edición, y atendiendo al actual contexto social y sanitario generado por la COVID-19, que ha afectado de manera singular a las personas de edad avanzada, tuvo un mayor significado y especial atención aquellas obras con alusión al impacto de la pandemia en las personas con Alzheimer.

M^a Ángeles Pérez, gerente de la Fundación CIEN, quiso destacar en sus palabras de bienvenida que “este Festival está consolidándose como una oportunidad inmejorable de acercar la realidad social del Alzheimer a la sociedad a través de la pantalla, siempre con la mirada puesta en la importancia de los cuidados y de la investigación científica”. Además, ha querido reconocer “el esfuerzo de todas las personas” que se encuentran detrás de esta enfermedad, familiares, personal médico, científicos y

voluntarios, y que los cortos presentados “reflejan con veracidad, emoción y talento”.

Por su parte, el Dr. Miguel Calero, director científico de la Fundación CIEN, se felicitó por el hecho de que esta realidad, la de una enfermedad que “padece tanta gente y que afecta a cientos de miles de familias en España”, esté cada vez “más presente en la mente y la imaginación de creadores y artistas que contribuyen decisivamente a concienciar”.

Las dificultades de una madre y un hijo para afrontar el cuidado de padre con Alzheimer avanzado son el tema principal de *Alimezher*. El cortometraje, dirigido por el ceutí **Liteo Pedregal**, se alzó con la Neuronita de Oro al mejor cortometraje en la II Edición del Memorables Film Festival, celebrada el pasado 17 de diciembre en el cine Artistic Metropol de Madrid, con aforo reducido y retransmitido por streaming para cumplir con las medidas sanitarias frente a la COVID-19. Los conocidos actores **Manuel Zarzo** y **María José Alfonso** ganaron, respectivamente, la neuronita a mejor actor y a mejor actuación secundaria por el mismo cortometraje.

En el certamen competían en la sección oficial otros doce cortos en los que no han faltado otros rostros conocidos, como el de **María Galiana** o el de **Adriana Ozores**, que se ha alzado con la Neuronita a la mejor actriz por el corto *Te quiero, madre* (dirigido por Charo Anaya), por su interpretación de una hija que debe abandonar a su madre, María Galiana, por un problema policial.

Por su parte, el segundo premio (Neuronita de Plata) se lo llevó el cortometraje *Olvidé no quererte*, de **Carine Nonnast Fornieles**, un documental sobre una pareja que, tras más de 60 años juntos, se enfrenta a la crueldad del Alzheimer. Él lo sufre y ella lo arroja y cuida a pesar de lo difícil de sus años. Mientras que el tercer premio (Neuronita de Bronce) recayó en *Adiós hija*, de **Olga de Lorian**, que narra la historia de Sara, una joven que regresa a casa después de pasar unos años en el extranjero, pero se encontrará con una realidad que jamás hubiera imaginado. Una carta de su madre todo lo cambiará.

El jurado, presidido por la subdirectora de redes y centros de investigación cooperativa del Instituto de Salud Carlos III, Doña Margarita Blázquez, ha valorado “la alta calidad y profesionalidad de todas las propuestas, así como la diversidad de enfoques a la hora de abordar una temática tan compleja como la enfermedad de Alzheimer”. Durante el certamen tuvo lugar también el coloquio en el que la actriz y miembro de la Academia de Cine María Luisa San José, el director de cine Alfonso Albacete, y la directora y actriz Cindy Fuentes, ganadora de la Neuronita de Oro al mejor corto en la I edición del Festival, conversaron sobre la relación entre el cine y el Alzheimer.

La Fundación CIEN en el Consejo Español del Cerebro

El Consejo Español del Cerebro (CEC), se funda en el año 2009 como una organiza-

ción de carácter no gubernamental que agrupa a sociedades científicas y asociaciones de pacientes e industria, con el objetivo fundamental de promover la investigación del cerebro en España y ampliar así el conocimiento del funcionamiento del cerebro sano, sus enfermedades y el impacto social de las mismas. La Fundación CIEN es uno de sus miembros fundadores y participa como Secretaría en su Junta Directiva desde noviembre de 2013. El CEC realiza estas tareas en permanente contacto con el Consejo del Cerebro Europeo (European Brain Council, EBC), participando a su vez como miembro observador en la Academia del Consejo Europeo del Cerebro y como miembro suplente de la representación de la Academia en la Asamblea General del EBC.

