



*cièn*

Fundación Centro Investigación  
Enfermedades **Neurológicas**

**Informe  
anual  
2016**

**FUNDACIÓN CIEN**

Fundación Centro Investigación  
Enfermedades Neurológicas

Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía  
C/ Valderrebollo, 5. 28031 Madrid  
Tel.: (+34) 91 385 22 00 Fax: (+34) 91 385 21 18  
[www.fundacioncien.es](http://www.fundacioncien.es)  
[info@fundacioncien.es](mailto:info@fundacioncien.es)





## Informe anual 2016



Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía  
C/ Valderrebollo, 5. 28031 Madrid  
Tel.: (+34) 91 385 22 00 Fax: (+34) 91 385 21 18  
[www.fundacioncien.es](http://www.fundacioncien.es)

<b>1.</b>	<b>Perfil y presentación</b>	<b>7</b>
1.1	Quiénes somos	8
1.2	La Fundación CIEN en 2016	10
1.3	Carta de la Gerente	18
1.4	Carta del Director Científico	20
1.5	Organigrama	22
1.6	Visión de futuro	25
<b>2.</b>	<b>Informe de gestión</b>	<b>29</b>
2.1	Aspectos generales de gestión	31
2.2	Gestión de los recursos económico-financieros	31
2.3	Gestión de Recursos Humanos	33
2.4	Proyectos y ayudas	39
2.5	Política de calidad	40
<b>3.</b>	<b>Actividad científica</b>	<b>43</b>
3.1	Visión general	45
3.2	Estructura departamental	45
<b>4.</b>	<b>Proyecto Vallecas</b>	<b>69</b>
4.1	Introducción	81
4.2	Antecedentes: Proyecto piloto	81
4.3	El Proyecto Vallecas	82
<b>5.</b>	<b>Actividades de cooperación internacional</b>	<b>91</b>
5.1	Introducción	93
5.2	Programa Conjunto de la UE para la Investigación en Enfermedades Neurodegenerativas (JPND)	95
5.3	Red de Centros de Excelencia en Neurodegeneración (COEN)	96
5.4	Congreso Internacional de Investigación e Innovación en Enfermedades Neurodegenerativas (CIIEN)	98
5.5	Otras actividades de cooperación internacional	99
<b>6.</b>	<b>Productividad científica</b>	<b>103</b>
6.1	Análisis de la productividad científica	105
6.2	Publicaciones	106
6.3	Ciclo de Seminarios de la Fundación CIEN	111
6.4	Proyectos financiados	112
6.5	Patentes	113
<b>7.</b>	<b>Divulgación social</b>	<b>115</b>
7.1	Actividades de difusión	117
7.2	Premios y reconocimiento	123
7.3	Presencia en medios de comunicación	124
7.4	Presencia en redes sociales	124



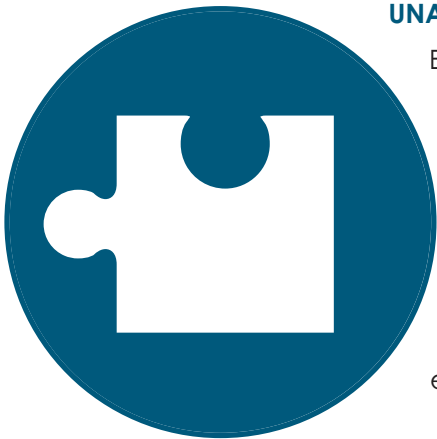
# Perfil y presentación

La Fundación CIEN es una entidad de referencia en la investigación de enfermedades neurodegenerativas, fundamentalmente en Alzheimer. El apoyo del Instituto de Salud Carlos III y de la Fundación Reina Sofía permite a la Fundación CIEN promover y coordinar una investigación de calidad guiada por un modelo traslacional en beneficio de la sociedad.





## 1.1. Quiénes somos



### UNA FUNDACIÓN DE CARÁCTER PÚBLICO

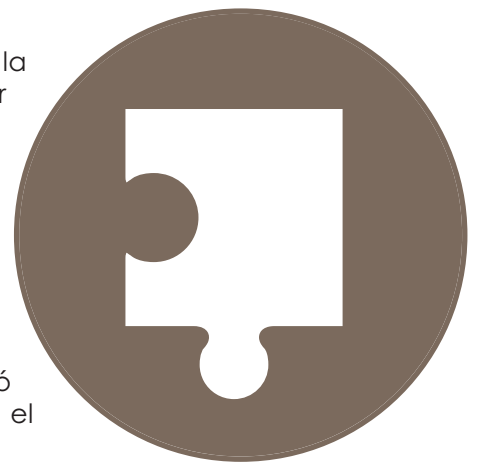
El 27 de diciembre de 2002, por acuerdo del Consejo de Ministros, se constituyó la Fundación CIEN. Por definición es una fundación sin ánimo de lucro del sector público, de ámbito y competencia estatal. Actualmente depende del Ministerio de Economía y Competitividad a través del Instituto de Salud Carlos III.

Apoyar, promover y coordinar la investigación en enfermedades neurodegenerativas, son algunos de sus objetivos fundacionales. Entre sus objetivos también destaca su papel unificador y coordinador de destacados grupos de investigación españoles en este campo.

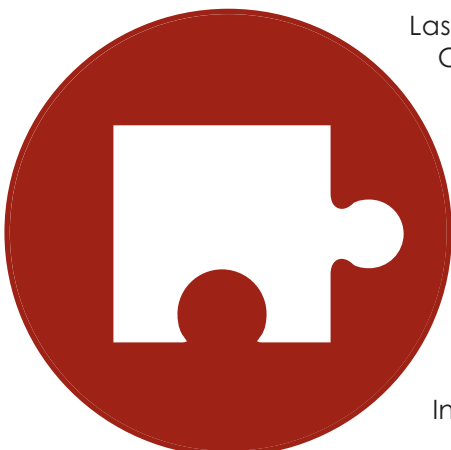
### COLABORACIÓN CON LA FUNDACIÓN REINA SOFÍA

Desde su constitución, la Fundación CIEN gestiona y coordina la Unidad de Investigación del Proyecto Alzheimer (UIPA), creada por la Fundación Reina Sofía y situada en el Centro Alzheimer que lleva su nombre.

Desde abril de 2007, la sede de la Fundación CIEN se encuentra en el Centro Alzheimer de la Fundación Reina Sofía. Este espacio, ubicado en el barrio madrileño de Vallecas, se concibió como un centro pionero en España en el que abordar de forma integral las consecuencias que la enfermedad de Alzheimer ocasiona tanto a quienes la padecen, como a su núcleo familiar. Se creó para dar respuesta al proyecto sociosanitario planteado en el Proyecto Alzheimer de la Fundación Reina Sofía.



### UN CENTRO DE REFERENCIA EN ESPAÑA SOBRE LA INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDAD DE ALZHEIMER



Las dos únicas instituciones en España que participan en el "Programa Conjunto para Enfermedades Neurodegenerativas" (Joint Programming Neurodegenerative Diseases o JPND por su sigla en inglés) que se está desarrollando en la Unión Europea son 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 cuando fueron propuestos por el Instituto de Salud Carlos III.

Además, tanto la Fundación CIEN como el CIBERNED están integrados en la red internacional de Centros de Excelencia en Investigación sobre Neurodegeneración (COEN).



# 1. PERFIL Y PRESENTACIÓN

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

La Fundación CIEN y la Fundación Reina Sofía comparten una misma perspectiva de actuación en materia de alzhéimer: esta enfermedad requiere un modelo de abordaje integral donde la investigación debe ser uno de los pilares fundamentales. 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.

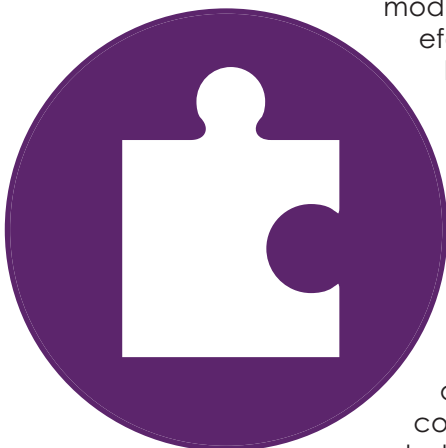


1. Una residencia en régimen de internado para 156 enfermos de alzhéimer.
2. Un centro de día en régimen ambulatorio para 40 enfermos de alzhéimer.
3. Un centro de investigación sobre la enfermedad: la denominada Unidad de Investigación del Proyecto Alzheimer (UIPA), gestionada por la Fundación CIEN.
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 UIPA, dedicada a investigación, fue asignada a la Fundación CIEN, mientras que de la labor asistencial y formativa se encarga la Consejería de Familia y Asuntos Sociales de la Comunidad de Madrid.

## CENTRADOS EN LA INVESTIGACIÓN DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Entre los cometidos asignados a la Fundación CIEN destacan: 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.



La Fundación CIEN gestiona además el Centro de Investigación en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), en colaboración con el Instituto de Salud Carlos III, para el desarrollo de la agenda estratégica del programa conjunto de la Unión Europea "Enfermedades neurodegenerativas, especialmente Enfermedad de Alzheimer (JPND)".



## 1.2. La Fundación CIEN en 2016

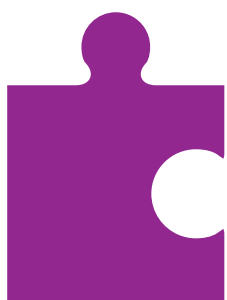




## El 'Proyecto Vallecas'

- En junio de 2016 concluye la tercera visita del 'Proyecto Vallecas', con 866 participantes.
- Al cierre del año 2016, se ha visto a un total de 719 voluntarios de la cuarta y 390 de la quinta visita.
- Se publican dos artículos con datos del 'Proyecto Vallecas': "Specific Features of Subjective Cognitive Decline Predict Faster Conversion to Mild Cognitive Impairment" en *Journal of Alzheimer's Disease*, 52:271-81 y "Clinical Relevance of Specific Cognitive Complaints in Determining Mild Cognitive Impairment from Cognitively Normal States in a Study of Healthy Elderly Controls" en *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8:233.
- Se presentan dos comunicaciones orales tituladas "Datos normativos procedentes de un estudio poblacional para la detección precoz de la enfermedad de Alzheimer: 'Proyecto Vallecas' " y "Reserva cognitiva y rendimiento neuropsicológico: resultados de un estudio poblacional para la detección precoz de la enfermedad de Alzheimer ('Proyecto Vallecas')" en el I Congreso Iberoamericano de Neuropsicología.
- En mayo de 2016, se entrega en la Real Academia Nacional de Medicina de Madrid, el Premio al Mejor Póster presentado en la LXVII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología (SEN) al mejor póster a Miguel Ángel Fernández Blázquez, primer autor de "Utilidad de las quejas cognitivas como marcador de conversión rápida a deterioro cognitivo leve: resultados de un proyecto de investigación longitudinal".
- En la edición de la LXVIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología (SEN) (15-18 de noviembre 2016), se reconoció el trabajo de la Fundación CIEN. Durante la Sesión Plenaria, el Dr. Cristóbal Carnero Pardo expuso las comunicaciones estelares del apartado de Neurología de la Conducta y Demencias, y Neuropsicología. Fueron elegidas entre las 10 mejores del congreso, las comunicaciones del Dr. Miguel Ángel Fernández Blázquez, "Marcadores Neuropsicológicos para el diagnóstico temprano del deterioro cognitivo leve: resultados de un estudio longitudinal" y de Marina Ávila Villanueva "Perfil de conversión a deterioro cognitivo leve en una muestra de 1.090 personas mayores durante 24 meses".
- Por cuarto año consecutivo se celebra el ya institucionalizado Día del Voluntario del 'Proyecto Vallecas', en reconocimiento a la colaboración desinteresada de estas personas a favor de la investigación.





## Banco de Tejidos CIEN

- La posición estratégica de la Fundación CIEN en la investigación de las enfermedades neurodegenerativas se refuerza por su papel central (de gestión y colaboración científica) con respecto al Centro de Investigación en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), a lo que ha contribuido el desarrollo desde 2010 de un biobanco de muestras neurológicas en el centro (Banco de Tejidos CIEN), que forma parte de la plataforma de biobancos de CIBERNED. La cooperación entre Fundación CIEN y CIBERNED ha sido reconocida por la Unión Europea a través de la incorporación de ambas entidades conjuntamente a la Red Internacional de Centros de Excelencia en Investigación sobre Neurodegeneración (COEN) dentro del Programa Conjunto para Enfermedades Neurodegenerativas.
- Particularmente, por lo que se refiere al mantenimiento y gestión de las muestras biológicas procedentes de los citados proyectos de la Fundación CIEN, es relevante la participación del Banco de Tejidos CIEN en la Plataforma Red Nacional de Biobancos, promovida por el ISCIII.
- En 2016 el BT-CIEN alcanzó una cifra récord de donaciones anuales totales (que incluyen todos los programas) (87) y de donaciones del programa externo (76).
- El programa de donación interno, correspondiente a donaciones de la cohorte del Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía, alcanzó las 100 donaciones en su historia.
- El número de muestras de tejido cedidas se situó en torno a 2.000, frente a los 1.500 de 2015, lo que supone un incremento del 33,3%.
- Entre las publicaciones realizadas en 2016 con material procedente del BT-CIEN, destaca un estudio internacional en el que se ha descrito un nuevo gen implicado en la esclerosis lateral amiotrófica y la demencia frontotemporal (Nat Commun. 2016 Apr 15;7:11253).
- En marzo de 2016 se llevó a cabo la “entrega de Carnet Donantes” del BT-CIEN, en el Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía presidido por S.M. la Reina Doña Sofía, que contó con su presencia. Un acto simbólico como reconocimiento a las personas que ceden su cerebro a la investigación científica.
- Creación de página web del Banco de Tejidos de la Fundación CIEN, con información útil y detallada de su actividad así como su periódica renovación.



## Formación



- La Fundación CIEN ha colaborado durante 2016 con algunas universidades españolas en las prácticas universitarias de los estudiantes.
- Tras la primera edición en 2015, con el Ciclo de Seminarios de la Fundación CIEN 2016, se consolida una actividad formativa prácticamente semanal, en la que ponentes de la Fundación como de otras instituciones, exponen sus trabajos y, a continuación se debaten, de acuerdo con la vocación formadora caracteriza a la Fundación CIEN.



## Contrataciones

- La Fundación CIEN mantiene los cuatro contratos de la convocatoria 2014 para la promoción de empleo joven e implantación de la Garantía Juvenil en I+D+I iniciados en diciembre de 2015 y amplía su compromiso con el Programa Operativo de Empleo Juvenil de la Consejería de Educación, Juventud y Deporte de la CAM, mediante la formalización de dos nuevos contratos, durante el 2016.
- Contratación del investigador postdoctoral Jaime Gómez Rodríguez, proveniente del departamento de Neurociencia y Salud Mental, del Hospital for Sick Children, Universidad de Toronto, Canadá.
- Convocatoria de ayuda Beca Mapfre y Fundación Reina Sofía para la contratación de un investigador en una especialidad biomédica con especialización acreditada en investigación. El contrato será efectivo en la Fundación CIEN y en un centro de investigación de prestigio internacional.





### Proyectos financiados



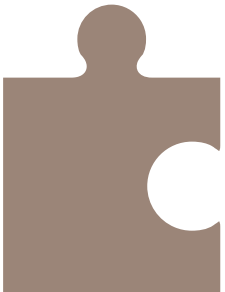
- Concesión a Bryan Strange, director del área de Neuroimagen de la Fundación CIEN, del Proyecto de la Alzheimer's Association de EEUU "New Investigator Research Grant" a través de la UPM y formalización del contrato de Linda Zhang, proveniente de la Universidad de Hong Kong.
- Firma del proyecto Búsqueda de biomarcadores para la detección temprana de la enfermedad de Alzheimer en la cohorte del 'Proyecto Vallecas', financiado por el ISCIII entre CIBERNED y CIBERBBN. Gran parte del mismo, se llevará a cabo en la Fundación CIEN.

### Comunicación



- El número de impactos en el conjunto de medios de 2016, se ubica en torno a 1.600, incrementándose un 46,39% respecto a 2015. Así, por ejemplo, solo durante las acciones correspondientes al IV CiiiEN – Congreso de Innovación e Investigación en Enfermedades Neurodegenerativas (Alicante, 21-23 de septiembre de 2016), se generaron más de 200 impactos en prensa (agencias y medios nacionales), 150 en medios online (incluyendo las cabeceras digitales de los tradicionales) más la notoria repercusión en social media, especialmente Twitter.

### Ensayos Clínicos



- Inicio del "Programa de Ensayos Clínicos", un programa de investigación clínica que incluye el diseño y organización de ensayos clínicos. En 2016 se han diseñado dos ensayos clínicos y se ha puesto en marcha uno de ellos.
- Presentación a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios del ensayo clínico Sat-CIEN-02 que ha sido aprobado por la AEMPS y por el Comité Ético del Hospital de Belvitge.

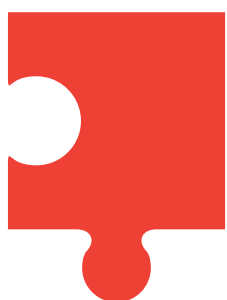




## Actividades de difusión

- En septiembre de 2016, se celebró la cuarta edición del Congreso Internacional de Investigación e Innovación en Enfermedades Neurodegenerativas (CIIEN), quedando totalmente asentado como el Congreso Internacional de referencia en nuestro país en el área de las enfermedades neurodegenerativas.
- Ampliamos el alcance de nuestro tradicional “Árbol de la Memoria”, que impulsó la Fundación Reina Sofía. En diciembre de 2016, coincidiendo con las fiestas navideñas, además del ‘Árbol de la Memoria’ en el Mercado Municipal de Villa de Vallecas, se inauguró de forma paralela un “Árbol de la Memoria’ en el Ayuntamiento de Madrid, en el edificio CentroCentro situado en la Plaza de Cibeles, por el que pasaron miles de personas, que adornaron con centenares de bolas de papel con sus recuerdos navideños.
- La Fundación SARquavitae y la Fundación CIEN aúnan esfuerzos en la lucha contra las enfermedades neurodegenerativas colaborando en la II edición de la campaña “kilómetros para recordar”, congregando a más de 2.000 participantes.
- La Fundación CIEN, junto al King’s College London (University of London) y National Parkinson Foundation organizan la reunión “Measuring Non-Motor Symptoms of Parkinson’s Disease: 10 years since NMSQuest”, celebrada en la sala Ernest Lluch (Instituto de Salud Carlos III, Madrid) los días 3 y 4 de marzo de 2016.
- En octubre de 2016 se celebró la tradicional Gala de entrega de los premios Mano Amiga, de Alzheimer León. En el transcurso de la gala, el reconocimiento público recayó en S.M. la Reina Doña Sofía, por su esfuerzo y dedicación personal durante décadas a la lucha contra el Alzheimer y se hizo entrega a la Fundación CIEN de cerca de 12.000 euros recaudados a través de los patrocinadores de Alzheimer León que han colaborado en los Mano Amiga con la campaña “Invierte en investigación y juntos borraremos el Alzheimer”.





## Convenios de colaboración

- La Fundación CIEN y Neuron Bio firman un acuerdo para el desarrollo de proyectos conjuntos en el campo del diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer con el objetivo de unir la experiencia y conocimiento de los especialistas que forman parte de la Unidad de Apoyo del Proyecto Alzheimer (UIPA), con los científicos y desarrollos recientemente alcanzados por la biotecnológica Neuron Bio en el campo del diagnóstico de esta enfermedad.
- La Fundación CIEN suscribió en diciembre de 2016, un convenio de colaboración con el Hospital Universitario de Torrejón, centro integrado en la red pública de hospitales de la Comunidad de Madrid. Este convenio permitirá a ambas instituciones avanzar en la investigación de las patologías neurodegenerativas, conocer cómo afectan al tejido cerebral y desarrollar nuevas líneas de investigación que permitan mejorar el diagnóstico temprano y el tratamiento precoz de estas enfermedades.

## Publicaciones



- Durante 2016 se han publicado 29 artículos originales en revistas especializadas, de los cuales, 24 (el 82,759 %), clasificadas en primer y segundo cuartil, con un factor de impacto medio de 6,792, lo que supone un incremento importante (el 43,959 %) respecto a 2015.
- Durante este año, la Fundación CIEN ha aumentado sus colaboraciones internacionales, de forma que el 53,6 % de los artículos fueron estudios realizados en colaboración con instituciones extranjeras y el resto con instituciones españolas.







## Patentes

- Durante 2016 la Fundación CIEN mantiene su participación como cotitular en 3 patentes activas, tanto en fases nacionales como internacionales, dos de las cuales, licenciadas con Raman Health Technologies.





### 1.3. Carta de la Gerente de la Fundación CIEN



Tras un productivo y enriquecedor año de trabajo, me dirijo a ustedes una vez más para hacer balance de la actividad desarrollada por la Fundación Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas (CIEN) en el pasado 2016.

En estos últimos años, la trayectoria de la Fundación CIEN continúa dirigida por nuestro compromiso con la sociedad y con la investigación, siendo muestra de ello el desarrollo de proyectos traslacionales y la

internacionalización de nuestras actividades, organizadas en torno a la neurología básica, clínica y epidemiológica. La evolución de la institución y el progreso de la labor investigadora se deben al apoyo constante de la Fundación Reina Sofía y a la dedicación y empeño de quienes integran la Fundación CIEN. Así como a las valiosas aportaciones del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), implicado en nuestros proyectos de investigación.

Nueve años después de la apertura del centro, entre nuestros principales motores se encuentra el 'Proyecto Vallecas', financiado por la Fundación Reina Sofía. Es uno de los estudios más ambiciosos llevado a cabo en España para avanzar en el diagnóstico del alzhéimer y el principal estudio con una cohorte de 1.213 voluntarios cognitivamente sanos en nuestro entorno. La publicación de las conclusiones obtenidas en el marco del 'Proyecto Vallecas' ha supuesto a la Fundación CIEN el reconocimiento por parte de la comunidad científica y un impulso para continuar investigando. Ejemplo de ello fue la distinción de las comunicaciones de la fundación entre las diez mejores ponencias en la LXVIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Pero, sin duda, estos avances en la investigación no serían posibles sin la participación desinteresada de los voluntarios. Para todos ellos hemos celebrado por cuarto año consecutivo el Día del Voluntario del 'Proyecto Vallecas', una fecha ya institucionalizada que reconoce el valor de esta colaboración.

Siguiendo nuestro modelo de investigación traslacional, en 2016 hemos iniciado el "Programa de Ensayos Clínicos", investigación clínica que incluye el diseño y la organización de ensayos. Este año se han diseñado dos ensayos clínicos y uno de ellos ya ha sido puesto en marcha. Al mismo tiempo, la Fundación CIEN continúa siendo cotitular de tres patentes activas, dos de ellas con contrato de licencia.

**María Ángeles Pérez Muñoz**  
Gerente de la Fundación CIEN

# 1. PERFIL Y PRESENTACIÓN

El incremento en más de un 40% de artículos de nuestros equipos de investigación en revistas especializadas de primer y segundo cuartil respecto a 2015, demuestra la calidad e innovación de la investigación llevada a cabo.