En 2020 el CEC ha participado en varias actividades, en las que destacamos las siguientes:

1. Organización de actividades:

Día de información sobre la investigación del cerebro. El Consejo Español del Cerebro, la Federación Española de Parkinson y la Fundación CIEN organizaron una jornada informativa sobre investigación del cerebro. El evento estaba programado para el 18 de marzo de 2020 y formaba parte de la Semana de Concienciación del Cerebro de la Fundación Dana. Los pacientes y los investigadores se iban a reunir para discutir la importancia de la evaluación clínica y neuropsicológica, los

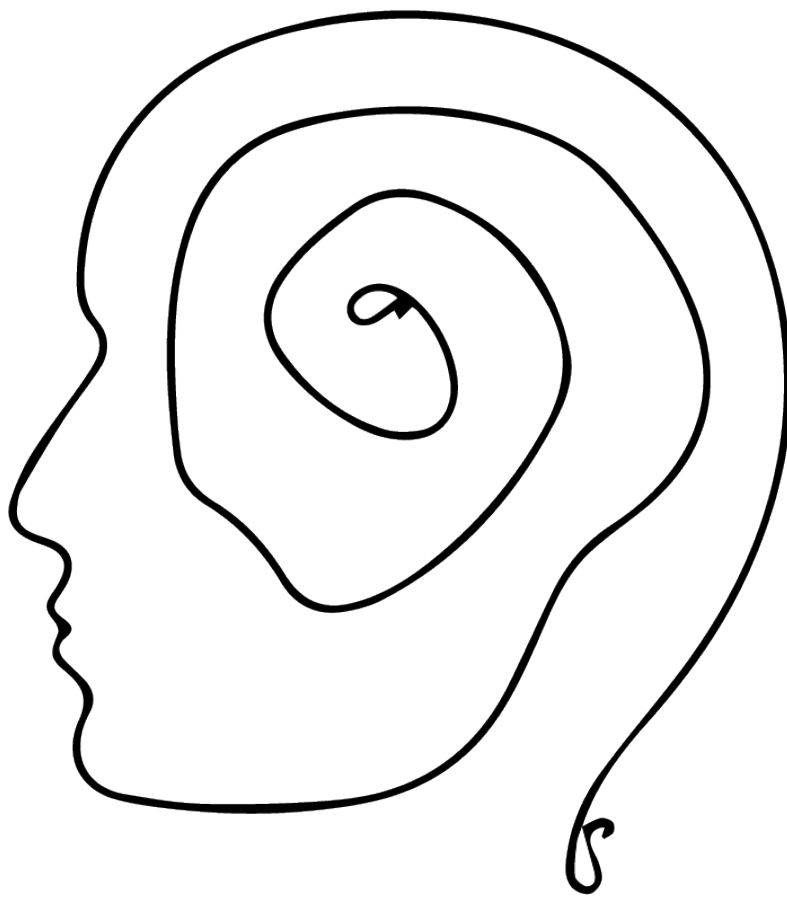
estudios de neuroimagen y la donación de tejido cerebral. Finalmente, este evento fue cancelado por la pandemia.

Proyecto Erasmus + Care4Autism. Se presenta la solicitud del proyecto Care4Autism en la convocatoria Erasmus + con varios socios europeos, entre ellos varios Consejos Nacionales del Cerebro. El Consejo por primera vez lidera un proyecto europeo como coordinador y participante. Se le concede la ayuda de 87.000€, pero solicitan un aval de 66.000€. Al no poder avalar dicha cifra, el CEC pierde la subvención y la oportunidad de llevar a cabo el proyecto.

2. Participación en actividades del European Brain Council (EBC):

Participación en la consulta pública Horizonte Europa (primer plan estratégico 2021-2024) solicitando inversión en investigación básica y aplicada sobre el cerebro y sus enfermedades. Traducción del texto y publicación en la web <https://www.consejocerebro.es/>.

Envío de correspondencia a ministros y representantes en Europa. El Consejo se unió al EBC, a los Consejos Nacionales y a otras organizaciones europeas para solicitar que el programa Horizonte Europa mantuviera un enfoque fuerte y ambicioso en los pro



gramas de salud e investigación del cerebro y sus trastornos (julio 2020). Se solicitó respuesta a las cartas enviadas a los ministros.