Además de potenciar la investigación interna, desde la fundación continuamos colaborando en proyectos nacionales e internacionales. Este año que nos atañe se ha firmado un acuerdo entre la Fundación CIEN y Neuron Bio para desarrollar nuevos proyectos de forma conjunta que permitan avanzar en el diagnóstico temprano del alzhéimer. Igualmente hemos establecido un convenio de colaboración con el Hospital Universitario de Torrejón para conocer cómo afectan las patologías neuronales al tejido cerebral y buscar nuevas líneas de diagnóstico y tratamiento.

Por su parte, el vínculo de la Fundación CIEN con el Centro de Investigación en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED) refuerza la posición estratégica de la Fundación en la investigación de enfermedades neurodegenerativas, asentada, entre otros aspectos, en el Banco de Tejidos de la Fundación CIEN (BT-CIEN). En 2016 el biobanco de muestras neurológicas alcanzó una cifra record de 87 donaciones de tejido.

Pero sabemos que la investigación debe ir de la mano de la difusión, la comunicación y la divulgación. En el entorno científico, la celebración de la cuarta edición del Congreso Internacional de Investigación e Innovación en Enfermedades Neurodegenerativas (CIIEN) ha elevado el evento a congreso internacional de referencia en nuestro país en el área de las enfermedades neurodegenerativas.

Para acercar a la sociedad nuestra labor de investigación, en 2016 hemos contado con iniciativas de impacto social como el ya conocido "Árbol de la

memoria", que impulsó la Fundación Reina Sofía. Además, nuestro árbol alcanzó el pasado año una mayor difusión al contar con un gemelo en el Ayuntamiento de Madrid. Miles de personas participaron con sus recuerdos navideños. También han adquirido protagonismo los donantes de tejido cerebral, a quienes se les reconoció su labor en marzo de 2016 en un acto simbólico de entrega de sus carnets de donantes por S.M. la Reina Doña Sofía.

Para terminar, me gustaría resaltar los avances en materia de recursos humanos, ya que la captación de nuevos talentos es clave para la evolución de la Fundación CIEN. Hemos mantenido nuestro compromiso con el empleo joven y ampliado las oportunidades para los mismos tanto a través del Sistema de Garantía Juvenil como por medio de la Comunidad de Madrid. La convocatoria de la Beca Mapfre - Fundación Reina Sofía y el acceso de jóvenes universitarios a prácticas curriculares potencia su vocación y formación para posteriores proyectos de investigación.

La amplia calidad del trabajo de nuestros profesionales y la incondicional colaboración de nuestros patronos y benefactores nos permiten continuar buscando herramientas contra una de las principales amenazas del siglo XXI: la enfermedad de Alzheimer.





## 1.4. Carta del Director Científico de la Fundación CIEN



En el año 2016, se han cumplido nueve años de la apertura del Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía y está cerca de concluir el primer 'Proyecto Vallecas' que ya está dando frutos en forma de publicaciones y otras actividades de ámbito científico. Este desarrollo de nuestra Institución se debe en gran parte a la constante ayuda de la Fundación Reina Sofía y a la labor de las personas que trabajan en los diferentes departamentos de nuestro centro de Vallecas. Esta labor empieza a estar siendo reconocida a nivel nacional e internacional.

Durante este último año, se pueden destacar diez publicaciones realizadas desde nuestro centro, además de otras cinco en colaboración con varios grupos externos. Se han llevado a cabo cursos, reuniones y se han diseñado dos ensayos clínicos, uno de ellos se ha puesto ya en marcha. La Fundación CIEN es co-titular en tres patentes activas. Adicionalmente, se han suscrito convenios de colaboración con instituciones públicas y privadas para desarrollar nuevas líneas de investigación que faciliten el diagnóstico temprano de la enfermedad de Alzheimer.

Finalmente, querría felicitar a aquellos compañeros que han sido premiados, por su labor, a nivel nacional e internacional, y agradecer a los voluntarios del 'Proyecto Vallecas' su participación y entrega.

Gracias a todos.

**Jesús Ávila de Grado**  
Director Científico de la Fundación CIEN

# 1. PERFIL Y PRESENTACIÓN





## 1.5. Organigrama

### 1.5.1. Órganos de gobierno, dirección y gestión

La Fundación CIEN está compuesta de tres órganos, uno de gestión, representado por doña M<sup>ª</sup> Ángeles Pérez Muñoz, gerente de la Fundación CIEN; otro de dirección, representado por el profesor Jesús Ávila de Grado y un tercer órgano de gobierno, el Patronato.

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.

A finales del 2016 el Patronato está formado por los siguientes miembros:

#### PATRONATO FUNDACIÓN CIEN

POSICIÓN	CARGO	NOMBRE
Presidente de Honor	Ministro de Economía y Competitividad	Excmo. Sr. D. Luis de Guindos Jurado
Presidenta	Secretaria de Estado de Investigación, Desarrollo e Innovación	Excma. Sra. D <sup>a</sup> Carmen Vela Olmo
Vicepresidente	Director del Instituto de Salud Carlos III	Sr. D. Jesús Fernández Crespo
Vocal Nato	Secretario General de Sanidad y Consumo del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad	Sr. D. José Javier Castrodeza Sanz
Vocal Nato	Directora General de Investigación Científica y Técnica del Ministerio de Economía y Competitividad)	Sra. D <sup>a</sup> . Marina Pilar Villegas Gracia*
Vocal Nato	Directora de la Secretaría Técnica de la Comisión Delegada para Asuntos Económicos de la Oficina Económica del Presidente del Gobierno	Sra. D <sup>a</sup> . Cristina Ysasi-Ysasmendi
Vocal Nato	Subdirector General de Evaluación y Fomento de la Investigación del Instituto de Salud Carlos III	Sra. D <sup>a</sup> Belén Bornstein Sánchez
Vocal Nato	Directora General de Salud Pública, Calidad e Innovación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad	Sra. D <sup>a</sup> Elena Andradás Aragonés
Vocal Nato	Presidente Agencia Estatal del Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Sr. D. Emilio Lora Tamayo
Vocal y secretaria	Subdirectora General de Redes y Centros de Investigación Cooperativa del Instituto de Salud Carlos III	Sra. D <sup>a</sup> . Margarita Blázquez Herraiz
Vocal electivo Andalucía	Director General de Investigación, Tecnología y Empresa de la Junta de Andalucía	Sr. D. Manuel García León
Vocal electivo Valencia	Directora General de Investigación, Innovación, Tecnología y Calidad de la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública	Sra. D <sup>a</sup> Ana M <sup>a</sup> Ávila*
Vocal electivo Canarias	Director General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de Salud	Sr. D. Bernardo E. Macías Gutiérrez
Vocal electivo Castilla-La Mancha	Secretario General del Servicio de Salud de Castilla- La Mancha (SESCAM)	Sr. D. Fernando Sanz García
Asesor Jurídico	Abogado del Estado	Sr. D. José Luis Beotas López
Invitado	Director Científico Fundación CIEN	Sr. D. Jesús Ávila de Grado
Invitado	Gerente Fundación CIEN	Sra. D <sup>a</sup> María Ángeles Pérez Muñoz



Invitado	Fundación Reina Sofía	Sr. D. Jose Luis Nogueira Guastavino
Invitado	Asesor del Gabinete de la Secretaría de Estado de Investigación	Sr. D. Agustín Larrañaga Elorriaga
Invitado	Asistente a la Secretaría	Sra. D <sup>a</sup> M <sup>a</sup> Dolores Donoso Mencía

## \* Inscripciones de ceses y nuevos nombramientos en la composición del Patronato de la Fundación CIEN:

Ceso en el cargo en 2016:

**D<sup>a</sup>. Marina Pilar Villegas Gracia** (Directora General de Investigación Científica y Técnica del M<sup>o</sup> de Economía y Competitividad),

Cesado en el cargo el 21 de noviembre de 2016:

Comunidad Valenciana: **D. Oscar Zurriaga Llorens** (Director General de Investigación, Innovación, Tecnología y Calidad de la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública de la Comunidad Autónoma de Valencia).

Ocupa el cargo: **D<sup>a</sup> Ana María Ávila** (pendiente de tramitar, a la espera de respuesta del Registro de Fundaciones)

## 1.5.2 Órganos de asesoramiento y participación

### El Comité Científico Asesor Externo

En la reunión del Patronato de fecha 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 el Centro Alzheimer. El Comité está formado por:

- D. Javier De Felipe Oroquieta. Doctor en ciencias biológicas por la Universidad Complutense de Madrid. Neurobiólogo del Instituto Cajal. 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. 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. José Ramón Naranjo Orovio. Doctor en Farmacia por la Universidad Complutense de Madrid. Neurobiólogo del Centro Nacional de Biotecnología (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.
- 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.

### Reuniones del Comité Científico Asesor con S.M la Reina Doña Sofía

A partir de su creación, se han celebrado varias reuniones de trabajo conjuntas entre investigadores de la UIPA, miembros del Comité Científico Asesor de la Fundación CIEN y representantes de la Fundación Reina Sofía. En la última de ellas, celebrada en octubre de 2016 S.M. la Reina Doña Sofía acudió al Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía, sede de la Fundación CIEN, para reunirse con el comité científico asesor externo.





El encuentro tuvo como eje el intercambio de noticias sobre avance y estado de la investigación en enfermedad de Alzheimer, uno de los pilares fundacionales y organizativos de Fundación CIEN y Fundación Reina Sofía, y un tema en el que Doña Sofía se ha implicado personalmente desde hace décadas.

La reunión, además, sirvió para la puesta en común de las principales conclusiones del IV Congreso CiiEN (Congreso Internacional de Innovación e Investigación en Enfermedades Neurológicas, Alicante, 21-23 de septiembre), organizado por la Fundación Reina Sofía, la Fundación CIEN y CIBERNED y al que asistieron más de 200 investigadores nacionales e internacionales.

Tras las palabras de bienvenida de M<sup>ª</sup> Ángeles Pérez, gerente de la Fundación CIEN y CIBERNED, el director científico, el Dr. Jesús Ávila, expuso ante los presentes las principales tendencias y avances recientemente publicados en la investigación internacional sobre esta patología que afecta a millones de personas, enfatizando la creciente importancia concedida a la detección y diagnóstico precoces. Ávila también se refirió en su intervención a los proyectos que se llevan a cabo en la Unidad de Investigación del Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía, como el 'Proyecto Vallecas' de investigación de biomarcadores y deterioro cognitivo, en el que participan 1.213 voluntarios.

Durante el desarrollo del coloquio, S.M. la Reina Doña Sofía se interesó por detalles de la investigación y departió con algunos de los integrantes del comité científico asesor externo de la Fundación CIEN, entre ellos el Dr. Miguel Medina y los doctores José Ramón Naranjo, Javier de Felipe y Fernando Rodríguez Artalejo.





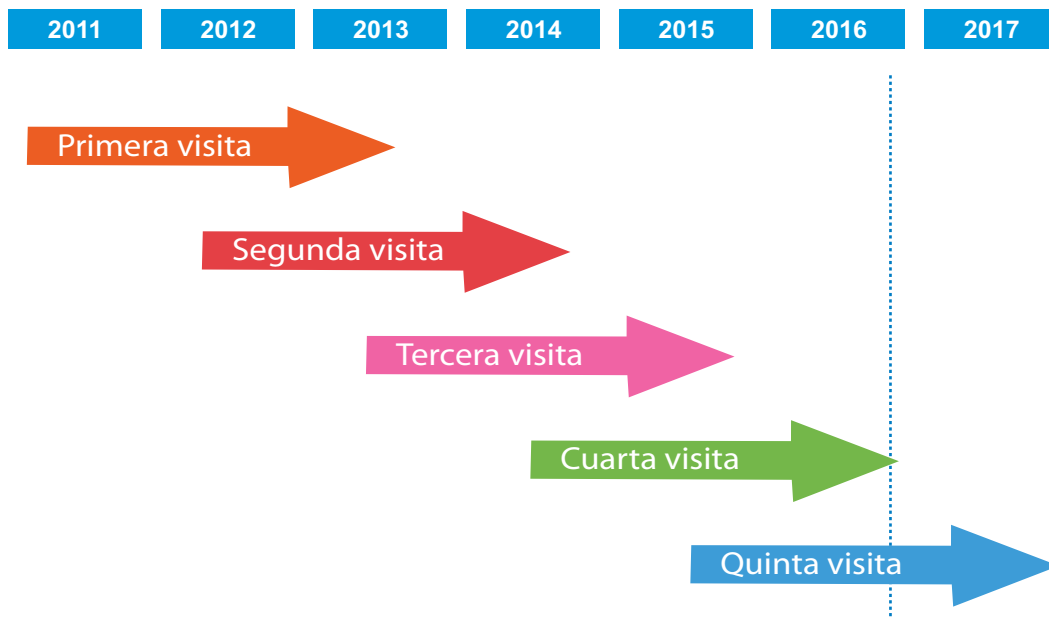


## 1.6. Visión de futuro

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. La siguiente figura muestra el estado de las evaluaciones clínicas realizadas hasta el 31 de diciembre de 2016 (se pueden consultar las cifras exactas en el apartado 4.3.8. de esta memoria). Durante la primera mitad del año 2017 se han simultaneado la cuarta y quinta visitas, y se ha iniciado la sexta visita del estudio.

Durante este año se ha completado la validación de los datos históricos recogidos hasta la fecha por las distintas áreas y se ha establecido una única base de datos integrada y anonimizada de nueva creación, con el objetivo de asegurar la fiabilidad y seguridad de los datos y permitir a su vez un análisis más eficaz de los mismos. Los primeros análisis de los datos relativos a las dos primeras visitas se han presentado al Comité Científico Asesor de la Fundación CIEN y a miembros de la Fundación Reina Sofía. Además de ir presentando nuestros resultados preliminares en diferentes congresos y reuniones científicas, durante el año 2016 se han publicado en revistas científicas internacionales los dos primeros





trabajos con resultados íntegramente generados del análisis longitudinal del 'Proyecto Vallecas' (ver sección 6.2.1.). El proyecto está generando gran interés entre la comunidad científica y esperamos seguir presentando nuestros resultados en revistas científicas, congresos nacionales e internacionales a lo largo del año 2017.

A medida que el proyecto avanza se va generando un gran volumen de información cada vez más rica y relevante sobre las fases más iniciales de deterioro cognitivo en aquellos sujetos que lo desarrollen, así como los biomarcadores (clínicos, bioquímicos y de neuroimagen) más adecuados para su caracterización y la identificación de la población en mayor riesgo de desarrollarlo.

En los últimos meses hemos iniciado los contactos necesarios para que la información obtenida a partir de las evaluaciones de los voluntarios, de sus muestras biológicas y de los estudios de neuroimagen realizados se integre con la de otras cohortes

nacionales e internacionales, lo que incrementará notablemente el potencial de cada una de ellas y del propio 'Proyecto Vallecas'.

Además del 'Proyecto Vallecas', el Proyecto Alzheimer continuará siendo un proyecto estructural del Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía y de la Fundación CIEN y una fuente de información creciente (clínica, molecular, neurorradiológica y neuropatológica) sobre la demencia en sus estadios moderado y avanzado. Este estudio longitudinal, iniciado en el año 2007, tiene como objetivo el seguimiento de los residentes del Centro Alzheimer de la Fundación Reina Sofía y en los usuarios del centro de día. En los próximos meses y años la información recogida desde el inicio del proyecto proporcionará claves importantes sobre la forma en que las dos principales patologías que determinan la demencia en nuestro medio, la patología de Alzheimer y la patología cerebrovascular, interaccionan y dan lugar a itinerarios evolutivos definidos. Una mejor comprensión de las distintas formas de expresión de



# 1. PERFIL Y PRESENTACIÓN

estas patologías, cuando se presentan de forma aislada o, más frecuentemente, en combinación, permitirá abordar en profundidad su papel en el origen de la demencia, así como identificar grupos de pacientes que requieren cuidados o pueden beneficiarse de terapias específicas.

El modelo de investigación desarrollado en el Centro Alzheimer puede ser aplicado igualmente a otras

residencias y otros centros de día de la Comunidad de Madrid. De hecho, el modelo del Proyecto Alzheimer en otros entornos sociosanitarios se está aplicando a los centros de día de las Asociaciones de Familiares de enfermos de Alzheimer (AFA) de Soria y León, y de otras localidades, con vistas a contar en los futuros proyectos de la fundación con sujetos con diagnóstico de deterioro cognitivo leve y de demencia leve.





# Informe *e* de gestión

En el año 2016 la gestión de la Fundación CIEN ha continuado orientada a cumplir con su principal objetivo de promoción de la investigación en el área neurodegenerativa. Una investigación con participación internacional y aplicación directa en el progreso de la sociedad. Con el auspicio del Instituto de Salud Carlos III y la Fundación Reina Sofía, la Fundación CIEN mantiene una gestión de calidad basada en el liderazgo, la innovación y la responsabilidad de sus profesionales. La valía de su equipo se ve además reforzada por una fuerte inversión en formación, instrumento de gestión para la adquisición de nuevos conocimientos.





### 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 Economía, Industria y Competitividad.

Durante 2016 la Fundación CIEN mantiene la gestión de las siguientes actuaciones:

- Convenio de colaboración entre el ISCIII y la Fundación CIEN para el desarrollo de la agenda estratégica del programa conjunto de la Unión Europea "Enfermedades neurodegenerativas, especialmente Enfermedad de Alzheimer (JPND)", además de la participación de la Fundación CIEN en la Red Europea de Centros de Excelencia (COEN). En 2016 se resuelve la 3ª Convocatoria de Proyectos Pathfinder, resultando financiado un proyecto con participación española a través de un grupo CIBERNED.
- Convenio de colaboración entre la Fundación para el Conocimiento Madridmasd y la Fundación CIEN para regular la participación de la fundación en el proyecto M+VISIÓN, en el marco de la convocatoria FP7-People-2011-Cofund, en calidad de institución de acogida. El proyecto, cofinanciado por la Unión Europea, contempla la participación de instituciones de acogida como entidades legales en las que los investigadores seleccionados en las

convocatorias del proyecto M+VISION llevan a cabo sus actividades de formación mediante la investigación.

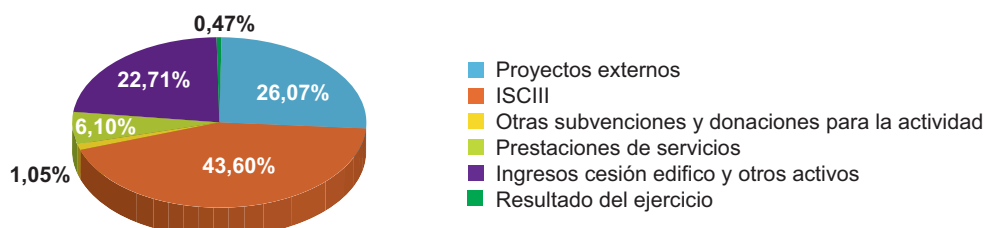
El proyecto M+VISION contempla dos tipos de ayudas en función del tipo de movilidad que implican: incoming y outgoing. En las ayudas incoming los investigadores disfrutarán los tres años de la ayuda en España. El programa ofrece ayudas de una duración total de tres años, consistentes en un año de beca y dos años de contrato, además de aportaciones para gastos de investigación y viaje. El primer año los investigadores reciben financiación de la Comunidad de Madrid y la beca se desarrolla en un entorno fundamentalmente académico, mientras que el segundo y tercer año son contratados directamente por organizaciones de acogida, realizando una investigación más orientada al mercado.

### 2.2. Gestión de los recursos económico financieros

#### Detalle partida ingresos

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

#### Distribución porcentual de los ingresos del ejercicio 2016





## El detalle de los ingresos totales obtenidos en 2016 y 2015 ha sido el siguiente:

	2016	2015
Subvenciones donaciones y legados imputados al excedente del ejercicio	1.588.467,76	1.759.511,45
Reintegro de ayudas y subvenciones	0	45.074,96
Ventas y otros ingresos de la actividad mercantil	131.406,28	104.731,58
Otros ingresos	4.479,78	5.633,95
Subvenciones ,donaciones y legados de capital traspasadas al excedente del ejercicio	506.781,77	658.091,90
Ingresos financieros	106,61	1.219,24
Diferencias de cambio positivas	227,85	13,83
<b>TOTAL</b>	<b>2.231.470,05</b>	<b>2.574.276,91</b>

El presupuesto total de ingresos de la Fundación CIEN en el ejercicio 2016 superó los 2,2 millones de euros. Atendiendo al origen de los fondos, la aportación del ISCIII asciende 972.968,52€, los ingresos provenientes de proyectos externos suman 581.740,24€ y el importe correspondiente a prestaciones de servicios y otras subvenciones y donaciones recibidas para la actividad ascienden a 136.220,52€ y 23.380,44€ respectivamente. El ingreso correspondiente a la cesión del edificio se contabiliza en 506.781,77€. El resultado final del ejercicio es de 10.378,56€.

La partida de subvenciones, donaciones y legados reflejada en el cuadro de ingresos totales obtenidos en 2016 incluyendo la asignación anual del ISCIII, destinada a la consecución de los fines y objetivos específicos de la Fundación CIEN, los ingresos provenientes de proyectos externos (principalmente 'Proyecto Vallecas'), el Plan de Empleo Juvenil del Ministerio de Economía, Industria y Competitividad; el Programa Operativo de Empleo Juvenil (YEI) de la Comunidad de Madrid, el proyecto M+Vision y la Plataforma de Biobancos PT13/0010/0045.

## Ingresos derivados de la prestación de servicios en 2016

	2016	2015
Producción de energía	10.378,56 €	12.982,68 €
Ingresos obtenidos por la realización de resonancias magnéticas y colaboración en proyectos Investigación	121.027,72 €	91.748,90 €
<b>TOTAL</b>	<b>131.406,28 €</b>	<b>104.731,58 €</b>





## 2. INFORME DE GESTIÓN

Las ventas y otros ingresos de la actividad, se corresponden principalmente a servicios de investigación, en base a contratos firmados con otros centros de investigación públicos y privados.

### Detalle partida gastos

Los gastos ejecutados por la Fundación CIEN, se destinan al desarrollo de las actividades en la Unidad de Investigación Proyecto Alzheimer (UIPA) del Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía.

En relación a los gastos ejecutados por la Fundación CIEN en 2016, la partida "Ayudas monetarias" decrece, debido a la finalización de la financiación correspondiente a la convocatoria COEN 2013, en la que resultaron seleccionados 3 proyectos con participación española. En 2016, en el marco de la nueva convocatoria COEN, se financia un proyecto liderado por un investigador del CIBERNED.

El incremento de gastos en la partida de personal tiene su explicación en la formalización de nuevos contratos enmarcados y financiados en la iniciativa

de empleo juvenil del MINECO y la Comunidad Autónoma de Madrid (punto 2.3.2).