Participación en actividades organizadas por otras instituciones miembros:

- **Proyecto Erasmus + Share 4 Brain.** El Consejo ha participado activamente en la elaboración de material para la guía de buenas prácticas. Varios miembros del Consejo, han facilitado la información de los eventos organizados por sus respectivas instituciones a la secretaria que, con dicha información, ha cumplimentado la encuesta online del proyecto. Se ha solicitado en

varias ocasiones la inclusión de dicha información en la página web del proyecto, donde únicamente consta el evento organizado por el Consejo de 2019.

- **NEURO 2020, Año Internacional de la Investigación y la Innovación en España.** La investigación sobre la enfermedad de Alzheimer fue declarada Evento de Excepcional Interés Público para el año 2020 en España por el Congreso. El evento "Enfermedades Neurodegenerativas 2020. Año Internacional de la Investigación y la Innovación NEURO 2020" tuvo como objetivo promover la investigación en enfermedades neurodegenerativas y sensibilizar a la opinión pública sobre las consecuencias sociales de estas patologías cuya prevalencia aumenta en paralelo con el envejecimiento de la población. El evento NEURO2020 fue impulsado por la Fundación Reina Sofía y la Fundación Centro de Investigación en Enfermedades Neurológicas (CIEN) y contó con el apoyo del Instituto de Salud Carlos III y varios ministerios. Este evento fue aplazado por la pandemia a 2022.
- **Congreso de Parkinson.** La Federación Española de Parkinson organizó el Congreso de Parkinson "Realidad de la enfermedad y retos de futuro", que estaba previsto celebrar en octubre en Granada. También este evento se anuló por la situación sanitaria.
- **Día Mundial del Cerebro.** El Consejo

participa en la redifusión de las actividades del 22 julio 2020, este año dedicado a la concienciación de la enfermedad de Parkinson.

El Consejo iba a participar en **otros eventos con asociaciones y medios** que finalmente se han visto cancelados por la pandemia.

3. Asistencia a reuniones:

Reuniones del proyecto Share4Brain. La reunión de inicio del proyecto se celebró en marzo de 2020 de forma virtual. Se han realizado varias reuniones virtuales del proyecto a lo largo del año. En la reunión de septiembre, se realizó un seminario sobre depresión en el que participó la presidenta del EBC, la Dra. Mónica di Luca.

Reuniones del European Brain Council. El Consejo se renueva como miembro observador del EBC en la reunión virtual celebrada en junio de 2020, virtual. Acude a todas las reuniones virtuales programadas por el EBC y por los Consejos Nacionales:

Asamblea General del EBC (9 de diciembre de 2020) celebrada mediante teleconferencia donde presentamos nuestro listado de actividades y el proyecto Care4Autism. También presentaron el proyecto Share4Brain.

Advocacy meeting de los NBC del EBC (19 de diciembre de 2020), celebrada mediante teleconferencia, con la presencia de su Presidenta. Los Consejos Nacionales pidieron que el EBC solicitara una reu-

nión con los comisarios europeos, que se implicara a más Consejos Nacionales y se facilitaron los listados de los parlamentarios europeos a contactar.

4. Aval

El Consejo apoya la candidatura de Lars Edvinsson (Universidad de Lundt) para el premio BBVA Fronteras del Conocimiento en Biología y Biomedicina, por su trabajo en cefalea, migraña y dolor de cabeza. Dicho aval viene firmado por todas las sociedades relevantes europeas en dicho campo, incluida la SEN.

5. Difusión actividades

Página web y redes sociales (Twitter).

7.2. Presencia en medios de comunicación

A lo largo de 2020, el Área de Comunicación de la Fundación CIEN desarrolló un **plan de comunicación**, que se vio alterado por la irrupción de la pandemia de la COVID-19 y se adaptó a las nuevas circunstancias y necesidades requeridas. No obstante, y siguiendo la mecánica habitual de la labor de comunicación de la Fundación CIEN, se han mantenido **comunicaciones constantes y reuniones periódicas con la Dirección de la Fundación CIEN** acerca de apariciones en medios, notas de prensa, reportajes, iniciativas programadas, organización, etc.

Para la formulación y logro de los objetivos del año 2020 se hicieron diferentes adaptaciones en las acciones de comunicación programadas, entre las que se encontraba el **congreso CiiiEN anual**, que en 2020 se encontraba englobado dentro del Acontecimiento de Excepcional Interés Público NEURO2020 y que, cada año, forma parte del eje principal de la concepción y estrategia del plan de comunicación de la Fundación CIEN. Como se ha descrito anteriormente, a este se han unido otros eventos presenciales, clásicos ya de la Fundación CIEN, que no se han podido llevar a cabo por la situación sanitaria, como han sido como el **Homenaje al Voluntario del Proyecto Vallecas** o el **Árbol de la Memoria**.