### 2.3. Gestión de Recursos Humanos

El compromiso de la Fundación CIEN con la sociedad, la investigación, el progreso científico y la gestión de la calidad le lleva a adquirir nuevos conocimientos y a innovar a través del liderazgo, la responsabilidad y el esfuerzo de sus profesionales. La evolución de los resultados y el balance de la investigación de estudios de primer nivel, como el 'Proyecto Vallecas', certifican una gran solidez y solvencia de la investigación que realizan los profesionales de la fundación. Estos proyectos estratégicos, proporcionan máxima visibilidad y suscitan gran interés social a la investigación realizada, resultando una garantía en la continuidad de la Fundación CIEN como referente nacional e internacional.

La Fundación CIEN cuenta con un equipo humano competitivo, que se caracteriza por seguir unos valores, estrategias y objetivos. Ofrece a sus trabaja-

### Distribución de los gastos de la Fundación

	2016	%	2015	%
Ayudas monetarias y otros	15.691,23 €	0,71%	341.349,65 €	13,34%
Variación de existencia de mercadería	-12.708,72 €	-0,57%	-19.290,78 €	-0,75%
Aprovisionamientos	164.432,45 €	7,40%	173.885,09 €	6,79%
Gastos de personal	930.045,89 €	41,87%	850.264,09 €	33,22%
Otros gastos de la actividad	616.438,80 €	27,75%	705.055,86 €	27,54%
Dotaciones para amortización de inmovilizado	506.470,99 €	22,80%	508.305,00 €	19,86%
Deterioro y resultados por enajenación del inmovilizado	310,78 €	0,01%	0,00 €	0,00%
Diferencias de cambio	410,07 €	0,02%	84,51 €	0,00%





dores un proyecto sólido, de aprendizaje continuo y una experiencia profesional única. Busca fomentar el compromiso personal y colectivo a través de la misión institucional, así como el sentido de pertenencia a la organización. El éxito a largo plazo de la Fundación CIEN, depende de su capacidad para atraer, motivar y formar investigadores capaces de asentar la investigación sobre una base sólida y constante. El know-how, las habilidades y las competencias de nuestro personal, son factores decisivos para alcanzar los objetivos de la Institución y conseguir, a través de una permanente aproximación a la excelencia, que la investigación que desarrolla llegue a la sociedad.

### **Recursos Humanos dedicados a la realización de la actividad de la Fundación**

Las plazas convocadas por la Fundación CIEN se han provisto mediante el procedimiento de concurso abierto, bajo criterios de capacidad, mérito y publicidad, siendo publicadas en la página web de la Fundación CIEN, el ISCIII y CIBERNED, respetándose el principio de libre concurrencia. Este procedimiento es acorde al punto 6.2 de la norma ISO 9001:2008.

Todas las plazas ofertadas son definidas con un perfil concreto, titulación exigida, requerimientos de la plaza y funciones a desarrollar.

En 2016 la Fundación CIEN ha contado con un total de 51 profesionales, de los que 30 son contratados con cargo tanto a subvenciones como a concurrencia competitiva, 11 son becarios, 1 MIR en neuropatología, 2 doctorandos en neuropatología, 1 técnico de anatomía patológica, 2 voluntarios que han colaborado desinteresadamente en las actividades de la Fundación CIEN, 4 han desarrollado su actividad gracias a los convenios de colaboración suscritos.

La Fundación CIEN, ha continuado con su compromiso con los jóvenes investigadores y la colaboración con instituciones públicas y privadas. En 2016 ha participado en el programa de "Convocatoria CAM: Convocatoria de ayudas para contratación de ayudantes de investigación y técnicos de laboratorio financiadas por el Fondo Social Europeo, a través del Programa Operativo de Empleo Juvenil (YEI) PEJ2015/BIO/AI-0615" con un contrato formalizado. Así mismo, un investigador de Fundación CIEN ha participado en la "Convocatoria de ayudas destinadas a la atracción de talento investigador para incorporar a grupos de investigación de la Comunidad de Madrid". Y siguiendo con su compromiso con los jóvenes y futuros investigadores participa en la formación teórico-práctica de los universitarios españoles mediante los convenios de colaboración para la realización de las prácticas universitarias. Un año más, la Convocatoria de Ayuda de la Beca Mapfre y Fundación Reina Sofía ha permitido incorporar a un especialista en ciencias biomédicas para la Unidad de Investigación del Proyecto Alzheimer.

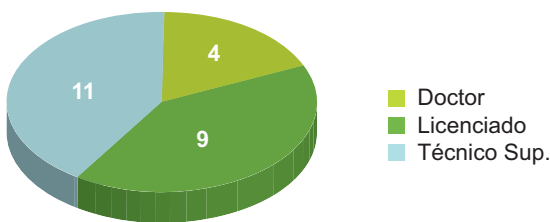
El carácter multidisciplinar de nuestro equipo define la labor de los departamentos que componen la Fundación CIEN. A diario, los profesionales de todos los departamentos, formados por el personal facultativo, investigador y de gestión, desempeñan sus funciones con un alto grado de compromiso y colaboración. Se estructura a través de las siguientes áreas:

- Departamento de Gestión y Administración
- Departamento de Neuroimagen
- Departamento de Neuropatología y Banco de Tejidos
- Departamento de Laboratorio
- Departamento de Neurología
- Departamento de Neuropsicología

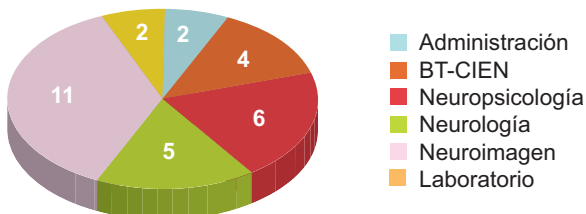
Los recursos humanos dedicados a la realización de las actividades de la Fundación quedan reflejados en el siguiente cuadro:



### Personal investigador por categorías



### Relación de personal de la Fundación CIEN en 2016



#### 2.3.1. Plan de formación

Para la consecución de los fines y objetivos de nuestra organización, una de las principales herramientas que ha definido la fundación es la elaboración de un Plan de Formación adaptado a las necesidades de su personal, de forma que permita el desarrollo de sus competencias profesionales en las líneas estratégicas definidas e incrementar la calidad de las actividades realizadas.

La Fundación CIEN ha promovido la elaboración y desarrollo del Plan de Formación como pieza clave que atienda a los requerimientos de competitividad, eficiencia y calidad y que, a la vez, satisfaga las aspiraciones de desarrollo profesional y personal de los trabajadores.

La formación ha de entenderse como un instrumento de gestión que permita la adquisición de conocimientos que propicien el desarrollo de habilidades y contribuyan a que nuestra organización cuente con profesionales integrados en un proyecto común para ofrecer unos servicios de calidad.

Entre los cursos y acciones formativas realizados por nuestro personal durante el año 2016 destacan los siguientes:

- Curso "Comunicación escrita". CALAMO&CRAN
- Curso "Análisis genético de muestras críticas". Universidad Complutense de Madrid
- Jornada "La importancia de la transferencia de tecnología en la traslación de resultados de investigación en Biomedicina". CIBER
- "I Jornada Multidisciplinar de Humanización Asistencial. Cuidado de las emociones". Hospital Universitario Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares
- Curso "Derecho europeo de patentes". Escuela de Organización Industrial
- Curso "Empoderamiento de pacientes como primer paso hacia una sanidad participativa". Escuela Nacional de Sanidad-ISCIII
- Curso "Intensive English Course for Radiographers". University College DUBLIN Ireland
- Curso "Valoración de lesiones focales y vía biliar mediante RM: el valor de Primovits". Hospital Universitario de Alcorcón-BAYER
- Taller práctico de Sistemas de Gestión de la Calidad. NOVASOFT
- Curso "Applying fMRI to Study th Human Brain". Sociedad Española de Psicofisiología y Neurociencia Cognitiva y Afectiva
- Curso "Nutrición, genes y salud". MiriadaX
- Curso "Estudio del líquido cefalorraquídeo". Asociación Española de Técnicos de Laboratorio





## 2. INFORME DE GESTIÓN

- Curso "Diseño y evaluación de proyectos sociales". ASISPA
- Taller "SNOMED CT, 1ª Edición". FISABIO
- Jornada informática "Acciones MSCA Convocatoria Innovate Training Networks (INT) 2017". ISCIII
- Curso "Análisis estadístico aplicado a la Investigación Clínica". Colegio Oficial de Médicos de Madrid
- "Jornada informativa sobre la elaboración del plan de actuación a través de la Aplicación de cuentas anuales y planes de actuación". Ministerio de Educación, Cultura y Deporte

### **Prácticas de fin de grado, formación profesional y estancias de personal ajeno a la Fundación CIEN**

- Dos alumnas del Grado de Psicología de la Universidad Complutense de Madrid tuteladas por Marina Ávila Villanueva y Miguel Ángel Fernández Blázquez (Abr-Jun 2016 y Jun-Oct 2016). Valentina Moschini y Jenifer González Herreros
- Una alumna del Grado de Psicología de la Universidad Rey Juan Carlos por Belén Frades Payo (Ene-May 2016). María Ballesteros González
- Una alumna de último curso del Grado de Psicología de la Universidad Autónoma de Madrid tutelada por Belén Frades Payo (Oct 2016-Ene 2017). M<sup>a</sup> Isabel Jaén Vicedo
- Estancia de una neuropsicóloga italiana a través del programa italiano Torno Súbito tutelada por Miguel Ángel Fernández Blázquez (Oct 2015-Jun 2016). Ilaria Giovanelli
- Estancia de una estudiante predoctoral de la Universidad Autónoma de Madrid en el Banco de Tejidos de la Fundación CIEN (Jul 2-Dic 2016), tutelada por Alberto Rábano. M<sup>a</sup> Dolores Arrabal Ortiz
- Prácticas del Ciclo de Grado Superior Anatomía Patológica y Citodiagnóstico, tuteladas por Alberto Rábano. IES Moratalaz. (Ene - Jun 2016). Joanna del Hierro Calderón
- Estancia para la colaboración en un

proyecto de investigación interinstitucional entre el MIT y la Fundación Reina Sofía Alzheimer. Harvard/MIT division of Health Sciences and Technology. Tutelada por Bryan Strange y Christopher Long. (Feb 2016). Emily Lindemer

- Prácticas de Grado de Biología de la Universidad de Extremadura. Tuteladas por el Dr. Alberto Rábano (Jul 2016). Alba Ruíz Herrero.
- Estancia de una investigadora posdoctoral de la Universidad de Hong Kong para colaborar en proyectos. Tutelada por Bryan Strange. (Sept- Dic 2016). Linda Zhang

### **Trabajos fin de Master**

- Master en Neurociencia de la Universidad Autónoma de Madrid. Departamento de Neuropatología. (Jun 2015 - Jun 2016). Valentina González Álvarez
- Máster en Neurociencia de la Universidad Complutense de Madrid. Departamento de Neuropatología, Jul 2015 - Jul 2016). Sara Enrile Lacalle

### **Rotaciones**

- MIR Hospital Universitario La Paz: Departamento de Neuropatología. (Ene 2015 - Feb 2016). Lara Sanz Irene

### **Becas**

- Beca Mapfre-Fundación Reina Sofía 2016-2017. Susana Navas Rutete

### **Docencia organizada o impartida**

- Módulo impartido por Miguel Ángel Fernández Blázquez: Evaluación neuropsicológica: atención, gnosias, praxias y funciones ejecutivas. Máster de Neuropsicología Clínica organizado por el Instituto Superior de Estudios Psicológicos (ISEP). (Ene 2016)





- Sesión impartida por Marina Ávila Villanueva: Enfermedad de Alzheimer. Organizado por la Universidad Carlos III (UC3M) de Madrid. (Mar 2016)
- Módulo impartido por Miguel Ángel Fernández Blázquez: Diagnóstico de los principales tipos de deterioro cognitivo a través de los test neuropsicológicos organizado por la Sociedad Madrileña de Geriátrica y Gerontología. (May 2016)
- Sesión impartida por Miguel Ángel Fernández Blázquez: Procesos cognitivos, emocionales y comportamentales en el envejecimiento. Máster en Envejecimiento y Demencias organizado por el Instituto Superior de Estudios Psicológicos (ISEP). (Nov 2016)
- Sesión impartida por Marina Ávila Villanueva: Enfermedad de Alzheimer. Organizado por la Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED). (Dic 2016)
- "Día Internacional de la Radiología" (8 Nov 2016). Fundación CIEN y Sociedad Española de Graduados en Radiología. Madrid. SPAIN. Declarada de Interés Sanitario por la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. Organización y participación de Eva Alfayate.
- "Applying fMRI to Study the Human Brain" (29 Feb - 1 Mar 2016), en la Fundación CIEN- Fundación Reina Sofía, Centro de Alzheimer, Madrid, Spain. Organizado por La Sociedad Española de Psicofisiología y Neurociencia Cognitiva y Afectiva (SEPNECA). Organizado desde la Fundación CIEN, impartición de seminarios y talleres por varios miembros del departamento de neuroimagen.

### 2.3.2. Prevención de riesgos laborales

Las actividades preventivas realizadas durante 2016 han contribuido a la correcta implantación y aplicación del plan de prevención de riesgos laborales establecido en la Fundación CIEN.

En el periodo de observación se han desarrollado acciones preventivas variadas, así como actividades formativas y divulgativas. Siguiendo la programación anual del Servicio de Prevención, en el mes de junio se realiza el simulacro de emergencias, en coordinación con el Centro de Alzheimer Reina Sofía.

La Vigilancia de la Salud, mediante procedimientos adecuadamente validados, tiene como objetivo detectar sistemática y regularmente los síntomas y signos precoces de los daños derivados del trabajo, detectar las situaciones de riesgo, así como proponer las medidas preventivas necesarias.

Las revisiones médicas efectuadas en 2016 fueron 14, sometidas a protocolos específicos en función de los riesgos a los que están expuestos los trabajadores. Los protocolos aplicados son los se muestran en la tabla de más abajo.

La muestra de estudio de las 14 revisiones médicas efectuadas está formada principalmente por mujeres, que representan el 85,71 %. El rango de edad más frecuente es el de 25 - 34 años, que supone un 35,71 %.

PROTOCOLO	Nº
Pantalla de visualización de datos	9
Agentes Biológicos - Pantalla visualización datos	4
Agentes Biológicos-P.Visual. Datos- Pos.Forzadas- R.Químico	1



Por otro lado, los objetivos de siniestralidad se han cumplido, no produciéndose ningún accidente con baja durante la jornada laboral.

### 2.4. 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.

#### 2.4.1 Proyectos de investigación

Los objetivos de la Fundación CIEN se concretan en seis actividades fundamentales:

- 'Proyecto Vallecas'
- Programa de Investigación del Centro Alzheimer de Vallecas (PICAV): evaluación sistemática de los pacientes residenciados y en el centro de día atendidos en el Centro Alzheimer de la Fundación Reina Sofía
- Banco de Tejidos BT-CIEN. Biobanco de muestras neurológicas
- Otros proyectos de investigación
- Prestaciones de servicios/ colaboraciones
- Formación

Conscientes de la importancia de la investigación y la colaboración entre todos los estamentos de la sociedad, desde la Fundación CIEN se realiza un gran esfuerzo por trasladar los avances científicos logrados en la investigación básica a la práctica clínica, fomentando la realización de proyectos coordinados de investigación en enfermedades neurodegenerativas y promoviendo la participación en convocatorias presentadas por agencias financia-

doras nacionales e internacionales. Los principales proyectos en los que se ha trabajado durante 2016 son los siguientes:

- 'Proyecto Vallecas' de detección precoz de la enfermedad de Alzheimer: Estudio multidisciplinar de una cohorte de 1.213 voluntarios cognitivamente sanos al inicio del estudio. Durante cinco años, se realiza un seguimiento anual con el objetivo de valorar el perfil evolutivo de todos los participantes, identificando específicamente a aquellos que desarrollen deterioro cognitivo y/o demencia. Presupuesto para el ejercicio 2016: 273.293,60 euros.
- Programa de Investigación del Centro Alzheimer de Vallecas (PICAV): proyecto socio sanitario traducido en un complejo asistencial en el que se aborda la enfermedad de Alzheimer desde tres ángulos: investigación, formación y servicio asistencial para enfermos. Presupuesto para el ejercicio 2016: 972.968,52 euros.
- Proyectos de investigación concedidos en concurrencia competitiva vigentes en 2016:
  - PT13/0010/0045: Plataforma de Biobancos. Investigador principal: doctor Alberto Rábano Gutiérrez. Proyecto financiado por el ISCIII con un presupuesto de 44.478,26 euros para el año 2016. El 26 de noviembre de 2014 el Instituto de Salud Carlos III emite la resolución por la que se aprueba la continuidad de la financiación para los años 2015, 2016 y 2017, siempre supeditada a la existencia de crédito adecuado y suficiente.
- Otros proyectos:
  - Proyecto M.J. Fox de la Universidad de Maastricht para financiar la investigación del Parkinson, desarrollada por el Dr. P. Martínez Martín y el Prof. A. J. Leentjens a través del proyecto "Assessing and diagnosing anxiety in patients with Parkinson's disease", con el





objetivo de avanzar en el diseño y validación de una nueva escala específica para la evaluación y diagnóstico de los trastornos de ansiedad en el contexto de la enfermedad de Parkinson. Presupuesto: 67.371,37 €.

- o Convenio de colaboración entre la Fundación para el Conocimiento Madridmasd y la Fundación CIEN para regular la participación de la Fundación en el proyecto M+VISIÓN, en el marco de la convocatoria FP7-People-2011-Cofund, en calidad de institución de acogida. Investigador principal: Dr. Christopher Long.
- o 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. Investigador principal: Dr. P. MartínezMartín. Presupuesto: 39.375€.
- o 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. Investigador principal: Dr. Miguel Medina. Co-IP: Drs. Bryan Strange y Alberto Rábano.

## 2.4.2 Becas y ayudas

Durante 2016 la Fundación CIEN ha concedido/realizado las siguientes becas y ayudas:

- **Beca Mapfre-Fundación Reina Sofía 2015-2016:** el 18 de marzo de 2015, el tribunal de selección resuelve conceder la beca a doña Ana Rebollo Vázquez, formalizándose el contrato laboral previsto en la convocatoria. En octubre del mismo año se aprueba la prórroga de 6 meses, dándose por concluida en abril 2016.

- **Beca Mapfre-Fundación Reina Sofía 2016-2017:** el 27 de diciembre de 2016, el tribunal de selección resuelve conceder la beca a doña Susana Navas Rutete. Estancia de 7 meses en total (6 iniciales y otro más, tras la estancia en Alemania), en el Centro Alzheimer de la Fundación Reina Sofía y una estancia de 5 meses en la RUHR-Universität Bochum (Alemania) tutelada por el Profesor Nikolai Almacher, del departamento de investigación en neurociencias. (Feb 2017- Feb 2018).
- **PEJ-2014-C-19788:** ayudas para la promoción de empleo joven e implantación de la garantía juvenil en I+D+I. Financiación de 4 actuaciones materializadas en la formalización de 4 contratos laborales: 2 ayudantes de investigación y 2 técnicos superiores.
- **PEJ15/BIO/AI-0615:** concesión de una ayuda para la contratación laboral de un ayudante de investigación en el marco de la convocatoria de Ayudas para la contratación de ayudantes de investigación y técnicos de laboratorio, convocatoria 2015.
- **PEJ16-MED-AI-1963:** concesión de una ayuda para la contratación laboral de un ayudante de investigación en el marco de la convocatoria de Ayudas para la contratación de ayudantes de investigación y técnicos de laboratorio, convocatoria 2016.
- **Convocatoria de proyectos Pathfinder-COEN:** financiación de un proyecto con participación española a través de un grupo de investigación de CIBERNED: Protection of neurons in vitro and in vivo from Synuclein toxicity by molecular tweezers. Erwan Bezard (France), Carlos Matute (Spain), Richard Wade-Martins (UK).

## 2.5. Política de Calidad

Durante 2016 se ha superado satisfactoriamente la renovación de la certificación del Sistema de Gestión de la Calidad bajo el estándar UNE-EN ISO 9001:2008 en el área de gestión de la Fundación CIEN-CIBERNED y de la gestión del Banco de tejidos. La política de la calidad persigue garantizar y optimizar los procesos relacionados con la orientación





## 2. INFORME DE GESTIÓN

al cliente externo e interno, el liderazgo, la participación del personal, el enfoque basado en procesos, la mejora continua y la incorporación del **proceso basado en Riesgos** de la nueva norma ISO 9001:2015.

En este año se han ido desarrollando los procedimientos requeridos por la nueva versión de la norma UNE y se han adaptado las herramientas de trabajo, dotando de mayor capacidad predictiva para la **evaluación, administración, eliminación y/o minimización de los riesgos**. Destacan las siguientes medidas a seguir: la adopción de un enfoque basado en procesos, la gestión de los riesgos internos y externos y la planificación de los objetivos de calidad.

Anualmente se establecen objetivos de la calidad con la finalidad de conseguir una mejora continua

en los procesos y obtener mayores niveles de satisfacción en la atención al cliente, tanto externa como internamente. El sistema de gestión de la calidad se lleva a cabo utilizando las siguientes herramientas:

- Informes de auditoría, interna y externa
- Evaluación de proveedores
- Reclamaciones, sugerencias e informaciones de los clientes
- Resultados de estudios de satisfacción de los clientes
- Evaluación de las acciones correctivas y preventivas realizadas
- Indicadores de calidad de los procesos
- Objetivos de calidad
- Modificaciones internas o externas con influencia sobre el sistema de calidad



Personal de los departamentos de Plataformas, Gestión y Dirección Científica Adjunta de CIBERNED y Fundación CIEN





# Actividad científica

La Unidad de Investigación del Proyecto Alzheimer (UIPA), gestionada por la Fundación CIEN, está compuesta por cinco departamentos: Neurología, Neuropsicología, Neuroimagen, Neuropatología y Laboratorio. En conjunto tienen como objetivos el seguimiento y la evaluación de los pacientes del Centro Alzheimer y el desarrollo de proyectos de investigación para mejorar el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas. Durante el 2016 la UIPA ha continuado trabajando sobre todo en el 'Proyecto Vallecas', además de facilitar muestras al banco de tejidos BTCIEN, entre otros proyectos.





## 3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA

### 3.1. Visión general

La Fundación CIEN gestiona la Unidad de Investigación del Proyecto Alzheimer (UIPA) desde el 18 de enero de 2006 en virtud de un convenio firmado con la Fundación Reina Sofía. La UIPA se enmarca en el ámbito del Proyecto Alzheimer, promovido por la Fundación Reina Sofía. El principal exponente de este proyecto es el Complejo Alzheimer, ubicado en el Ensanche de Vallecas (Madrid), donde conviven un centro asistencial (formado por una residencia y un centro de día) para enfermos de alzhéimer y enfermedades relacionadas y un centro docente, además de la UIPA. Esta unidad inició su actividad en el mes de abril de 2007, mientras que la actividad asistencial se inició a pleno rendimiento en la segunda mitad de ese año.

La UIPA consta en la actualidad de cinco departamentos con un claro enfoque multidisciplinar y con unos 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, genética, y sobre biomarcadores en muestras biológicas o de neuroimagen, en el ámbito de las enfermedades neurodegenerativas, con especial interés en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias relacionadas.

A través de esta serie de estudios se alcanzan nuevos conocimientos en genética y biología molecular con diferentes aplicaciones: ilustran a los investigadores sobre los mecanismos patogénicos de la enfermedad, pueden implementarse en el ámbito del diagnóstico y, deseablemente, podrán redundar en el desarrollo de mejores tratamientos.

Sin embargo, estos avances, 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 característica de las enfermedades neurodegenerativas, que afectan a la persona desde una triple perspectiva: el aspecto biológico, el ámbito clínico y el personal. De esta manera, se hace necesario tener en cuenta los aspectos psicológicos y sociales que conlleva 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 UIPA se estructura alrededor de cinco áreas de investigación con funciones complementarias:

- Departamento de Neurología
- Departamento de Neuropsicología
- Departamento de Neuroimagen
- Departamento de Neuropatología
- Departamento de Laboratorio

Desde la vertiente clínica, la UIPA cuenta con los profesionales pertenecientes a los departamentos de Neurología y Neuropsicología, que están en contacto diariamente con los pacientes que acuden al Centro Alzheimer de la Fundación Reina Sofía (CAFRS) y con las personas encargadas de las tareas asistenciales a estos pacientes, así como con la cohorte de voluntarios del 'Proyecto Vallecas' (ver sección 4), desempeñando un papel de mediación entre los profesionales básicos y los familiares y cuidadores de los pacientes. Este papel es fundamental para que los pacientes, familiares y cuidadores conozcan la finalidad investigadora de la UIPA y 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 que resultarán de gran utilidad para las investigaciones del resto de áreas científicas de la UIPA.

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 sociosanitarios. LA UIPA responde de esta manera a 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, psiquiatría y neuropsicología, junto con la participación de los geriatras, terapeutas ocupacionales, fisioterapeutas y trabajadores sociales del área asistencial del centro, conforman esta parte de la unidad. Las pruebas que se llevan a cabo en estas áreas, constituyen la base de datos clínica y sociológica que, además de su interés intrínseco para investigación, dan soporte a las muestras biológicas y de neuroimagen que se obtienen de forma sistemática en el centro.

Desde la vertiente básica, la UIPA cuenta en su proyecto original con departamentos de laboratorio, neuropatología, y neuroimagen. Estas tres disciplinas aglutinan las áreas más prometedoras en la in-

vestigación sobre los procesos biológicos que intervienen en las demencias.

La UIPA tiene un marcado enfoque multidisciplinar, por lo que ambas vertientes, clínica y básica, están en continuo contacto a través de estas cinco áreas departamentales elaborando y contrastando hipótesis y desarrollando diversos proyectos de investigación. Por otro lado, a partir del desarrollo de estas dos vertientes se han gestado conceptos como el de investigación traslacional en medicina. La actividad científica de la Fundación CIEN, se centra en esta idea: trasladar a ámbito clínico los avances obtenidos con la investigación básica. Para ello es necesario establecer vínculos de comunicación que ayuden a focalizar y rentabilizar esfuerzos.

### 3.2.1. Departamento de Neurología

La neurología como disciplina médico-científica tiene por objeto el estudio de la estructura y función del sistema nervioso, la identificación, descripción y análisis de sus numerosas y variadas patologías, el diagnóstico de sus alteraciones clínicas y el tratamiento de los pacientes que las sufren. En el campo de las demencias, la neurología se enfrenta a la caracterización y diagnóstico clínico de numerosos tipos y variantes de este síndrome que puede ser causado por más de un centenar de agentes patogénicos. Para esto, el neurólogo debe aplicar una evaluación clínica sistemática del paciente y de su entorno, colaborar con otros especialistas en psicología, radiología, laboratorio, genética, neurofisiología, etc., formular un diagnóstico y prescribir y monitorizar un tratamiento.

En un grupo de investigación como el creado en el Centro Alzheimer de la Fundación Reina Sofía (CAFRS), el equipo de neurología ofrece un soporte clínico básico a todas los estudios realizados con voluntarios y pacientes, genera y pone en marcha hipótesis de investigación clínica y colabora con los



### 3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA

otros equipos de especialistas en la investigación clínica y básica, en la detección precoz, la prevención y el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y otras patologías afines.

Entre las tareas específicas desarrolladas por el departamento de Neurología cabe destacar las siguientes actividades:

- Evaluación médica general y neurológica, y diagnóstico clínico de los participantes del 'Proyecto Vallecas'.
- Detección y manejo de eventuales problemas clínicos.
- Elaboración de informes clínicos.
- 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 alumnos y doctorandos que colaboran en algunas investigaciones
- Difusión en foros científicos del trabajo de investigación desarrollado por el departamento.
- Divulgación a la sociedad de los avances de la investigación.

En 2016 hubo 40 ingresos en el centro de día y en la residencia, los cuales firmaron en su totalidad el consentimiento para participar en las evoluciones periódicas multidisciplinares. Junto a las 40 evaluaciones basales, se hicieron en total 480 evaluaciones clínicas (periodicidad semestral), 47 estudios de RM cerebral (periodicidad anual) y durante este periodo se realizaron 289 analíticas.

#### Líneas principales de investigación

Las actividades de estos profesionales se centran en las siguientes áreas principales:

**1. 'Proyecto Vallecas':** (estudio al que, por su envergadura, se dedica un bloque completo en esta memoria, véase el bloque 4). En este proyecto llevan a cabo una evaluación clínica y neurológica sistemática anual de los más de mil voluntarios integrantes de la cohorte de estudio. Esta información, junto con los datos de la evaluación neuropsicológica, permiten establecer el diagnóstico evolutivo de cada sujeto y se almacena en una voluminosa base de datos para el desarrollo de diversos proyectos de investigación.





**2. Programa de Investigación del Centro Alzheimer de Vallecas (PICA V):** 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 a los datos de neuroimagen y/o anatomía patológica.

**3. Puesta en marcha de una línea de investigación clínico-terapéutica:** se ha puesto en marcha el proyecto Sat-CIEN-02, un ensayo clínico de carácter académico, sin ánimo de lucro, financiado por la Alzheimer's Association USA cuyo investigador principal es el Dr. Isidro Ferrer y CIBERNED actúa como promotor. El ensayo clínico propuesto consiste en el tratamiento durante 26 semanas de un grupo de 60 pacientes con deterioro cognitivo o demencia incipiente atribuibles a degeneración tipo Alzheimer. El tratamiento será controlado mediante doble ciego

y los pacientes se distribuirán de forma aleatoria en 4 subgrupos de tratamiento (uno placebo y tres dosis del medicamento activo). El producto que se evaluará es una mezcla de cannabinoides que ya está registrada en el mercado español con otra indicación (tratamiento de la espasticidad en pacientes con esclerosis múltiple). El ensayo se llevará a cabo en 9 centros asistenciales españoles (5 en Madrid, 2 en San Sebastián, 1 en Barcelona y 1 en Santander). La solicitud del ensayo se presentó a primeros de diciembre de 2016 y ya ha sido aprobada por el Comité Ético y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

**4. Otros proyectos de investigación en curso:** el departamento de Neurología, con sus propios recursos o, las más de las veces, en colaboración con otros grupos del CAFRS o exteriores, está desarrollando varios proyectos de investigación. En la mayoría de ellos la información principal sobre la que se trabaja procede de las bases de datos del 'Proyecto Vallecas' o del PICA V. En otros casos, se trabaja sobre información proporcionada por diversos colaboradores. A continuación, se enumeran dichos proyectos:

- Detección de proteínas en la lágrima como biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer.
- Proyecto REGISTRY. Estudio observacional multicéntrico internacional llevado a cabo por el Grupo Europeo de Enfermedad de Huntington (EHDN).

#### EVALUACIONES PERIÓDICAS MULTIDISCIPLINARES EN 2016

Ingresos en Centro de Día y Residencia	40
Consentimientos informados	40
Evaluaciones basales	40
Evaluaciones clínicas	480
Estudios de Resonancia Magnética cerebral	47
Analíticas	289





### 3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA

- Influencia de la ingesta habitual de fármacos sobre el rendimiento cognitivo en la cohorte del 'Proyecto Vallecas'.
- Replicación de hallazgos previos sobre la importancia de la patología vascular en la reserva cognitiva y cerebral (hipótesis brain battering). Estudio clínico-patológico paralelo en dos bases de datos (Proyecto Alzheimer y National Alzheimer's Coordinating Center).
- Síntomas psicóticos y factores de riesgo vascular en la enfermedad de Alzheimer.
- Trastornos conductuales y hallazgos neuropatológicos en la enfermedad de Alzheimer.

#### 5. Colaboración con otros grupos del CAFRS en otros proyectos:

- Estudio metabólico en pacientes con enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo ligero.
- Estudio PET con marcador de amiloide en pacientes con deterioro cognitivo ligero tipo alzhéimer.

#### 6. Colaboración con el Master de Metodología de la Facultad de Psicología de la Universidad Complutense de Madrid :

- Componentes tempranas y tardías de la reserva cognitiva.
- Mining de datos en el 'Proyecto Vallecas'.
- Mining de datos en la base de datos anatomopatológicos del Banco de cerebros de la Fundación CIEN.

#### Equipo de trabajo

Este departamento está constituido por los neurólogos:

- Teodoro del Ser Quijano, Dr. Medicina, especialista Neurología coordinador del departamento
- Meritxell Valentí Soler, Lic. Medicina, especialidad Neurología
- María Ascensión Zea Sevilla, Dra. Medicina, especialista Neurología



Equipo de Neurología





### 3.2.2. Departamento de Neuropsicología

La neuropsicología es una disciplina científica que tiene por objeto describir, diagnosticar y tratar las alteraciones cognitivas, conductuales y emocionales que aparecen como resultado de una posible afectación funcional o estructural del sistema nervioso central. En sus ramas básica y aplicada, la neuropsicología se encuentra ubicada en la encrucijada entre las neurociencias básicas, la medicina, la psicología cognitiva y la psicología clínica. Concreta-

mente, dentro del campo de las demencias, la neuropsicología no solo permite caracterizar de una manera precisa el estado cognitivo de un individuo, sino que también ayuda a orientar el juicio diagnóstico, a determinar qué individuos presentan un mayor riesgo de desarrollar una futura enfermedad neurodegenerativa y a proponer la adecuada intervención terapéutica.

El departamento de neuropsicología tiene como finalidad generar y poner en marcha nuevas hipóte-



## 3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA

sis de investigación en el contexto de la detección precoz y la prevención de la enfermedad de Alzheimer. Además, dado el carácter multidisciplinar de la Fundación CIEN, otra de sus misiones es la de contribuir al correcto desarrollo de los proyectos de investigación en curso mediante la coordinación con el resto de las áreas departamentales. Entre las tareas específicas desarrolladas por el departamento de neuropsicología, se pueden destacar las siguientes actividades:

- Evaluación neuropsicológica y diagnóstico cognitivo de los participantes del 'Proyecto Vallecas'.
- Elaboración de informes clínicos.
- 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.
- Difusión en foros científicos del trabajo de investigación desarrollado por el departamento.
- Divulgación a la sociedad de los avances de la investigación.

### Líneas principales de investigación

Aparte de la actividad propia, los intereses del departamento de Neuropsicología se centran en tres líneas de investigación bien delimitadas en el área de su competencia. En concreto, pueden identificarse cuatro líneas prioritarias de investigación que se describen a continuación.

**1. Marcadores cognitivos para la detección precoz de la fase prodrómica de la enfermedad de Alzheimer:** la figura profesional del neuropsicólogo se sirve habitualmente de la aplicación de distintos instrumentos de evaluación. Entre ellos se incluyen diversos tipos de test, escalas y cuestionarios útiles

para medir tanto el rendimiento cognitivo objetivo como la percepción subjetiva de un individuo con respecto a aspectos como las quejas de memoria, el estado de ánimo o los estilos de afrontamiento. Para cumplir con los retos planteados en el contexto del 'Proyecto Vallecas', 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. Además, el perfil neuropsicológico de cada participante se completa mediante la obtención de información relacionada con otros dominios cognitivos, como el lenguaje, la habilidad visoespacial y la visuopercepción, así como con variables emocionales. Esto es especialmente importante porque permite identificar los puntos fuertes y débiles en el perfil cognitivo y caracterizar, si fuese el caso, el tipo de deterioro cognitivo que presenta un individuo. Adicionalmente, el protocolo de evaluación neuropsicológica incluye varios cuestionarios breves con el fin de recabar información complementaria al perfil cognitivo. En concreto, se obtienen datos acerca de la apreciación de posibles quejas cognitivas así como diferentes aspectos de las mismas tales como el tiempo de aparición, la preocupación generada o el perfil de dichas quejas. En esencia, el estudio de todas estas variables cognitivas, tanto objetivas como subjetivas, junto al resto de datos biográficos y clínicos, permitirá establecer qué papel juega cada parámetro cognitivo en la aparición y el curso de la enfermedad de Alzheimer.

**1.1. Utilidad de las quejas cognitivas subjetivas como marcador precoz:** las quejas cognitivas pueden aparecer en fases preclínicas de la enfermedad de Alzheimer. Incluso, con frecuencia, una persona puede experimentar este tipo de quejas a pesar de que su rendimiento cognitivo 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 anterior a la presencia de deterioro cognitivo objetivo.

El departamento de Neuropsicología ha llevado a cabo diferentes estudios para analizar el papel de las quejas cognitivas 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 más relación muestran con el desarrollo de un futuro deterioro cognitivo.

**1.2. 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 su diagnóstico. Con esta idea, en el contexto de un proyecto de investigación longitudinal como el '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 de Neuropsicología 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.

**2. El papel de la reserva cognitiva y funcional en la prevención 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 clínicos que en ocasiones se observa entre 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. El interés del departamento de Neuropsicología por este constructo se centra en analizar distintas variables que aparentemente tienen capacidad para conferir reserva cognitiva y, por tanto, podrían jugar un papel protector frente al deterioro cognitivo. Dentro del 'Proyecto Vallecas', se está estudiando de manera individual y grupal este conjunto de variables, haciendo especial énfasis en las actividades de la vida cotidiana. 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.

**3. Mecanismos clínicos y fisiopatológicos comunes al síndrome de Down y a la enfermedad de Alzheimer:** se prevé la puesta en marcha de una nueva línea de investigación en colaboración con la Agencia Madrileña de Atención Social (AMAS) de la Comunidad de Madrid y con la Universidad Complutense de Madrid (UCM). En este proyecto de investigación se diseñará un protocolo específico para la evaluación cognitiva longitudinal de una cohorte de personas con síndrome de Down. La finalidad de este estudio es doble. Por un lado, caracterizar clínica y cognitivamente a este grupo de población, adaptando y diseñando nuevas herramientas y protocolos para la evaluación y diagnós-



### 3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA





tico temprano del deterioro cognitivo en estas personas. Por otro lado, se examinará la tasa de prevalencia de enfermedad de Alzheimer en síndrome de Down y se estudiará la asociación entre determinadas variables biológicas y biográficas con la enfermedad. En última instancia, el impacto de este estudio prevé mejorar la atención sociosanitaria y la calidad de vida de las personas con discapacidad intelectual que empiezan a manifestar los primeros signos de deterioro cognitivo.

**4. Estudio de terapias no farmacológicas para la prevención y la modificación del curso de la enfermedad de Alzheimer:** las terapias no farmacológicas constituyen un conjunto de intervenciones que se ponen en marcha con 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 las terapias no farmacológicas más empleadas podrían destacarse la estimulación cognitiva, el ejercicio físico, la actividad ocupacional, la musicoterapia e incluso el control de la dieta.

Si bien la evidencia científica ha demostrado que las terapias 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.

### Equipo de trabajo

- Miguel Ángel Fernández Blázquez (Dr. Psicología, especialidad Neuropsicología), Coordinador del departamento.
- Marina Ávila Villanueva (Lic. Psicología, Posgrado en Neuropsicología)
- Belén Frades Payo (Lic. Psicología, Posgrado en Neuropsicología)
- Ana Rebollo Vázquez (Grado en Psicología, Posgrado en Neuropsicología; hasta abril de 2016)
- María García Otero (Lic. Psicología, Posgrado en Neuropsicología)
- Virginia Guerra Martín (Grado en Psicología; Posgrado Psicología General Sanitaria)

### Administración Neurología-Neuropsicología

- Francisca Martínez Lois (Administrativa)
- Beatriz Salado Martínez (Administrativa)

### Colaboradores del CAFRS

Durante el año 2016 colaboró el siguiente equipo de trabajadores:

- Irene Rodríguez Pérez (Dipl. Terapia ocupacional, residencia)
- Almudena Pérez (Dipl. Terapia ocupacional, residencia)
- Inmaculada Barrero Rodríguez (Grad<sup>a</sup> Terapia Ocupacional, centro de día) (hasta abril de 2016)
- Rocío Rodríguez Casas (Grad<sup>a</sup> Terapia Ocupacional, centro de día) (desde abril de 2016)
- Cynthia Pérez Muñoz (Técnico de formación y Dipl. Terapia ocupacional)



### 3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA

- Emma Osa Ruiz  
(Dipl. Fisioterapia, residencia)
- Álvaro Sanabria Luque  
(Gradº Fisioterapia, residencia)  
(hasta marzo de 2016)
- Juan García Ordoñez  
(Gradº Fisioterapia, residencia)  
(desde marzo hasta noviembre de 2016)
- Sara Esteban Prior  
(Gradº Fisioterapia, residencia)  
(desde noviembre de 2016)
- Irene Gamarro García  
(Gradº Fisioterapia, centro de día)
- Carolina Mendoza Rebolledo  
(Lic. Psicología, especialidad Neuropsicología,  
centro de día)
- Gema Melcón Borrego  
(Dipl. Trabajo social, centro de día)
- Lidia Espada Raboso  
(Dipl. Trabajo social, residencia)
- Belén González Lahera  
(Lic. Medicina, especialidad en geriatría)



Equipo de Neuropsicología





### 3.2.3. 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 combinadas, 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 mortem del 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 post-proceso de imágenes de RM para desarrollo de proyectos de investigación de la UIPA.
- Difusión del conocimiento de las técnicas de neuroimagen relacionadas con las enfermedades neurodegenerativas.
- Formación de profesionales relacionada con la obtención, post-proceso o interpretación de técnicas avanzadas de neuroimagen.

#### Actividades del departamento

El departamento de Neuroimagen de la UIPA se ocupa fundamentalmente de la adquisición de datos de RM, la realización de otras técnicas de imagen como PET o CT a través de colaboraciones externas, y el post-proceso y análisis de los datos obtenidos. Todos los estudios realizados son supervisados e informados por un neurorradiólogo.

Además, el departamento presta asesoría técnica tanto al resto de las áreas científicas de la UIPA como a grupos de investigación externos. También busca recursos y promociona los nuevos proyectos de investigación que se están realizando en la UIPA y el servicio de post-proceso de imágenes entre otros grupos de investigación.

Esta actividad se complementa con la realización de seminarios internos y de cursos externos, tanto nacionales como internacionales, específicos sobre técnicas de neuroimagen.

Durante el año 2016 el departamento de Neuroimagen ha participado en la realización de estudios de RM en los siguientes ensayos clínicos:

- **“Lilly” Ensayo Multicéntrico Europeo “Eli Lilly H8A-MC-LZAN” Extensión “Eli Lilly Protocol H8A-MC-LZAO” Efecto de la inmunización pasiva sobre la evolución de la enfermedad**





### 3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA

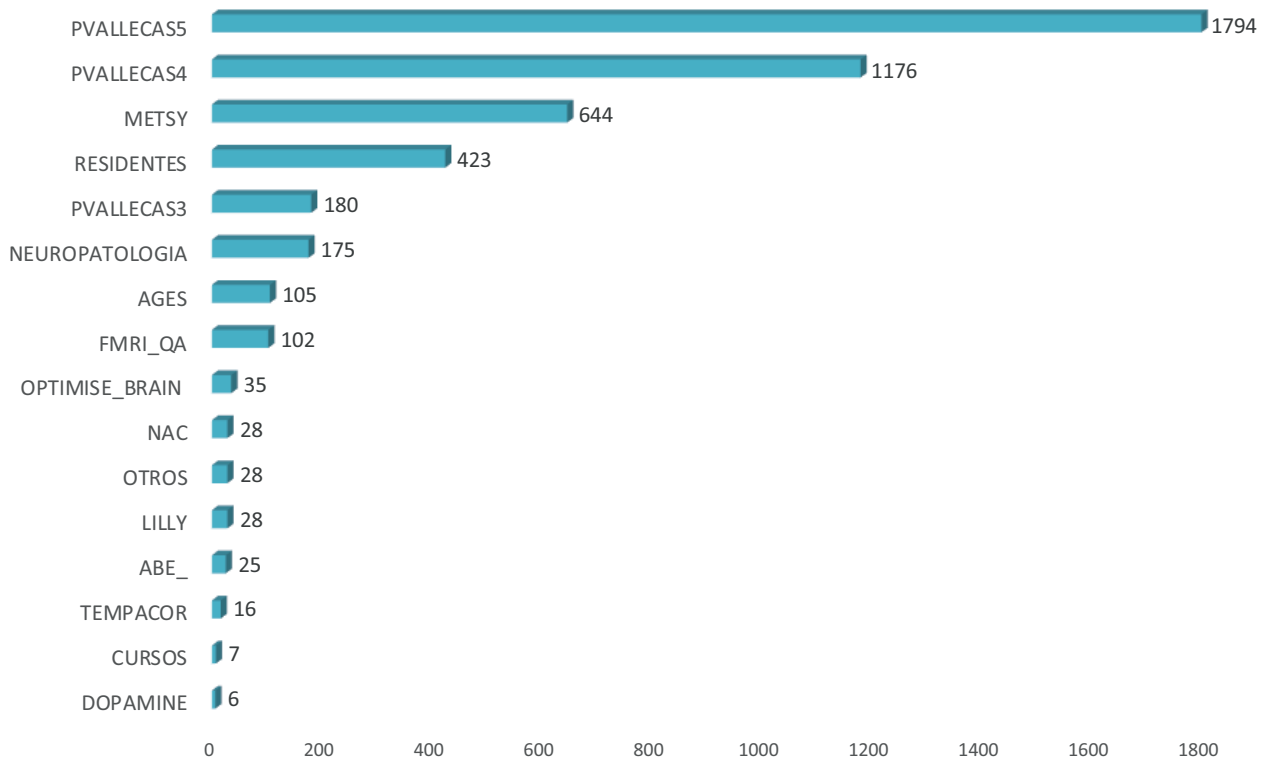
de Alzheimer: LY2062430 frente a placebo.  
Promotor: Eli Lilly.

- **“Optimise”**. IP: R. Kahn. University Medical Center Utrech. 2011-2013. Prorrogado 2016. CIBERSAM.
- **“ABE\_4869g”** Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos y multicéntrico en fase II, para evaluar la eficacia y la seguridad de MABT5102A en pacientes con enfermedad de Alzheimer o moderada. Código EudraCT: (2010-021926-37), Promotor: GENENTECH. Inc.

- **“NAC”** Estudio en Fase III: “Efecto del tratamiento Adyuvante 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.” Código del ensayo clínico: FIBHGM-ECNC002-2012, Número EudraCT: 2012-005435-87. Centro Promotor: Fundación para la Investigación Biomédica Hospital Gregorio Marañón. IP: Celso Arango.