Afortunadamente, y realizando las adaptaciones necesarias, sí se pudo celebrar la **II edición del Memorables Film Festival**, que reunió a multitud de espectadores un formato híbrido: presencialmente, en la Sala Artistic Metropol de Madrid para un número reducido de asistentes, por cuestiones de aforo y siguiendo toda la normativa sanitaria, y online con emisión en directo.

Además, en 2020 se realizaron otras acciones e iniciativas de comunicación. Se ha mantenido un flujo constante de notas de prensa y contacto con medios de comunicación, con objetivo de reflejar la información actualizada sobre la Fundación CIEN y el **“Proyecto Vallecas”**, su proyecto más importante. Durante 2020 se ha mantenido la **notable repercusión en medios de prensa, radio, televisión y online**, tanto en términos de difusión como de extensión de la red de contactos con investigadores en enfermedades neurodegenerativas nacionales e internacionales. Se han conseguido apariciones en prensa y medios online y audiovisuales que incluyen reportajes extensos en medios como La Razón, El Mundo, La Vanguardia, Diario Médico, ConSalud, Acta Sanitaria, además de difusión regular a través de las principales agencias de noticias de nuestro país.

En las intervenciones en prensa se ha seguido en 2020 con el protocolo de control y de consentimiento informativo previo introducido en 2017, por el cual los periodistas son informados detalladamente de la adscripción de la Fundación CIEN al Instituto de Salud Carlos III y al Ministerio

de Ciencia e Innovación.

El número de impactos en medios durante 2020, expresado como alcance como número estimado de lectores / personas alcanzadas, ascendió a **más de 75 millones de lectores**, que expresado como **ROI** fue de **726.462 €**.

Como viene siendo habitual desde 2017, trimestralmente se elaboran boletines informativos con las más recientes novedades de la actividad de la Fundación CIEN: investigaciones, seminarios, ponencias, publicaciones, etc. Además, en 2020 se ha renovado y actualizado la línea gráfica y diseño de los boletines, haciéndolos más visuales y atractivos para los lectores.

7.3. Presencia en redes sociales

La Fundación CIEN ha continuado implementando su estrategia de impulso, que se ha visto recompensada tanto en los resultados obtenidos en RRSS como en el **reconocimiento y prestigio** con los que cuenta a nivel nacional e internacional como organización.

Durante todo el 2020, la comunidad ha contado con el apoyo y asesoramiento de numerosos expertos que han resuelto sus dudas y consultas en tiempo real a través de las redes sociales.

Son varias las campañas que se han impulsado desde las cuentas oficiales de la Fundación CIEN, destacando por encima del resto aquella que tenía por objetivo aumentar la **visibilidad de la enfermedad**

de Alzheimer a la población a través del aporte de datos y nuevos descubrimientos (#Alzheimer), la referida a la **campaña de “Amigos de la Fundación CIEN”** (#AmigosdeFundacionCIEN) o el **“Proyecto Vallecas”** (#ProyectoVallecas).

También se han cubierto y se ha dado difusión a campañas y eventos esporádicos. Entre estos acontecimientos destaca la cobertura de la **II edición del Memorables Film Festival** (#MemorablesFilmFestival).

Analizando el estado de las cuentas oficiales de la Fundación CIEN podemos observar la evolución que han experimentado durante el 2020:

- **Facebook:** el 2020 finalizó con la totalidad de **5.360 seguidores**, que han ido aumentando progresivamente y cuya tendencia positiva continúa constante. Esta cifra supone un aumento del 2 % respecto al ejercicio anterior.
- **Twitter:** a finales de 2020 el perfil contaba con **14.088 seguidores**; con los que se tiene constante interacción, recibiendo numerosos comentarios, retweets y likes. Respecto al curso pasado, los seguidores han experimentado un aumento del 2,31 %.
- **LinkedIn:** la actividad en LinkedIn se ha incrementado a lo largo de 2020, seleccionando los contenidos conforme a las necesidades de la plataforma. Respecto a 2019, los seguidores en la plataforma han aumentado en más de un 45 % alcanzando más de **350 seguidores** en la plataforma. Un impor-

tante aumento en número de seguidores, teniendo en cuenta que el perfil en LinkedIn fue creado en 2019.