En 2016 se ha completado la adquisición de imágenes de RM de un total de 795 sujetos. En total se

#### Número de estudios por procedencia 2016





han realizado 4.772 estudios de resonancia magnética, distribuidos entre los distintos proyectos de investigación.

Desde la creación del departamento se han realizado 48.544 secuencias de RM, distribuidos según el año y el tipo de secuencia tal como se muestra en el gráfico de más abajo.

### 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, tres antenas para estudios cerebrales (antena de cuadratura emisora/receptora, antena receptora de ocho canales y antena receptora de 16 canales) y antenas pequeñas para ratas y ratones. Los datos se almacenan en PACS con capacidad de recuperación directa de cinco años de trabajo.

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

Se emplean diversos paquetes de software, 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.

### 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

- Alba Sierra-Marcos (Licenciada en Medicina, especialista en Neurología) Hasta abril de 2016
- Christopher Long (Dr. en Electrónica. Investigador en imágenes de biomedicina Madrid-Massachusetts Institute of Technology)
- Eva Dueñas Moreno (Licenciada en Biología).
- María Molina Matas (Licenciada en Física)

	FUNCIONALES	VOLUMETRICOS	ESPECTROS	TENSOR DE DIFUSION	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



## 3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA

- Jaime Gómez Ramírez. (Dr. En Automática y Robótica. Ingeniero en Informática)  
Desde agosto de 2016
- Linda Zhang (Dra. En Imagen Radiológica. Licenciada en Psicología)  
Desde septiembre de 2016

### **Especialista en Radiodiagnóstico**

- Mabel Torres Llacsá (Licenciada en Medicina, especialista en Radiodiagnóstico)

### **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)
- Corina Ghinea Radu  
(Auxiliar administrativa)

### **Otros colaboradores**

- Roberto García Álvarez  
(Dr. Ciencias Físicas)



Equipo de Neuroimagen





## 3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA

### 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 (gold standard). Sin embargo, en el ámbito de la investigación básica su labor va más allá y proporciona información imprescindible acerca de los componentes moleculares de las lesiones características, los mecanismos patogénicos y los potenciales biomarcadores.

Los hallazgos neuropatológicos observados en donaciones de tejido cerebral de pacientes con enfermedades neurodegenerativas, y especialmente de demencias, han permitido conocer en las últimas décadas la realidad epidemiológica de estas enfermedades y de sus frecuentes combinaciones en la población.

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. También ha dado lugar al descubrimiento 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 posibles abordajes terapéuticos.

Asimismo, la definición de criterios diagnósticos a partir de series amplias de cerebros (en biobancos o

bancos de tejidos) 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., nuevos criterios de clasificación diagnóstica de la enfermedad de Alzheimer, 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, la clasificación definitiva de un caso requiere la integración de toda la información clínica, neurorradiológica, neuropatológica y molecular, cuando está disponible.

Una necesidad de la investigación en demencias es la disposición de tejido cerebral perfectamente diagnosticado, clasificado y conservado. A esta necesidad responden los bancos de cerebros (biobancos de muestras neurológicas). 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.

#### Actividades del departamento

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





Asimismo, el departamento participa en numerosas colaboraciones con proyectos de investigación externos, principalmente de grupos de investigación de CIBERNED, y desarrolla sus propios proyectos internos, basados, principalmente, en series de casos de donación post mórtem.

Las principales líneas de investigación activas en el departamento son las siguientes:

- Estudio neuropatológico y molecular de las taupatías, incluyendo la taupatía de la enfermedad de Alzheimer. Significado patogénico y propagación de las lesiones celulares asociadas.
- 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.
- Papel patológico de la colonización fúngica del sistema nervioso central en la patología de tipo Alzheimer.
- Características diferenciales de la patología de tipo alzheimer y de las patologías asociadas en nonagenarios y centenarios.
- Caracterización clínico-patológica y molecular de la esclerosis del hipocampo asociada a demencia.
- Cambios de envejecimiento del sistema nervioso central y patología cerebral asociada a la edad avanzada en otras especies animales. Búsqueda de modelos naturales de la enfermedad de Alzheimer en primates y otros grupos de mamíferos.

### Prestación de servicios

El rango de actividades desarrolladas por el departamento deriva de la capacidad de sus miembros en 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 se encuentran accesibles

a los donantes e investigadores a través de la página web.

- 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, 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.
- 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 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, 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.

### 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 reco-



### 3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA

rido 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.

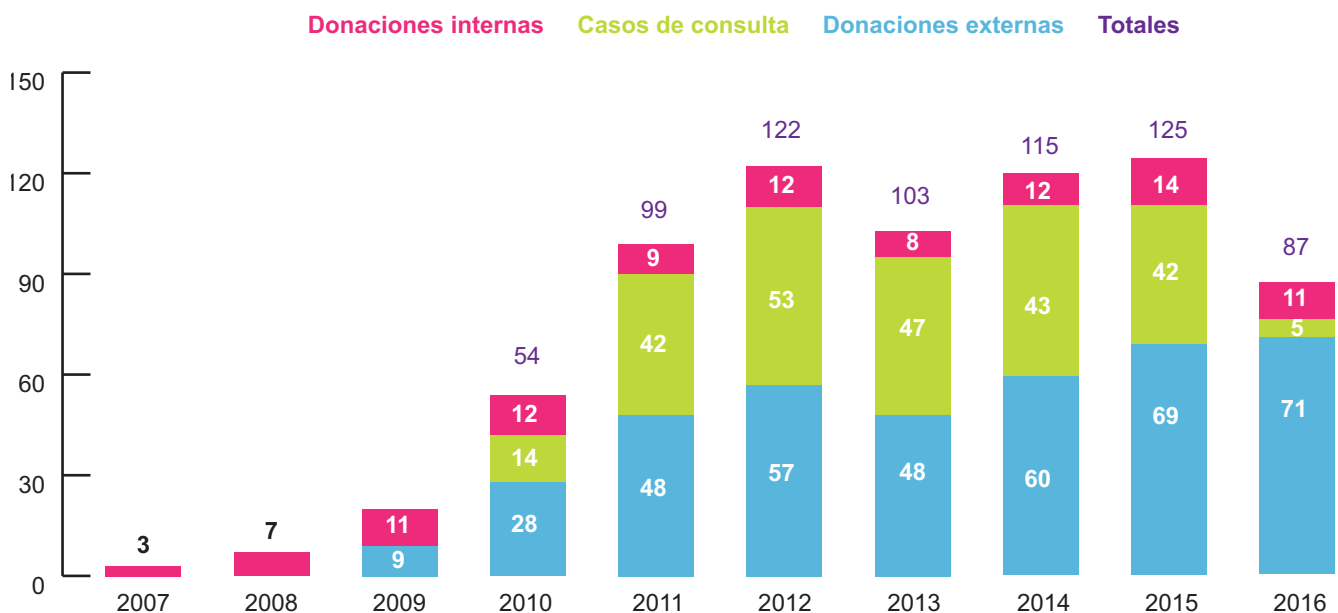
También son cada vez más los grupos de investigación, nacionales y extranjeros que solicitan muestras biológicas al BT-CIEN, entre los que destacan los gru-

pos integrados en el Centro de Investigación en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED). Una de las misiones del BT-CIEN 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 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 Plataforma Red Nacional de Biobancos (PRNBB), promovida y fi-

#### Distribución de casos de donaciones por origen en 2016





nanciada por el Instituto de Salud Carlos III (2014 – 2017) en la que participan los principales biobancos del país, tanto hospitalarios como no hospitalarios, incluido el BT-CIEN. LA PRNBB 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. Asimismo, desde 2012 el BT-CIEN cuenta con la certificación de calidad ISO 9001/2008.

El 31 de diciembre de 2016 el registro del BT-CIEN contaba con unos 675 donantes inscritos.

El laboratorio de Neuropatología procesó 87 casos en 2016. La distribución según la procedencia es la siguiente:

- **71 donaciones del Programa Externo.**
- **11 donaciones del Programa Interno.**
- **5 casos de consulta.**

Según estos datos, el número de casos de donación extraídos y procesados íntegramente en la UIPA en 2016 ascendió a 82, lo que supone un incremento respecto a años anteriores. Sin embargo, se observa un decrecimiento en 2016 de los casos totales estudiados anualmente en el BT-CIEN debido a una menor demanda de consultas.

En 2016 el intervalo post mórtem medio obtenido es de 5,35 horas, por lo que se ha reducido el rango en 25 minutos respecto a los últimos años.

Los centros de investigación receptores de muestras del BT-CIEN en 2016 han sido:

- Centro de Tecnología Biomédica (Universidad Politécnica de Madrid).
- Facultad de Medicina, Universidad de Castilla-La Mancha, Ciudad Real.
- Instituto de Neurociencia, Universidad Autónoma de Barcelona.





### 3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA

- Universidad de Alicante.
- Universidad Complutense de Madrid.
- Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS).
- Instituto de Neurociencias Castilla y León- Universidad de Salamanca.
- Universidad de la Laguna.

A finales de 2016, el número de donaciones acumuladas por el BT-CIEN era de 489, de las que en torno al 50% corresponden a casos con patología de tipo Alzheimer.

#### Equipo de trabajo

Durante el año 2016 el equipo de trabajo del departamento de Neuropatología ha estado compuesto por los siguientes profesionales:

- Dr. Alberto Rábano (Neuropatólogo), responsable de Neuropatología y Banco de Tejidos
- Elena Gómez Blázquez (Técnica de Neuropatología)
- Izaskun Rodal González (Técnica de Neuropatología)
- Mario Lozano Enguita (Técnico de Neuropatología)

#### Personal colaborador (autopsias)

- Luis Javier Martín Lentijo (Técnico de Neuropatología)
- Ana Sánchez de Castro (Técnica de Neuropatología)



Equipo de Neuropatología





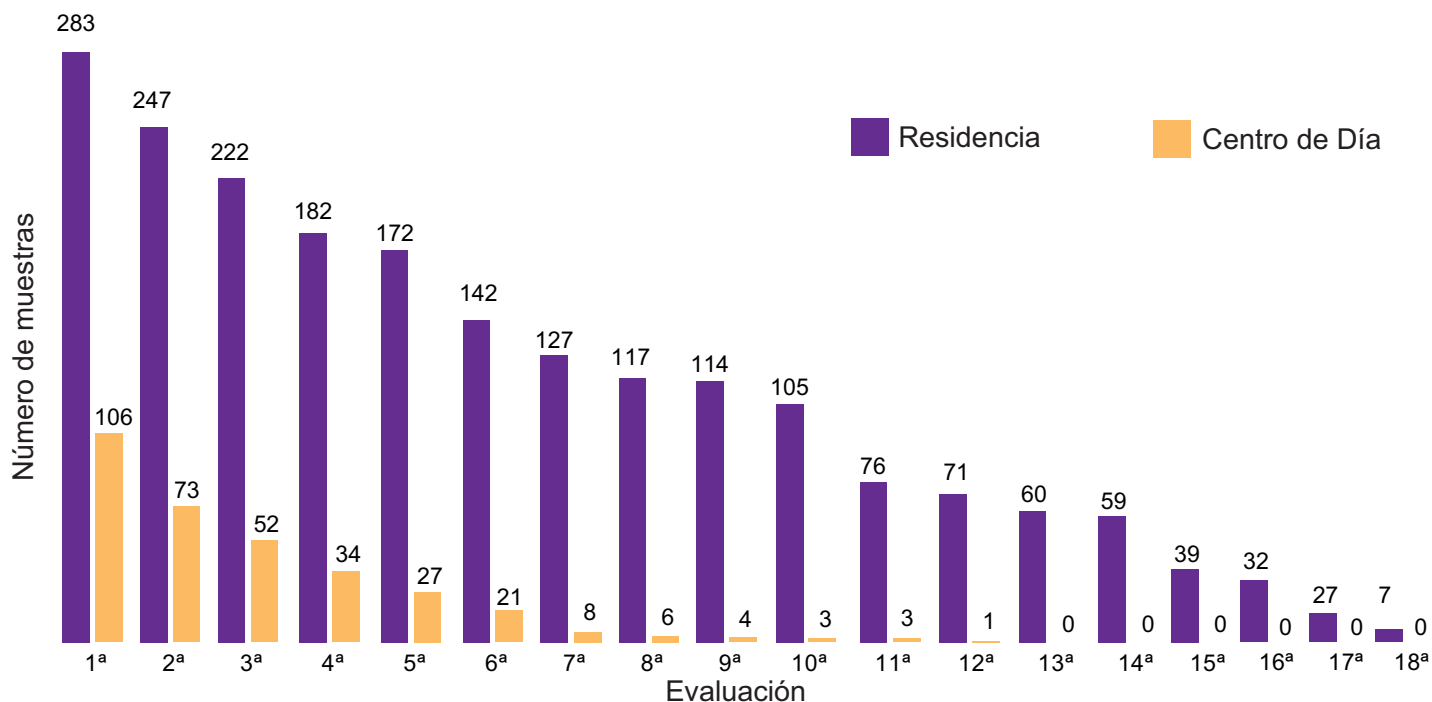
### 3.2.5. Departamento de Laboratorio

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 haya una muerte significativa de células en el cerebro. Por ello, es de gran importancia el desarrollo de biomarcadores que permitan identi-

car 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.

Desde un punto de vista neuropatológico, la enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa que afecta a áreas concretas del cerebro, alterando los circuitos involucrados en la transmisión catecolaminérgica, serotoninérgica y colinérgica. La patofisiología de la EA incluye la presencia de placas neuríticas amiloides, ovillos neurofibrilares (neurofibrillary tangles, NFT), pérdida neuronal y anomalías neuroquímicas. En este sentido, los cambios bioquímicos que reflejan la presencia de la patología relacionada con la enfermedad, principalmente la patología neurofibrilar y

### Muestras obtenidas hasta 2016 en función del número de evaluaciones semestrales



## 3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA

amiloide, pueden potencialmente servir como biomarcadores de la EA, incluso durante las etapas más tempranas de la enfermedad. Así, los marcadores bioquímicos más extensamente estudiados son la proteína tau (total y distintas isoformas fosforiladas) y el péptido  $\beta$  amiloide en líquido cefalorraquídeo (LCR). 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.

Actualmente, numerosos investigadores creen que tanto el desarrollo de las placas amiloides como la formación de NFT 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. En este sentido, la actividad del departamento de Laboratorio se centra principalmente en la búsqueda de biomarcadores de diagnóstico temprano de la enfermedad de Alzheimer y estudio de factores de susceptibilidad genética de la EA y otras enfermedades neurodegenerativas.

### Actividades del departamento

Los objetivos actuales del área departamental de Laboratorio se centran en el estudio de biomarcadores y genes de susceptibilidad de la enfermedad

de Alzheimer. Este estudio 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 del departamento se entronca con las actividades de la Unidad Multidisciplinar de Apoyo, y los departamentos de Neuroimagen, Neuropatología y el BT-CIEN sobre los dos proyectos fundamentales de la Fundación CIEN y la Fundación Reina Sofía: el 'Proyecto Vallecas' de detección precoz de la enfermedad de Alzheimer y el Proyecto básico del Centro asistencial de Alzheimer de la Fundación Reina Sofía (CAFRS).

### Programa de Investigación del Centro de Investigación de Vallecas (PICAV)

El PICAV está enfocado en el 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.

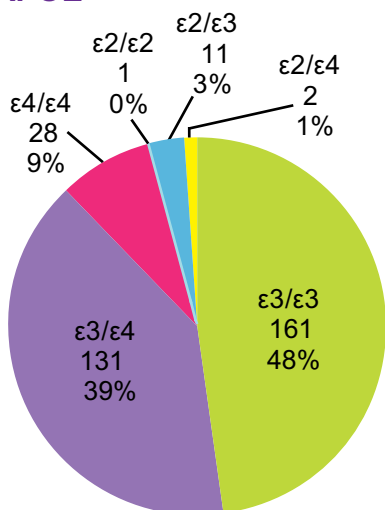
El CAFRS atiende a 156 pacientes en régimen de residencia y a 40 pacientes en el centro de día. El programa de seguimiento del PICAV incluye la obtención de una muestra de sangre semestral, coincidiendo con la toma realizada de forma ruti-





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

### Genotypes APOE



naria 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 14 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 PICAV, es de 2.420 (14,0% correspondientes a pacientes del centro de día), que han dado lugar a un total de 33.880 alícuotas de diferentes fracciones derivadas de las muestras de sangre.

En consonancia con otros estudios, el análisis del polimorfismo del gen APOE en los pacientes del CAFRS revela una elevada presencia del alelo ε4 y una menor presencia del alelo ε2 (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 ε4, y el fenómeno inverso de retraso de la edad de inicio asociado al alelo ε2, observado en otras cohortes.

### Proyecto Vallecas

En la actualidad se sabe que los procesos patológicos que determinan el alzhéimer 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.

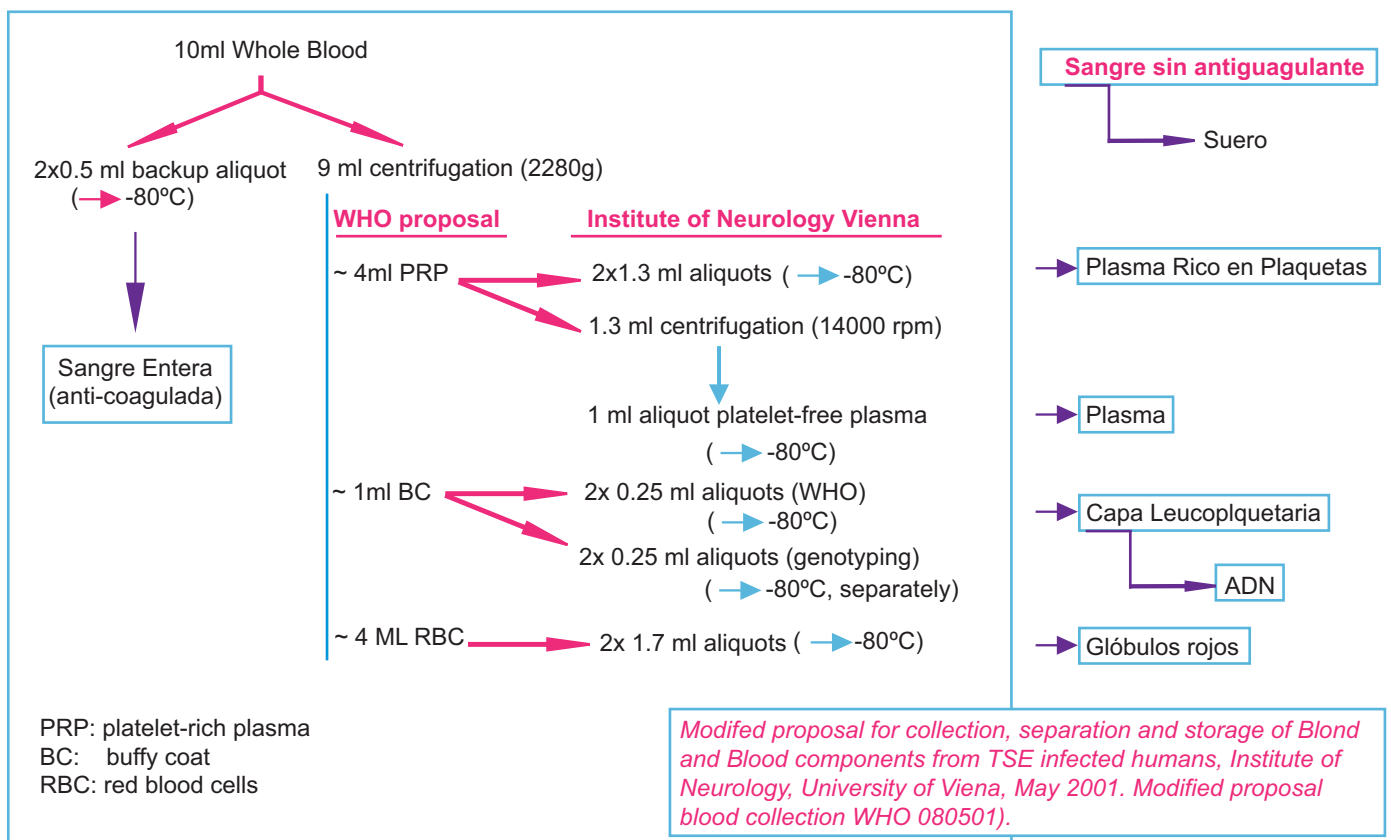
En este contexto se enmarca el 'Proyecto Vallecas' que se constituye como un proyecto longitudinal de cinco años específicamente dirigido a descubrir los factores que nos permitan detectar esta "población en riesgo" en una fase de la patología potencialmente tratable.

A 31 de diciembre de 2013 se concluyó la fase de inclusión de voluntarios participantes en el estudio, con su evaluación basal correspondiente (n=1.169). El proyecto comprende actividades de la Unidad Multidisciplinar de Apoyo (UMA), Neuroimagen y Laboratorio. Durante el 2016 se han estudiado 28 voluntarios para concluir la tercera visita de seguimiento del estudio, 191 voluntarios en la cuarta visita, y 377 de la quinta (y última) visita.



### 3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA

#### 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



De todos los pacientes estudiados se ha obtenido una muestra de sangre inmediatamente trasladada al laboratorio para su fraccionamiento en alícuotas siguiendo el denominado protocolo del Instituto de Neurología de Viena, que permite distintos tipos de análisis, clasificación y almacenamiento (ver tabla). 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.

Dentro del departamento de Laboratorio, la actividad del 'Proyecto Vallecas' se muestra en la tabla de la página siguiente.

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 (PPF)
- Capa leucoplaquetaria (Buffy Coat, BC)





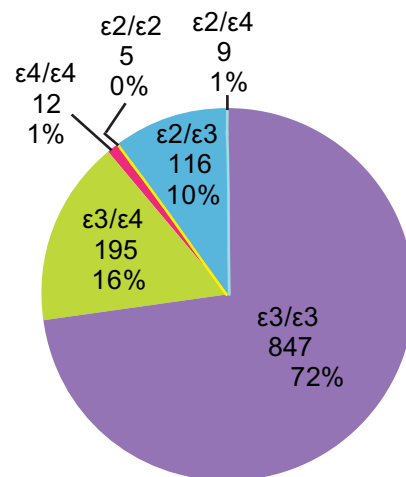
- Eritrocitos (RBC)
- Leucitos Mononucleados (LM)
- Suero (Suero)

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 del alelo APOE  $\epsilon_4$  entre los pacientes del CAFRS y los voluntarios del 'Proyecto Vallecas' confirma que el alelo  $\epsilon_4$  está asociado a un mayor riesgo a sufrir enfermedad de Alzheimer con un OR=3.53 ( $p<0.001$ ). Asimismo, se observa que APOE  $\epsilon_2$  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 a la derecha).

Es también importante remarcar que las muestras obtenidas de los voluntarios del 'Proyecto Vallecas' con edades comprendidas entre 70 y 85 años con una evaluación integral del estado cognitivo,

## Distribución de los alelos del gen APOE en los voluntarios del Proyecto Vallecas

### Genotypes APOE



sociológico y de neuroimagen es óptima para su utilización como población control en diversos pro-

## La actividad del Proyecto Vallecas en cifras

Evaluación	1º	2º	3º	4º	5º	TOTAL
Nº de muestras	1.169	767	727	457	7	2.633
Muestras 2016	0	0	28	191	377	596
Total	1.169	767	755	648	384	3.723
Nº Alicuotas	16.366	10.738	10.570	9.072	5.376	52.122



## 3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA

yectos relacionados con las enfermedades neurodegenerativas y especialmente la enfermedad de Alzheimer. El seguimiento por un periodo de cinco años 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.

### Otros proyectos

Actualmente se está trabajando en diversas líneas de estudio basadas en la utilización conjunta de marcadores bioquímicos y datos genéticos. En 2016 se concluyen dos líneas de trabajo con financiación:

- Disfunción vascular asociada a la enfermedad de Alzheimer (proyecto FIS).
- Mecanismos epigenéticos implicados en la etiología y progresión de las demencias neurodegenerativas rápidamente progresivas (proyecto colaborativo CIBERNED).

Durante 2016 se han iniciado diversas líneas de trabajo que continúan y complementan los trabajos centrados en biomarcadores para el diagnóstico temprano de la EA y el análisis de factores de riesgo genético.

### **MicroRNAs y marcadores de metabolismo lipídico como potenciales nexos de unión con la disfunción vascular y la patología de la enfermedad de Alzheimer**

Durante el 2016, se ha iniciado el estudio de microRNA como potenciales biomarcadores de la EA en colaboración con el Dr. Tobias Engel (Royal College of Surgeons, Dublín, Irlanda). En este contexto, se ha conseguido financiación del Ministerio de Economía, Industria y Competitividad (Proyectos RETOS) para la realización del proyecto "miRNA and lipid

metabolism markers as potential links between vascular dysfunction and Alzheimer's pathophysiology", cuyos investigadores principales son los Dres. Miguel Medina y Miguel Calero. El objetivo principal de esta propuesta es explorar el posible papel de miRNAs y marcadores del metabolismo lipídico como posibles vínculos entre la disfunción vascular periférica y la fisiopatología de la EA. El diseño del proyecto está concebido con un doble abordaje con objetivos complementarios y relacionados con las cohortes existentes ('Proyecto Vallecas', Programa de Investigación del Centro de Investigación de Vallecas (PICAV), y Banco de Cerebros y Tejidos de la Fundación CIEN). La hipótesis central de trabajo se basa en la existencia de miRNAs circulantes en plasma y moléculas del metabolismo lipídico que podrían diferenciar a los individuos cognitivamente normales de las personas con deterioro cognitivo leve o demencia, solos o en combinación con otros parámetros que se están recogiendo a partir de los mismos individuos (voluntarios de edad avanzada) dentro del 'Proyecto Vallecas', así como los pacientes con EA confirmada tras autopsia. Con este fin, se propone llevar a cabo un enfoque complementario y sinérgico para evaluar, validar y normalizar la identificación, seguimiento, cuantificación y validación funcional de los miRNA en muestras de plasma tomadas de los sujetos de edad avanzada que están cognitivamente normales, muestran deterioro cognitivo leve o moderada demencia, en presencia o ausencia de patología vascular periférica. Siguiendo un abordaje multidisciplinar, el análisis de los datos obtenidos 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, genotipado, etc.) con el fin de identificar señales moleculares, clínicas, o de neuroimagen que puedan servir para definir las poblaciones en mayor riesgo de desarrollar demencia en el futuro.



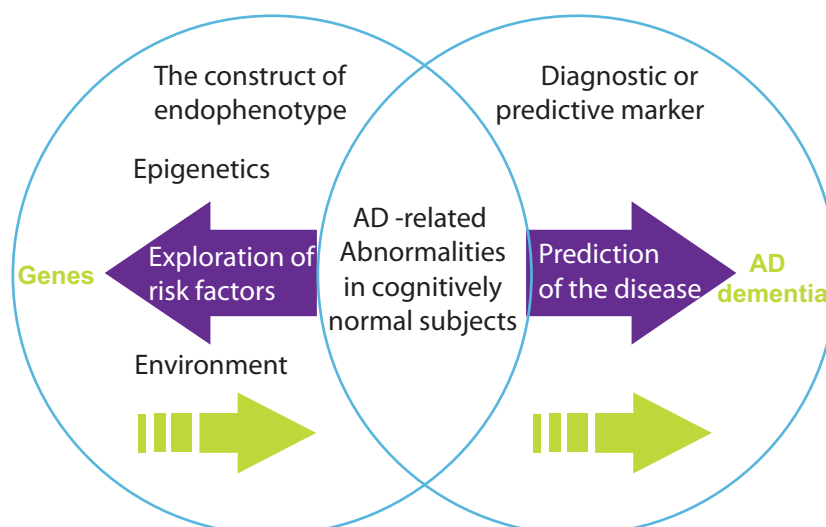


### Consortio de Genética en Demencias (DEGESCO)

Asimismo, durante este año, la Fundación CIEN ha continuado la participación en el consorcio de Genética en Demencias (DEGESCO) en el que diversos grupos españoles ponen en común datos genéticos para conseguir mayor potencia de estudio en genética de demencias y especialmente en la enfermedad de Alzheimer. Fruto de esta colaboración, se ha publicado un interesante estudio sobre la asociación del haplotipo H1 del gen MAPT en no portadores del alelo APOE ε4. En el contexto de DEGESCO, durante el 2016 se han realizado diversas acciones de investigación orientadas en la definición de nuevos factores de riesgo genético y la participación del consorcio nacional en propuestas internacionales.

Además del estudio del gen APOE, utilizando muestras del 'Proyecto Vallecas' (controles) y muestras del Proyecto Alzheimer (casos de EA), se han realizado estudios de asociación genética de los principales genes asociados a la EA entre los que se incluyen SORL1, LDLR, BIN1, CLU, ABCA7, CR1, PICALM, BACE1 y PRNP. 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.

### Ilustración del concepto de endofenotipos para la definición de poblaciones homogéneas de riesgo en función de determinadas variantes genéticas y biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer. Modificado de During et al. 2011





### 3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA

#### **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)**

Este proyecto es una iniciativa de colaboración internacional que se vehicula a través del consorcio DEGESCO y que tiene como objetivo aumentar significativamente la generación de datos basados en GWAS (Genome-Wide Association Studies, estudios de asociación de genoma completo), a través de la creación de un biobanco europeo del ADN de la enfermedad de Alzheimer (EADB). En este estudio se podrán analizar más de 30.000 casos de AD y 40.000 controles de 11 países. Se llevarán a cabo GWAS y estudios estadísticos complementarios (basados en datos de genotipo e imputación), con el fin de identificar la herencia faltante e identificar mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad. Esta iniciativa aumentará el número de muestras de EA disponibles en Europa en más de 4 veces y en todo el mundo en casi 2 veces. La realización de este proyecto permitirá comprender la genética de la enfermedad de Alzheimer (AD) y mejorar así nuestro conocimiento de los procesos fisiopatológicos subyacentes en la enfermedad, ya que los factores genéticos parecen representar hasta el 80% del riesgo atribuible en EA. Paralelamente, el EADB recogerá muestras de ADN de la mayor cohorte longitudinal europea de casos de deterioro cognitivo leve, con el objetivo de identificar marcadores genéticos que modulen la tasa de progresión de la enfermedad y el declive cognitivo. Desde una perspectiva traslacional, la identificación de factores genéticos en las vías que modulan el riesgo de AD y aumentan la tasa de progresión de la enfermedad/deterioro cognitivo será fundamental para el desarrollo y la prueba de enfoques terapéuticos.

En relación con el estudio de biomarcadores, y también el contexto colaborativo con la empresa Bio-





cross SL, así como con diversos hospitales españoles, se continúa con los estudios metabólicos en plasma de personas con la enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve o sin disfunción cognitiva, así como 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.

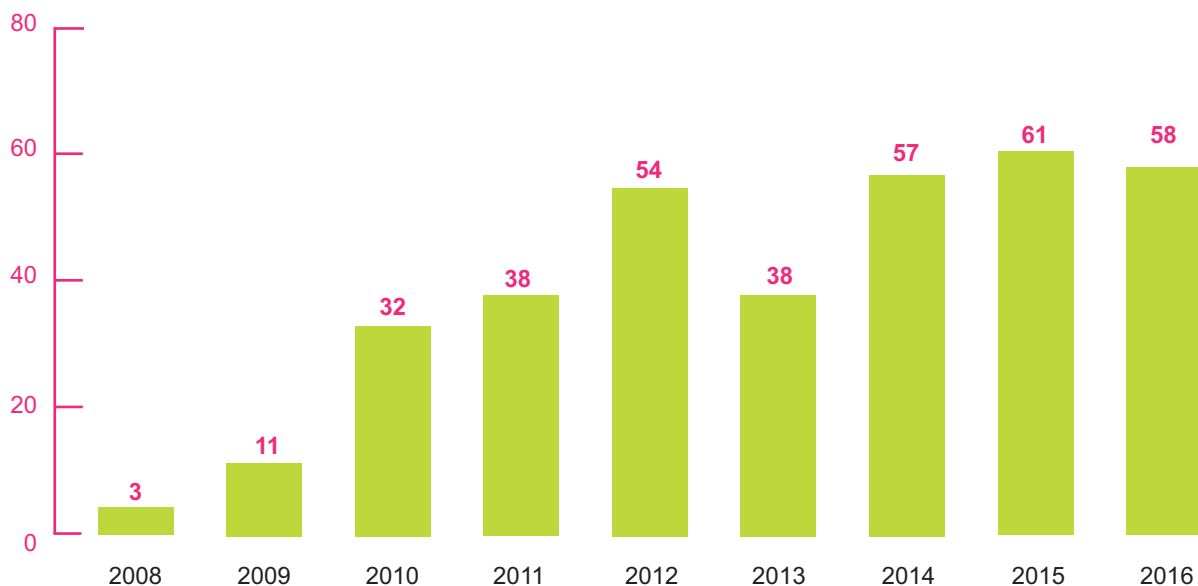
### Contribución al BT-CIEN

El departamento de Laboratorio 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 Laboratorio de la UIPA se encarga de la obtención, procesamiento y almacenamiento 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 de investigación sobre enfermedades neurodegenerativas.

Actualmente, el departamento contribuye al BT-CIEN con diversas muestras biológicas entre las que se encuentran 352 muestras de líquido cefalorraquídeo procedentes de donantes de cerebro y 294 muestras de piel.

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



### 3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA

#### Equipo de trabajo

En 2016, el equipo de trabajo del Laboratorio ha estado compuesto por los siguientes profesionales:

- Miguel Calero Lara (Dr. CC. Químicas), responsable del departamento
- Ana Belén Pastor López (Técnica de Laboratorio)

#### 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)



Equipo de Laboratorio





## 3.3. Colaboración con otras entidades

### 3.3.1. Firma convenio con NeuronBio

La Fundación CIEN y Neuron Bio, alcanzaron un acuerdo en abril de 2016 para el desarrollo de proyectos conjuntos en el campo del diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer.

El acuerdo marco de colaboración, el primero que firma la Fundación CIEN con una empresa privada, tiene como objetivo unir la experiencia y conocimiento de los especialistas que forman parte de la UIPA, gestionada por la Fundación CIEN, con los científicos y desarrollos recientemente alcanzados por la biotecnológica Neuron Bio en el campo del diagnóstico de esta enfermedad, más concretamente con el AlzTest®.

El Director General de Neuron Bio, Javier S. Burgos, declaró que "la Fundación CIEN es una institución pionera a nivel mundial en la investigación de la enfermedad de Alzheimer, por lo el acuerdo marco de colaboración con esta institución permitirá a Neuron Bio acelerar los proyectos de investigación en el campo del diagnóstico de esta demencia. El 'Proyecto Vallecas' dispone de muestras de más de un millar de individuos desde las primeras etapas de la enfermedad, por lo que se conforma como una de las colecciones más interesantes del mundo para el diseño y evaluación de herramientas diagnósticas y predictivas para la enfermedad de Alzheimer".

El acuerdo prevé, además, la puesta en marcha de programas de formación recíproca que permitan a los equipos de ambas entidades profundizar, tanto en los mecanismos de la enfermedad, como en la evolución de la misma tras su diagnóstico.

### 3.3.2. Firma de convenio con Fundación i+12

La Fundación CIEN y la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario 12 de Octubre (Fundación i+12) acordaron, en junio de

2016, poner en marcha un programa conjunto de excelencia asistencial y de investigación clínica a realizar en sus centros. Ambas fundaciones muestran un interés común de cooperación para consolidar una unidad de excelencia y configurar en ella un programa de investigación multidisciplinar aunar los recursos, la experiencia y los esfuerzos asistenciales, clínicos, tecnológicos, logísticos y humanos de las instituciones firmantes. El fin último es acortar la distancia entre la investigación básica y la atención clínica que reciben los pacientes y afrontar de forma eficaz el reto sanitario y social que representan la enfermedad de Alzheimer y otras demencias.

El convenio tiene como objetivo principal coordinar los esfuerzos de ambas instituciones para poner en marcha:

- a) un Programa de asistencia Clínica de excelencia en enfermedad de Alzheimer y otras demencias (PACAD) para el desarrollo y aplicación de nuevos y mejores métodos diagnósticos, el ensayo de nuevos tratamientos, la creación de dispositivos y recursos de apoyo a la clínica y la investigación, la implementación de planes de prevención y la coordinación con otros agentes nacionales e internacionales.
- b) un Programa de Investigación Clínica en enfermedad de Alzheimer y otras demencias (en adelante PICAD) que potencie las líneas de investigación actuales y futuras de las instituciones firmantes, facilite su coordinación con otras agencias nacionales e internacionales y tenga un impacto relevante sobre su producción científica en esta área

Ambos programas se potenciarán mutuamente aprovechando la acumulación de la masa crítica de las instituciones firmantes y canalizando las sinergias múltiples que se producirán. Con estos programas se pretenden alcanzar una serie de objetivos específicos:



## 3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA

- **Mejorar la calidad asistencial a los pacientes** atendidos en el área sur de Madrid mediante el incremento de recursos diagnósticos y terapéuticos, la gestión más eficiente de la demanda asistencial, la coordinación de numerosos especialistas, la colaboración interdisciplinar, la implementación de nuevas tecnologías, el acceso a nuevas terapias farmacológicas y no farmacológicas en fases tempranas, el desarrollo de estrategias preventivas y la acumulación de información clínica, muestras biológicas, neuroimagen y tejido cerebral.
- **Integrar los recursos de las unidades de investigación clínica** de las instituciones firmantes dedicadas a la enfermedad de Alzheimer y otras demencias para:
  1. Mejorar su nivel competitivo en el contexto nacional e internacional.
  2. Promover proyectos de investigación, públicos y privados, nacionales e internacionales.
  3. Generar series amplias de pacientes y cohortes especiales de pacientes y controles que faciliten la realización de estudios de impacto.
  4. Compartir infraestructuras, conocimientos, recursos de personal y tecnologías que faciliten la consecución de financiación competitiva para la investigación en este campo y la ejecución de proyectos de impacto relevante.
- **Implementar programas interdisciplinares** para la asistencia integral de alta calidad de la enfermedad de Alzheimer y la demencia en general (prevención, diagnóstico precoz, tratamiento farmacológico y no farmacológico, seguimiento de cohortes), y la oferta de nuevas terapias experimentales o avanzadas mediante ensayos clínicos promovidos por agentes externos o por las propias Instituciones.
- **Consolidar líneas de colaboración** ya establecidas e **impulsar la actividad científica** de las Instituciones en el marco de un modelo traslacional en el que prime la interacción de la investigación básica y clínica.
- **Promover proyectos competitivos de investigación, públicos o privados, nacionales o de la Unión Europea:** La posibilidad de gestionar series amplias de pacientes así como de disponer de más infraestructuras, personal y conocimientos, deben darle a los grupos e investigadores enmarcados en el presente acuerdo, una mayor capacidad competitiva para conseguir recursos que financien la investigación.

### 3.3.3. Firma de convenio con el Hospital de Torrejón

La Fundación CIEN suscribió, en diciembre de 2016, un convenio de colaboración con el Hospital Universitario de Torrejón, centro integrado en la red pública de hospitales de la Comunidad de Madrid. Este convenio permitirá a ambas instituciones avanzar en la investigación de las patologías neurodegenerativas, conocer cómo afectan al tejido cerebral y desarrollar nuevas líneas de investigación que permitan mejorar el diagnóstico temprano y el tratamiento precoz de estas enfermedades.

La fundación trabaja de forma conjunta con el hospital en el estudio del deterioro cognitivo leve, a través de biomarcadores en sangre y líquido cefalorraquídeo, para la creación de un repositorio de muestras.

Por otro lado, el hospital trabaja en la promoción de la donación de tejido cerebral tanto en personas libres de enfermedad neurológica como en personas con patologías neurodegenerativas que, tras su muerte, deciden donar su cerebro a través del convenio establecido con el BT-CIEN (Banco de Tejidos de la Fundación CIEN). Esto permite contar con técnicas de investigación para buscar tratamientos eficaces para el alzhéimer y otras demencias, como la enfermedad de Parkinson, la Esclerosis Lateral Amiotrófica y otras enfermedades neurodegenerativas.





# Proyecto Vallecäs

La continuidad del 'Proyecto Vallecäs' ha hecho posible en 2016 la publicación de trabajos de investigación que han recibido el reconocimiento de la comunidad científica. Siguiendo con su objetivo de detección precoz del mal de Alzheimer, durante el pasado año se han simultaneado las evaluaciones de la tercera, cuarta y quinta visitas, según corresponda, de los 1.213 voluntarios del "Proyecto Vallecäs". Mediante el seguimiento evolutivo de los voluntarios en la Unidad de Investigación del Centro Alzheimer de la Fundación Reina Sofía se busca dar un enfoque global al problema social que supone actualmente el alzhéimer.







### 4.1. Introducción

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 población mayor 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 un tercio de la población tendrá más de 65 años, por lo que 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.

El principal objetivo del estudio poblacional 'Proyecto Vallecas', de detección precoz de la 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 estudio piloto se modificó el protocolo en base a 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 durante cinco años con objeto de valorar el perfil evolutivo de todos los participantes, identificando específicamente a aquellos que desarrollen deterioro cognitivo y/o demencia. Al finalizar el año 2016 nos encontramos al final de la cuarta visita para el conjunto de la cohorte, hacia la mitad de la quinta visita y recién iniciada la sexta visita (ver figura en la sección 1.6 de este informe).

#### 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.



## 4. PROYECTO VALLECAS

- Tener disponibilidad y posibilidad de desplazarse al Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía para las visitas.
- Contar con 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 globales 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%)
<b>Edad</b>	
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%)
<b>Sexo</b>	
Mujeres	780 (64,30%)
Hombres	433 (35,70%)
<b>Escolaridad</b>	
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, hobbies 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).

### 4.3.3. Evaluación clínica

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

- Factores de riesgo vascular: tensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo, cardiopatías, accidentes cerebrovasculares.
- Antecedentes neurológicos: retraso mental, traumatismos craneales, etc.
- Consumo y/o 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 Obstructiva 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.

### 4.3.4. Exploración general

Todos los voluntarios son sometidos en cada visita a una exploración general y neurológica estandarizada que incluye: 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 es el procedimiento que permite explorar de manera holística las esferas cognitivas (gnosias, atención, memoria, lenguaje, praxias y funciones ejecutivas), afectiva y conductual de un individuo, así como su nivel de autonomía en la vida cotidiana. Para ello, el neuropsicólogo puede emplear distintos instrumentos de evaluación entre los que se incluyen la entrevista clínica, la observación conductual, 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' ha sido 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 visuconstrucción.



## 4. PROYECTO VALLECAS

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 XXX 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	1º	2º	3º	4º	5º
<b>Rendimiento cognitivo</b>						
Test de Lectura para evaluar la inteligencia premórbida		✓				
Mini Mental State Examination (MMSE)		✓	✓	✓	✓	✓
Test del 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 de Posturas bilateral (TBR)			✓	✓	✓	✓
Cambio de Reglas (BADs)			✓	✓	✓	✓
Test de los Cinco Puntos			✓	✓	✓	✓
Test de Denominación de Boston (BNT-15)			✓	✓	✓	✓
<b>Quejas cognitivas</b>						
Entrevista para la valoración de quejas cognitivas		✓	✓	✓	✓	✓
Memory Failures in Everyday (MFE)			✓	✓	✓	✓
<b>Depresión y ansiedad</b>						
Geriatric Depression Scale (GDS-15)		✓	✓	✓	✓	✓
State-Trait Anxiety Inventory (STAI)		✓	✓	✓	✓	✓
<b>Escalas funcionales</b>						
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 el gran interés de la comunidad científica en el desarrollo de nuevos biomarcadores de la EA y su utilidad en la evaluación del riesgo y el diagnóstico precoz de la enfermedad. De esta manera, en el 'Proyecto Vallecas' se recogen muestras de sangre para el estudio de una serie 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 las fracciones que indica el protocolo y 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, CR1, BIN1, CLU, PICALM, ABCA7, SORL1, PRNP, GRM8, BACE1. Estos genes son estudiados utilizando ADN obtenido a partir de la extracción de muestras de la primera visita.

Por otro lado, una selección de muestras de plasma se está utilizando para realizar la determinación de marcadores de daño vascular, citoquinas y quimioquinas humanas implicadas en el metabolismo lipídico y proinflamatorias: MMP-9, Serpina E1/PAI-1, E-Selectina, ICAM-1, VCAM-1, IL-1 beta, IL-6, CXCL8/IL-8, CCL2/MCP-1, TNF-alfa, Adiponectina/Acrp30, CRP, P-Selectina y MMP-3.

Asimismo, se ha iniciado la recogida de muestras para el análisis de microRNA en colaboración con el grupo del Dr. Tobias Engel (Royal College of Surgeons, Dublín, Irlanda). Este conjunto de marcadores representan la base de trabajo para la solicitud de

un 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.

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 recogidas desde el inicio y procesadas hasta la fecha, se resumen en la siguiente tabla:

Primera visita	1.169
Segunda visita	767
Tercera visita	755
Cuarta visita	648
Quinta visita	384
<b>Total</b>	<b>3.723</b>

#### 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



## 4. PROYECTO VALLECAS





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).

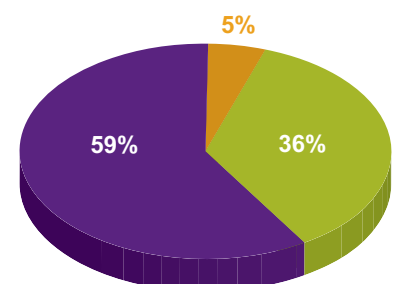
- **Estudio de perfusión cerebral**

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

## ACTIVIDADES DEL PROYECTO VALLECAS DURANTE 2016

Número de evaluaciones de tercera visita	33
Número de evaluaciones de cuarta visita	238
Número de evaluaciones de quinta visita	382

- Tercera visita
- Cuarta visita
- Quinta visita





## 4. PROYECTO VALLECAS

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 un nuevo miembro del equipo, la Dra. Linda Zhang. La Dra. Zhang, experta en análisis de resonancias estructurales, ha examinado la materia blanca en la primera visita de los sujetos del 'Proyecto Vallecas'.

### 4.3.8. Estado actual

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 2016 se han simultaneado la tercera, cuarta y quinta visitas de seguimiento de los voluntarios del proyecto.

## EVALUACIONES CLÍNICAS DEL PROYECTO VALLECAS OCTUBRE 2011 - DICIEMBRE 2016

<b>Primera visita</b>	1.175
<b>Excluidos en primera visita</b>	47
<b>Segunda visita</b>	967
<b>Tercera visita</b>	870
<b>Cuarta visita</b>	720
<b>Quinta visita</b>	388
<b>Bajas</b>	465
No cumple criterios de inclusión	27
Fallecimiento	17
Diagnóstico de enfermedad neurológica	33
Voluntarias	387





# Actividades de coop*e*ración internacional

Consciente de la importancia de la cooperación internacional, la Fundación CIEN ha continuado en 2016 vinculada con organismos europeos. La unión Fundación CIEN-CIBERNED participa en proyectos del Programa Conjunto de la UE para la Investigación en Enfermedades Neurodegenerativas y de la Red de Centros de Excelencia en Neurodegeneración. Además, se mantiene el convenio de colaboración con la Fundación Champalimaud y forma parte de un proyecto con la Alzheimer's Association. La Fundación CIEN ha organizado un año más, en colaboración con la Fundación Reina Sofía y CIBERNED, el Congreso Internacional de Investigación e Innovación en Enfermedades Neurodegenerativas.





## 5. ACTIVIDADES DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL

### 5.1. Introducción

La población mundial está envejeciendo a un ritmo sin precedentes. Las mejoras en la atención de la salud del último siglo han contribuido a que las personas tengan vidas más largas y saludables. Sin embargo, esto ha tenido como resultado un aumento en el número de personas con enfermedades asociadas a la edad, incluyendo los trastornos neurodegenerativos. Las enfermedades neurodegenerativas son causantes de estados atenuantes, en gran medida sin tratamiento y que están estrechamente vinculados con la edad. Entre estos trastornos, las demencias son responsables de la mayor carga de enfermedad, siendo la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos relacionados, la causa de afectación de aproximadamente 7 millones de personas en Europa. Esta cifra está previsto que se duplique cada 20 años, a medida que se produzca el envejecimiento de la población.

En la actualidad, la atención y tratamiento de pacientes con algún tipo de demencia en Europa supone un coste del orden de 130.000 millones de euros al año, según estimaciones del Programa Conjunto de la Unión Europea para la Investigación en Enfermedades Neurodegenerativas (JPND, por sus siglas en inglés). Esto viene a poner de manifiesto que las enfermedades neurodegenerativas relacionadas con la edad constituyen uno de los principales desafíos médicos y sociales a los que se enfrenta nuestra sociedad.

Aunque afecta principalmente a personas mayores, la demencia no es una parte del envejecimiento normal. La demencia es un síndrome fundamentalmente de naturaleza crónica o progresiva causado por una variedad de enfermedades cerebrales que afectan la memoria, el pensamiento, el comportamiento y la habilidad de realizar actividades de la vida diaria. La demencia es devastadora no solo para los que la padecen sino también para sus cuidadores y familiares. A nivel mundial, es una de las principales causas de discapacidad y dependen-

cia entre los mayores. En la mayoría de los países, de alguna manera existe una falta de conciencia y comprensión sobre la demencia, lo que causa estigmatización, barreras para el diagnóstico y la atención, e impacta en los cuidadores, los familiares y la sociedad, tanto desde el punto de vista físico, como desde el psicológico y el económico.

La colaboración científica internacional es cada vez más intensa, 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 una respuesta global para enfrentarnos a este gran desafío. 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 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 cerebrales 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.

El apoyo a la investigación en enfermedad de Alzheimer y enfermedades relacionadas ha sido y es una de las prioridades de trabajo de la Fundación Reina Sofía desde 2002, año en que impulsó la construcción del Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía



## 5. ACTIVIDADES DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL

(CAFRS), y desde el que ha seguido apoyando la labor de las instituciones relacionadas con esta demencia, tanto económicamente como con el inestimable impulso e interés personal de la Reina Doña Sofía. En este contexto, en los últimos años la Fundación CIEN, conjuntamente con el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), 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 ("Joint Programming on Neurodegenerative Disease Research", JPND por sus siglas en inglés) y la Red de Centros de Excelencia en Neurodegeneración (COEN), entre otras iniciativas. A continuación se detallan estas y otras actividades de internacionalización realizadas durante el año 2016 por parte de la Fundación CIEN.

### 5.2. Programa Conjunto de la UE 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. El Comité Científico Asesor del JPND cuenta con la participación significativa del Director Científico de la Fundación CIEN Jesús Ávila.. 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 multidisciplinarios, 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. Con el tema "Optimización de biomarcadores y la armonización de su uso en la clínica", se concedieron un total de cuatro proyectos para el período 2012-2015, uno de los cuales tuvo participación de la Fundación CIEN, el Proyecto DEMTEST: *Biomarker based diagnosis of rapid pro-*





*gressive dementias-optimisation of diagnostic protocols.* En la actualidad, la Fundación CIEN, participa y continuará participando activamente en el programa.

### 5.3. Red de 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, Alemania)
- Medical Research Council (MRC, Reino Unido)
- Flanders Institute of Biotechnology (VIB Flanders, Bélgica)
- Health Research Board (HRB) / Science Foundation Ireland (SFI, Irlanda)
- Ministero della Salute (MDS, Italy) Centre of Excellence for Brain Research (MESRS, Eslovaquia)
- CIBERNED-Fundación CIEN (España)
- Agence Nationale de la Recherche (ANR, Francia)

El objetivo global de la iniciativa COEN es crear una actividad de investigación colaborativa en el ámbito de la neurodegeneración más allá de las fronteras nacionales, poniendo el foco en la masa crítica y la excelencia. COEN está alineado con el JPND, aunque funciona como una entidad independiente. La superposición de los miembros del grupo de COEN con el de el 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



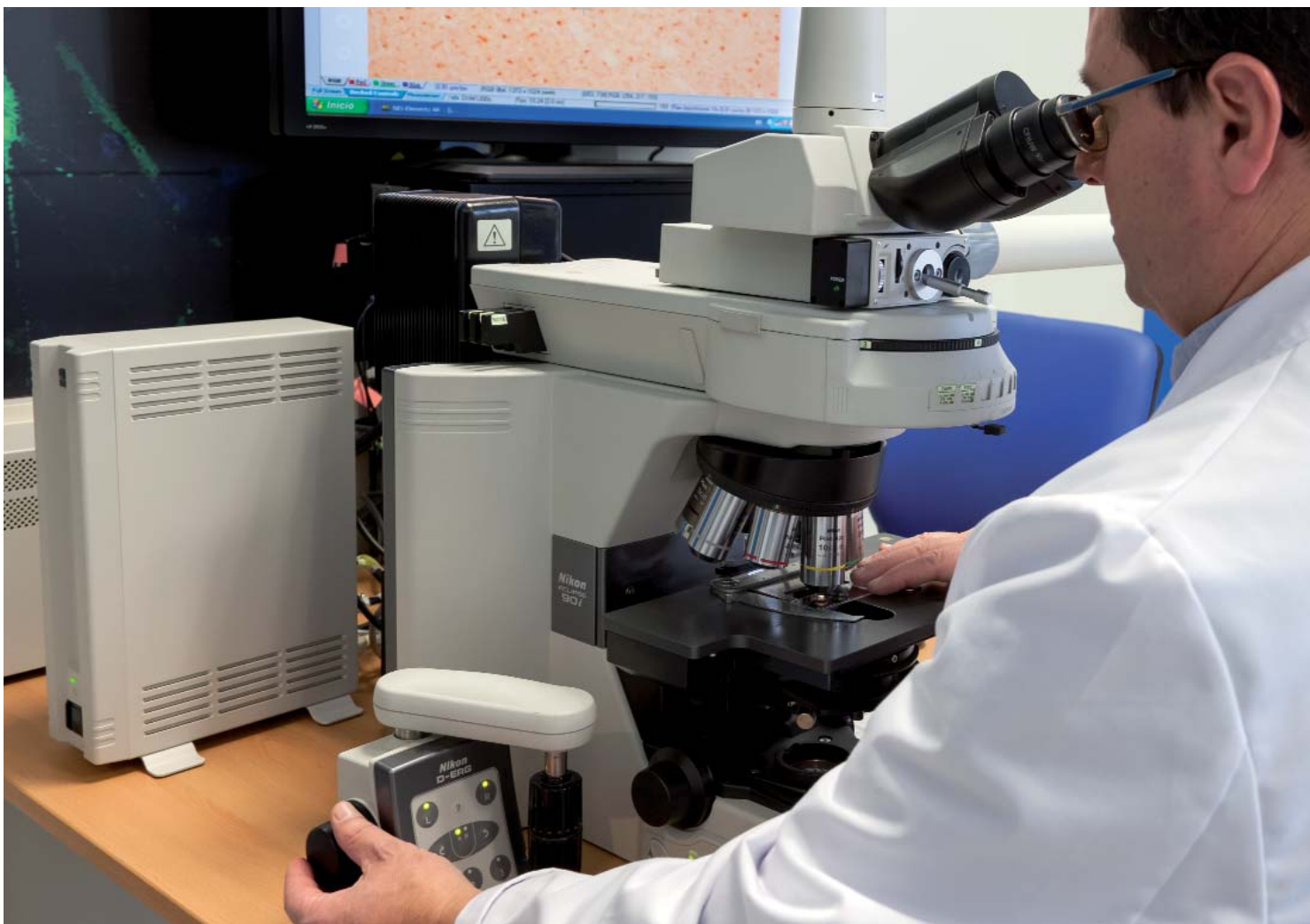


## 5. ACTIVIDADES DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL

el alcance de las necesidades, seguido de una convocatoria de propuestas para establecer equipos de colaboración entre los Investigadores Principales 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.

Las fases II y III fueron llamadas 'Pathfinder' y se celebraron en 2013 y 2015, respectivamente, con el objetivo de 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 comunidad 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.

Además de la colaboración entre Centros de Excelencia, COEN también tiene como objetivo proporcionar un mecanismo para que la industria se vincule a sus Centros de Excelencia y para desarrollar alianzas novedosas y eficaces con la industria en

investigación precompetitiva. Como primer paso para el compromiso con la industria, en noviembre de 2013 se celebró una reunión de trabajo a la que asistieron más de 40 investigadores de los centros COEN y representantes del sector biofarmacéutico y diagnóstico.

#### **5.4. Congreso Internacional de Investigación e Innovación en Enfermedades Neurodegenerativas (CIIEN)**

Entre los días 21 y 23 de septiembre de 2016, se celebró en Alicante, la cuarta edición del Congreso Internacional de Investigación e Innovación en Enfermedades Neurodegenerativas (CIIEN), promovido por la Fundación Reina Sofía en colaboración con la Fundación CIEN y CIBERNED. El objetivo principal del CIIEN es disponer de un foro de encuentro donde poner en común avances e información de interés sobre las enfermedades neurodegenerativas entre la comunidad científica.

El CIIEN, creado en 2013, ha consolidado de manera definitiva los dos mayores congresos científicos sobre estas enfermedades que se organizaban en España: el Simposio Internacional Avances en la Enfermedad de Alzheimer, promovido anualmente por la Fundación Reina Sofía y la Fundación CIEN, y el Foro Científico del CIBERNED, que cada año reunía a los grupos de investigación que abarcaba el CIBER de Enfermedades Neurodegenerativas.

La unificación de ambos congresos supuso un primer paso en la creación de una nueva estructura operativa en las dos principales instituciones dedicadas a la investigación de las enfermedades neurológicas y neurodegenerativas en España: la Fundación CIEN y el CIBERNED, ambas dependientes del Ministerio de Economía, Industria y Competitividad a través del Instituto de Salud Carlos III. Esta estructura supone una mayor efectividad y



## 5. ACTIVIDADES DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL

eficiencia en la investigación, favoreciendo una óptima interacción entre los diferentes grupos de investigación.

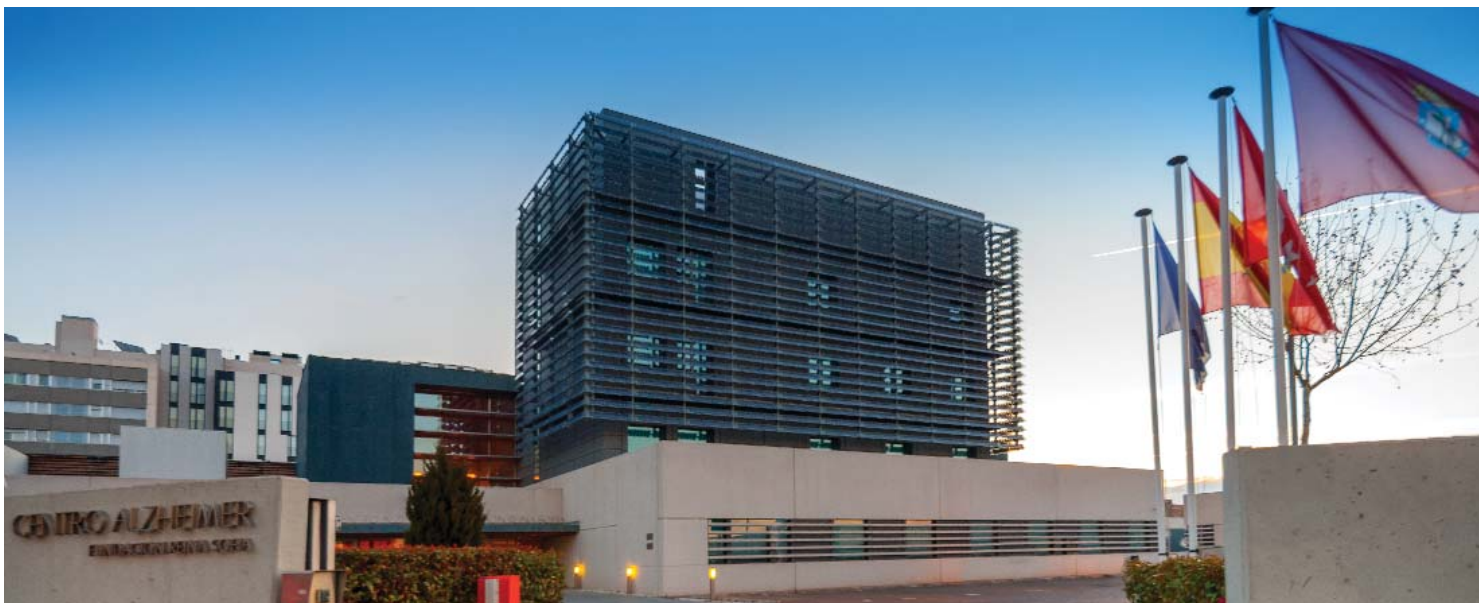
Esta cuarta edición del CIIEN se desarrolló en la sede de la Oficina de Propiedad Intelectual de la Unión Europea (EUIPO, por sus siglas en inglés) en Alicante, lo que acentuó el carácter internacional del evento, presidido otro año más por Su Majestad la Reina Doña Sofía. El programa científico constó de una sesión de apertura, dos sesiones plenarias y cinco sesiones científicas. Entre los ponentes que participaron en el congreso destacan algunos investigadores internacionales que son referencia mundial en su ámbito de la investigación como: Bengt Winblad (Instituto Karolinska, Estocolmo, Suecia), que disertó sobre los tratamientos y estrategias presentes y futuras para la enfermedad de Alzheimer; Anthony Schapira (UCL Londres, Gran Bretaña), que incidió en los últimos avances en el tratamiento del Parkinson, Eckhard Mandelkow (DZNE, Bonn, Alemania), quien profundizó en el papel de la proteína Tau en el desarrollo del Alzheimer y otras enferme-

dades neurodegenerativas; o Luc Buèe (Universidad de Lille, Francia) con su ponencia sobre los modelos experimentales de la proteína Tau y las estrategias terapéuticas.

### 5.5. Otras actividades de cooperación internacional

#### 5.5.1. Colaboración con la Fundación Champalimaud

La Fundación CIEN continúa participando activamente con la Fundación Champalimaud en consecuencia al convenio de colaboración firmado en diciembre de 2015. Este convenio, tiene por objeto establecer el marco de colaboración entre la Fundación Champalimaud, la Fundación Reina Sofía y la Fundación CIEN, para la organización de la Cumbre Internacional sobre Investigación en Enfermedades Neurodegenerativas, que se celebrará los días 21, 22 y 23 de septiembre de 2017 en Lisboa, bajo la presidencia de S.M. la Reina Doña Sofía. A raíz de este acuerdo, todas las partes implicadas





han desarrollado, a lo largo de 2016, una serie de reuniones de contenido organizativo, tanto en Lisboa, como en Madrid, centradas en planificar de forma conjunta la Cumbre Internacional con la intención de impulsar el conocimiento de ambos países en un campo aún tan desconocido como el de la neurociencia.

### 5.5.2. Alzheimer's Association

La Alzheimer's Association es una entidad sin ánimo de lucro que se centra en el cuidado y apoyo a pacientes con la enfermedad de Alzheimer, y que asimismo financia a través de convocatorias competitivas proyectos de investigación sobre esta enfermedad. Durante el año 2016, investigadores de la Fundación CIEN han recibido financiación por parte de la Alzheimer's Association a través del proyecto de investigación concedido al responsable del departamento de Neuroimagen, Bryan Strange con título "The healthy elderly brain: MRI predictors for developing MCI" ("El cerebro de los ancianos sanos: predictores de RM para desarrollar DCL").

El problema que se aborda en este proyecto es la falta actual de técnicas para predecir si una persona anciana sana desarrollará o no la enfermedad de Alzheimer (EA). Esto es importante, dado que el tratamiento para este trastorno neurodegenerativo progresivo tiene más probabilidades de tener éxito si se administra tan pronto como sea posible en el desarrollo de la enfermedad. El proyecto financiado investiga los datos de una gran muestra: los 1.213 voluntarios que forman parte del 'Proyecto Vallecas' (hombres y mujeres de entre 70 y 85 años), seguidos en un estudio longitudinal de cinco años. En cada visita anual, los voluntarios se someten a una detallada evaluación neuropsicológica y clínica, análisis de sangre y a un completo protocolo de resonancia magnética (RM) cerebral. Durante el seguimiento, algunos voluntarios pasan de un estado cognitivamente sano a un estado de deterioro cog-

nitivo leve (DCL). El objetivo del proyecto es identificar de manera retrospectiva biomarcadores en individuos sanos que predigan el desarrollo posterior de DCL. En contraste con el extenso esfuerzo de investigación para determinar los parámetros de RM como predicción de la conversión de DCL en EA, se sabe mucho menos sobre biomarcadores cerebrales específicos que predicen el paso anterior: pasar de sano a DCL. La novedad de esta propuesta, y el avance significativo, es identificar los cambios en el cerebro presentes en grupos de ancianos sanos que son indistinguibles clínicamente, y que difieren sólo posteriormente en el desarrollo de DCL.

Se han realizado estudios de RM estructural (T1, T2 ponderado), difusión ponderada (DWI), funcional (resonancia magnética del estado de reposo) y exploraciones de perfusión (ASL) en aproximadamente 1.000 voluntarios. La primera meta de esta propuesta, es examinar la RM en individuos sanos de edad avanzada que permitan predecir el desarrollo posterior de DCL. Un primer análisis de la densidad de materia gris del cerebro entero (GMD) en estos "convertidores" en relación con un grupo control emparejado seleccionado entre la cohorte completa, en la primera visita (cuando ambos grupos están sanos), ya ha mostrado fascinantes diferencias específicas en la corteza entorrinal. El mismo tipo de análisis se extenderá ahora a las medidas de la integridad de la materia blanca, perfusión y redes funcionales de reposo para proporcionar una imagen completa de las anomalías cerebrales presentes antes de que se desarrolle DCL.

Mientras que los primeros análisis muestran diferencias entre grupos en los datos de RM, esta propuesta tiene como objetivo desarrollar un método que, para un individuo anciano sano dado, proporcione valor predictivo con respecto a si esa persona desarrollará posteriormente DCL. Para ello, incluiremos datos demográficos, neuropsicológicos, bioquímicos y genéticos en nuestros análisis, además de



## 5. ACTIVIDADES DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL

datos de RM de todas las secuencias descritas anteriormente. Seguiremos un enfoque de "aprendizaje automático" ("machine learning") para generar un algoritmo estadístico que permita determinar la probabilidad de un individuo sano de convertir a DCL en un período de tiempo dado. Además, se espera que algunos voluntarios pasen de DCL a EA, proporcionando así una medida de si estos biomarcadores se podrían extender a predecir la EA desarrollada a partir de un estado sano.

Determinar los biomarcadores de imágenes cerebrales que en personas sanas predicen el desarrollo de DCL tendrá un impacto significativo en el campo de la demencia. Los datos adquiridos de forma relativamente rutinaria pueden dar a un individuo un índice de riesgo para el futuro desarrollo de DCL que le proporcionará motivación inmediata para

controlar factores de riesgo modificables para la demencia (por ejemplo, dejar de fumar, reducir la ingesta de alcohol, reducir el colesterol, etc.).

Además, en la esperanzadora situación de que los nuevos tratamientos para la demencia estarán disponibles pronto, lo más probable es que aumente la eficacia terapéutica si este tratamiento se inicia tan pronto como sea posible en el proceso neurodegenerativo.

Por lo tanto, si logramos identificar a las personas en riesgo de demencia mientras están en el estado asintomático preclínico, el tratamiento podría iniciarse en esta etapa. El mismo enfoque que desarrollamos para clasificar biomarcadores para la EA en nuestro estudio longitudinal podría aplicarse a estudios similares que investigan otras demencias.





# Productividad científica

Durante el 2016 la productividad científica de la Fundación CIEN mantiene un crecimiento constante en materia de calidad e internacionalización. La publicación de trabajos científicos en revistas de alto prestigio se ve reconocida en un aumento del 44% del factor medio de impacto de los artículos originales de primer y segundo cuartil con respecto al año anterior. Así como aumenta el porcentaje de publicaciones en colaboración con instituciones extranjeras y nacionales.







## 6. PRODUCTIVIDAD CIENTÍFICA

### 6.1. Análisis de la productividad científica

Durante los últimos años, se está afianzando un crecimiento constante e importante, no tanto en cantidad como en calidad e internacionalización de la productividad científica de la Fundación CIEN. Esto se debe en gran medida al fuerte compromiso que mantiene la fundación 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.

Durante el año 2016, los investigadores de la Fundación CIEN han producido un total de 29 publicaciones, de las que 28 han sido trabajos publicados en revistas científicas de reconocido prestigio nacional e internacional (24 artículos originales, 3 revisiones y un meeting abstract) y un capítulo de libro. 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, por ejemplo, que el factor medio de impacto de los artículos originales de primer y segundo cuartil ha aumentado de 4,718 en 2015 a 6,792 en el año 2016, lo que supone un incremento significativo (el 44 %).

Además, durante este año la Fundación CIEN ha aumentado sus colaboraciones internacionales, de forma que el 53,6 % de los artículos fueron estudios

realizados en colaboración con instituciones extranjeras y el resto con instituciones españolas. Destaca también la alta proporción que existe de publicaciones colaborativas con otros CIBERs y redes en primer y segundo cuartil (el 66,7%).

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 grado de colaboración a nivel nacional e internacional.

Como hitos, destacar que en 2016 los investigadores de la Fundación CIEN han publicado 29 trabajos científicos, de los que 26 (89,7%) lo han sido en revistas incluidas en el Journal Citation Report (JCR), accesible a través del portal Web of Science (WoS, Thomson Reuters) y 24 (un 82,1%) han sido publicados en revistas clasificadas en primer y segundo cuartil. Según su tipología documental, el 85,7% de las publicaciones en revistas científicas (24) corresponden a artículos originales.

Además, teniendo en cuenta la categoría científica, el 66,7% de las publicaciones de primer y segundo cuartil se han centrado en las siguientes áreas temáticas: Neurociencias, Neurología clínica, Geriatria y Gerontología, Medicina, investigación y experimentación y Psiquiatría.

#### Indicador 2016

Número total de publicaciones.....	29
Número total de publicaciones en los índices de citación del ISI en primer y segundo cuartil.....	24
Factor de impacto acumulado de las publicaciones de primer y segundo cuartil.....	163,019
Factor medio de las publicaciones de primer y segundo cuartil.....	6,792
Número de publicaciones colaborativas de todo tipo (CIBERNED, otros grupos nacionales, grupos internacionales) en primer y segundo cuartil.....	24
Número de publicaciones colaborativas internacionales en primer y segundo cuartil.....	14
Número de publicaciones colaborativas nacionales en primer y segundo cuartil.....	10
Número de publicaciones colaborativas con otros CIBERs y redes en primer y segundo cuartil.....	16





Como actividades de difusión científica en reuniones y foros tanto nacionales como internacionales, durante el año 2016 se han registrado un total de 22 participaciones en congresos científicos, de las cuales 12 corresponden a ponencias y comunicaciones orales y 10 corresponden a comunicaciones escritas en forma de póster. Estas comunicaciones han sido presentadas en congresos científicos nacionales (15) e internacionales (7).

## 6.2. Publicaciones

A continuación se citan las referencias de las 29 publicaciones científicas de los profesionales de la Fundación CIEN según tipología empleada: 28 publicaciones en revistas (24 artículos originales, 3 revisiones y un meeting abstract) y un capítulo de libro.

### 6.2.1. Publicaciones en revistas

- Agüera-Ortiz L, Hernández-Tamames JA, Martínez-Martín P, Cruz-Orduna I, Pajares G, López-Álvarez J, Osorio RS, Sanz M, Olazarán J. Structural correlates of apathy in Alzheimer's disease: a multimodal MRI study. *International journal of geriatric psychiatry*. 2016 Jul 18. PubMed PMID: 27428560. Epub 2016/07/19. Eng.
- Ávila-Villanueva M, Rebollo Vázquez A, Ruiz Sánchez de León JM, Valentí M, Medina M, Fernández Blázquez MA. Clinical relevance of specific cognitive complaints in determining mild cognitive impairment from cognitively normal states in a study of healthy elderly controls. *Frontiers in aging neuroscience*. 2016 Sept 20; 8:233. Epub 2016/09. Eng. PMID: 27757082.
- Bloem BR, Marinus J, Almeida Q, Dibble L, Nieuwboer A, Post B, Ruzicka E, Goetz C, Stebbins G, Martinez-Martin P, Schrag A, Movement Disorders Soc R. Measurement instruments to assess posture, gait, and balance in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord*. 2016 Sep;31(9):1342-55. PubMed PMID: WOS:000383773600055. English.
- Calero Villar-Vázquez R, Padilla G, Fernández-Aceñero MJ, Suárez A, Fuente E, Pastor C, Calero M, Barderas R, Casal JI. Development of a novel multiplex beads-based assay for autoantibody detection for colorectal cancer diagnosis. *Proteomics. Practical proteomics*. 2016 Apr Volume: 16 Issue: 8 Pages: 1280-90. Pubmed ID: 26915739.
- Contador I, Del Ser T, Llamas S, Villarejo A, Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F. Impact of literacy and years of education on the diagnosis of dementia: A population-based study. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2016 Aug 2:1-8. PubMed PMID: 27484199. Epub 2016/08/04. Eng.
- Cubo E, Ramos-Arroyo MA, Martínez-Horta S, Martínez-Descalls A, Calvo S, Gil-Polo C; European HD Network. Clinical manifestations of intermediate allele carriers in Huntington disease. *Neurology*. 2016 Aug 9;87(6):571-8. PMID: 27402890. Epub 2016 Jul 8.
- de Pedro-Cuesta J, Martínez-Martín P, Rábano A, Alcalde-Cabero E, José García López F, Almazán-Isla J, Ruiz-Tovar M, Medrano MJ, Avellanal F, Calero O, Calero M. Drivers: A Biologically Contextualized, Cross-Inferential View of the Epidemiology of Neurodegenerative Disorders. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2016;51(4):1003-22. PubMed PMID: 26923014. Pubmed Central PMCID: PMC4927850. Epub 2016/03/01. eng.
- de Pedro-Cuesta J, Martínez-Martín P, Rábano A, Ruiz-Tovar M, Alcalde-Cabero E, Calero M. Etiologic Framework for the Study of Neurodegenerative Disorders as Well as Vascular and Metabolic Comorbidities on the Grounds of Shared Epidemiologic and Biologic Features. *Frontiers in aging neuroscience*. 2016;8:138. PubMed PMID: 27378910. Pubmed Central PMCID: PMC4904010. Epub 2016/07/06. eng.
- Diack AB, Boyle A, Ritchie DL, Rabano A, de Pedro-Cuesta J, Brandel JP, Haik S, Piccardo P, Manson JC, Will RG. Variant CJD: Lessons in public health. *Prion*. 2016;10:S82-S3. PubMed PMID: WOS:000374656300118. English.



## 6. PRODUCTIVIDAD CIENTÍFICA

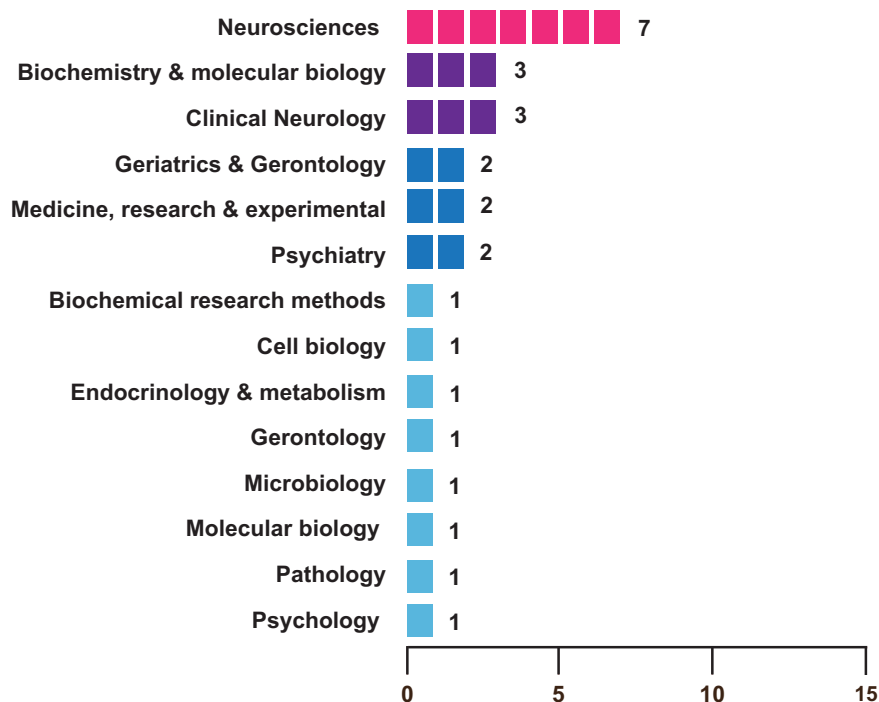
- Pisa D, Alonso R, Rábano A, Horst MN, Carrasco L. Fungal Enolase,  $\beta$ -Tubulin, and Chitin Are Detected in Brain Tissue from Alzheimer's Disease Patients. *Frontiers in microbiology*. 2016 Nov 7 Volume: 7 Issue: Pages: 1772. Pubmed ID: 27872620.
- Fernández-Blázquez MA, Ávila-Villanueva M, Maestu F, Medina M. Specific Features of Subjective Cognitive Decline Predict Faster Conversion to Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2016 Mar 8;52(1):271-81. PubMed PMID: 27060949. Epub 2016/04/12. eng.
- Fernández-Nogales M, Santos-Galindo M, Merchan-Rubira J, Hoozemans JJ, Rábano A, Ferrer I, Ávila J, Hernández F, Lucas JJ. Tau-positive nuclear indentations in P301S tauopathy mice. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*. 2016 Jun 24. PubMed PMID: 27338164. Epub 2016/06/25. Eng.
- García-Ayllon MS, Botella-Lopez A, Cuchillo-Ibanez I, Rábano A, Andreasen N, Blennow K, Avila J, Sáez-Valero J. HNK-1 Carrier Glycoproteins Are Decreased in the Alzheimer's Disease Brain. *Molecular neurobiology*. 2016 Jan 6. PubMed PMID: 26738850. Epub 2016/01/08. Eng.
- Lastres-Becker I, Garcia-Yague AJ, Scannevin RH, Casarejos MJ, Kugler S, Rabano A, Cuadrado A. Repurposing the NRF2 Activator Dimethyl Fumarate as Therapy Against Synucleinopathy in Parkinson's Disease. *Antioxidants & redox signaling*. 2016 Jul 10;25(2):61-77. PubMed PMID: 27009601. Pubmed Central PMCID: PMC4943471. Epub 2016/03/25. eng.
- Lillenes MS, Rábano A, Stoen M, Riaz T, Misaghian D, Mollersen L, Esbensen Y, Gunther CC, Selnes P, Stenset VT, Fladby T, Tonjum T. Altered DNA base excision repair profile in brain tissue and blood in Alzheimer's disease. *Molecular brain*. 2016;9(1):61. PubMed PMID: 27234294. Pubmed Central PMCID: PMC4884418. Epub 2016/05/29. eng.
- Marín-Muñoz J, Noguera-Perea MF, Gómez-Tortosa E, López-Motos D, Antequera-Torres M, Martínez-Herrada B, Manzanares-Sánchez S, Vivancos-Moreau L, Legaz-García A, Rábano-Gutiérrez Del Arroyo A, Antunez-Almagro C. Novel Mutation (Gly212Val) in the PS2 Gene Associated with Early-Onset Familial Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2016 Apr 25;53(1):73-8. PubMed PMID: 27128372. Epub 2016/04/30. eng.
- Medina M, Hernández F, Ávila J. New Features about Tau Function and Dysfunction. *Biomolecules*. 2016;6(2). PubMed PMID: 27104579. Pubmed Central PMCID: PMC4919916. Epub 2016/04/23. eng.
- Mendez-Bertolo C, Moratti S, Toledano R, Lopez-Sosa F, Martinez-Álvarez R, Mah YH, Vuilleumier P, Gil-Nagel A, Strange BA. A fast pathway for fear in human amygdala. *Nature neuroscience*. 2016 Aug;19(8):1041-9. PubMed PMID: 27294508. Epub 2016/06/14. eng.
- Pajares M, Jiménez-Moreno N, García-Yague AJ, Escoll M, de Ceballos ML, Van Leuven F, Rábano A, Yamamoto M, Rojo AI, Cuadrado A. Transcription factor NFE2L2/NRF2 is a regulator of macroautophagy genes. *Autophagy*. 2016 Oct 2;12(10):1902-16. PubMed PMID: 27427974. Epub 2016/07/19. Eng.
- Minikel EV, Vallabh SM, Lek M, Estrada K, Samocha KE, Sathirapongsasuti JF, McLean CY, Tung JY, Yu LP, Gambetti P, Blevins J, Zhang S, Cohen Y, Chen W, Yamada M, Hamaguchi T, Sanjo N, Mizusawa H, Nakamura Y, Kitamoto T, Collins SJ, Boyd A, Will RG, Knight R, Ponto C, Zerr I, Kraus TF, Eigenbrod S, Giese A, Calero M, de Pedro-Cuesta J, Haik S, Laplanche JL, Bouaziz-Amar E, Brandel JP, Capellari S, Parchi P, Pologgi A, Ladogana A, O'Donnell-Luria AH, Karczewski KJ, Marshall JL, Boehnke M, Laakso M, Mohlke KL, Kähler A, Chambert K, McCarroll S, Sullivan PF, Hultman CM, Purcell SM, Sklar P, van der Lee SJ, Rozemuller A, Jansen C, Hofman A, Kraaij R, van Rooij JG, Ikram MA, Uitterlinden AG, van Duijn CM; Exome Aggregation Consortium (ExAC)., Daly MJ, MacArthur DG. Quantifying prion disease penetrance using large population control cohorts. *Sci Transl Med*. 2016 Jan 20;8(322):322ra9. doi: 10.1126/scitranslmed.aad5169. PMID:26791950





- Naranjo JR, Zhang H, Villar D, González P, Dopazo XM, Morón-Oset J, Higuera E, Oliveros JC, Arrabal MD, Prieto A, Cercós P, González T, De la Cruz A, Casado-Vela J, Rábano A, Valenzuela C, Gutiérrez-Rodríguez M, Li JY, Mellström B. Activating transcription factor 6 depression mediates neuroprotection in Huntington disease. *J Clin Invest*. 2016 Feb;126(2):627-38. doi: 10.1172/JCI82670. Epub 2016 Jan 11. PMID: 2675648.
- Pérez-Canamas A, Benvegnu S, Rueda CB, Rábano A, Satrustegui J, Ledesma MD. Sphingomyelin-induced inhibition of the plasma membrane calcium ATPase causes neurodegeneration in type A Niemann-Pick disease. *Molecular psychiatry*. 2016 Sep 13. PubMed PMID: 27620840. Epub 2016/09/14. Eng.
- Pisa D, Alonso R, Rábano A, Carrasco L. Corpora Amylacea of Brain Tissue from Neurodegenerative Diseases Are Stained with Specific Antifungal Antibodies. *Front Neurosci*. 2016 Mar 8;10:86. doi: 10.3389/fnins.2016.00086. eCollection 2016. PMID: 27013948.
- Rábano A, Cuadros R, Merino-Serrais P, Rodal I, Benavides-Piccione R, Gómez E, Medina M, DeFelipe J, Ávila J. Protocols for Monitoring the Development of Tau Pathology in Alzheimer's Disease. *Methods in molecular biology (Clifton, NJ)*. 2016;1303:143-60. PubMed PMID: 26235064. Epub 2015/08/04. eng.
- Requena JR, Ruiz-Riquelme A, Sánchez-Iglesias S, Rábano A, Rosa I, Domingo-Jiménez R, GuilGuillen-Navarro E, Araujo-Vilar D. Celia's encephalopathy: A new member of the group

## Distribución de publicaciones por categoría científica en 2016



## 6. PRODUCTIVIDAD CIENTÍFICA

- of protein misfolding-mediated neurodegenerative diseases. *Prion*. 2016;10:S87-S8. PubMed PMID: WOS:000374656300125. English.
- Sánchez-Mut JV, Heyn H, Vidal E, Moran S, Sayols S, Delgado-Morales R, Schultz MD, Ansoleaga B, Garcia-Esparcia P, Pons-Espinal M, de Lagran MM, Dopazo J, Rábano A, Ávila J, Dierssen M, Lott I, Ferrer I, Ecker JR, Esteller M. Human DNA methylomes of neurodegenerative diseases show common epigenomic patterns. *Translational psychiatry*. 2016;6:e718. PubMed PMID: 26784972. Epub 2016/01/20. eng.
  - Stamelou M, Schope J, Wagenpfeil S, Del Ser T, Bang J, Lobach IY, Luong P, Respondek G, Oertel WH, Boxer A, Hoglinger GU. Power calculations and placebo effect for future clinical trials in progressive supranuclear palsy. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2016 May;31(5):742-7. PubMed PMID: 26948290. Epub 2016/03/08. eng.
  - Villar-Vázquez R, Padilla G, Fernández-Acenero MJ, Suarez A, Fuente E, Pastor C, Calero M, Barderas R, Casal JI. Development of a novel multiplex beads-based assay for autoantibody detection for colorectal cancer diagnosis. *Proteomics*. 2016 Apr;16(8):1280-90. PubMed PMID: 26915739. English.
  - Williams KL, Topp S, Yang S, Smith B, Fifita JA, Warraich ST, Zhang KY, Farrawell N, Vance C, Hu X, Chesi A, Leblond CS, Lee A, Rayner SL, Sundaramoorthy V, Dobson-Stone C, Molloy MP, van Blitterswijk M, Dickson DW, Petersen RC, Graff-Radford NR, Boeve BF, Murray ME, Pottier C, Don E, Winnick C, McCann EP, Hogan A, Daoud H, Levert A, Dion PA, Mitsui J, Ishiura H, Takahashi Y, Goto J, Kost J, Gellera C, Gkazi AS, Miller J, Stockton J, Brooks WS, Boundy K, Polak M, Muñoz-Blanco JL, Esteban-Pérez J, Rábano A, Hardiman O, Morrison KE, Ticozzi N, Silani V, de Belleruche J, Glass JD, Kwok JB, Guillemin GJ, Chung RS, Tsuji S, Brown RH, Jr., García-Redondo A, Rademakers R, Landers JE, Gitler AD, Rouleau GA, Cole NJ, Yerbury JJ, Atkin JD, Shaw CE, Nicholson GA, Blair IP. CCNF mutations in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Nature communications*. 2016;7:11253. PubMed PMID: 27080313. Pubmed Central PMCID: PMC4835537. Epub 2016/04/16. eng.
- ### 6.2.2. Libros y capítulos de libro
- SERAM, Sociedad Española de Radiología Médica. Manual para técnico superior en Imagen para el diagnóstico y medicina nuclear. Elaboración de los materiales complementarios por Felipe García Hernández. Editorial Panamericana 2016. ISBN: 9788498357660. ISBN electrónico: 97884983510206.
- ### 6.2.3. Comunicaciones a Congresos
- Alfayate E. Resonancia Magnética Funcional: Estudio del sistema olfativo. Congreso Nacional de Técnicos Superiores en Imagen Para el Diagnóstico. 19/02/2016. Comunicación oral.
  - Alfayate E. Acquisition of Magnetic Resonance Image. Course: Applying fMRI to study the human brain. 29/02/2016. Comunicación oral.
  - Alfayate Sáez, E, V. Mato Abad, R. García-Álvarez, J. Gálvez Cervantes, I Rodal González, R. Noeske, J Hernandez-Tamames. The quantification of Glutathione (GSH) Using 1H-MRS, is possible. Congreso Europeo de Radiología: ECR 2016. 02/03/2016. Comunicación escrita.
  - Alfayate E. Spanish Radiographers: The impact of Coimbra Health School. 3º Annual Meeting Coimbra Health School. 09/04/2016. Comunicación oral.
  - Fernández Blázquez MA. Diagnóstico de los principales tipos de deterioro cognitivo a través de los test neuropsicológicos. Jornada de Rehabilitación Cognitiva. 12/05/2016. Comunicación oral.
  - Alfayate E. Integrados en un equipo multidisciplinar. 'Proyecto Vallecas'. XXXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM). 21/05/2016. Comunicación oral.





- Alfayate E. Propuesta formativa y competencias profesionales. 30ª Reunión de Imagen Cardíaca Internacional. 02/06/2016. Comunicación oral.
- Ávila- Villanueva M, Rebollo A, Fernández-Blázquez MA. Datos normativos procedentes de un estudio poblacional para la detección precoz de la enfermedad de Alzheimer: 'Proyecto Vallecas'. I Congreso Iberoamericano Neuropsicología. 03/06/2016. Comunicación oral.
- Fernández Blázquez MA. Ávila Villanueva M, Rebollo Vázquez A, Del Ser T. Reserva cognitiva y rendimiento neuropsicológico: resultados de un estudio longitudinal para la detección precoz de la enfermedad de Alzheimer ('Proyecto Vallecas'). I Congreso Iberoamericano Neuropsicología. 03/06/2016. Comunicación oral.
- Zea-Sevilla MA; García-Otero M; Guerra V; Rábano A. Implicación de los factores de riesgo vascular en los síntomas psicóticos de la enfermedad de Alzheimer. LXVIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología (SEN). 15/11/2016. Comunicación oral.
- Dueñas E, Pastor AB, Gómez E, Lozano M, Strange B, Rábano A. El nivel de lactato en el LCR post mortem como indicador de la calidad del tejido cerebral conservado. VII Congreso Nacional de Biobancos, I Congreso Latinoamericano de Biobancos. 16/11/2016. Comunicación escrita.
- Fernández-Blázquez MA, Ávila Villanueva M, Rebollo Vázquez A, Moschini V, Guerra Martín V, Ruiz Sánchez de León JM, Medina M. Marcadores neuropsicológicos para el diagnóstico temprano del deterioro cognitivo leve: resultados de un estudio longitudinal. LXVIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología (SEN). 16/11/2016. Comunicación oral.
- Ávila-Villanueva M, Rebollo-Vázquez A, Fernández-Blázquez MA, Medina-Padilla M. Perfil de conversión a deterioro cognitivo leve en una muestra de 1.090 personas mayores durante 24 meses. LXVIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología (SEN). 17/11/2016. Comunicación oral.
- Guerra V; García-Otero M; Zea Sevilla MA; Rábano A. Correlación entre la intensidad de los síntomas neuropsiquiátricos y el estadije de la patología neurodegenerativa en pacientes con demencia. LXVIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología (SEN). 17/11/2016. Comunicación escrita.
- Ruiz Sánchez de León JM, Paz Domingo MV, García Fernández G, Paz Solís JF, Gandía González M, Mateos González A, Fernández Blázquez MA. Sintomatología prefrontal en pacientes con dolor crónico. LXVIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología (SEN). 17/11/2016. Comunicación escrita.
- Rebollo Vázquez A, Fernández Blázquez MA, Ávila Villanueva M, Medina, M. Bilingüismo como factor protector del deterioro cognitivo. LXVIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología (SEN). 18/11/2016. Comunicación escrita.
- Fernández Blázquez MA, Rebollo Vázquez A, Ávila Villanueva M, Giovanelli I, García Otero MC, Ruiz Sánchez de León JM, Medina M. Análisis de la estabilidad en el tiempo de las quejas cognitivas: ¿son realmente un marcador preclínico fiable de deterioro cognitivo? LXVIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología (SEN). 18/11/2016. Comunicación escrita.
- Ruiz Sánchez de León JM, Rebollo Vázquez A, Ávila Villanueva M, Fernández Blázquez MA. Contribución de las quejas cognitivas individuales al diagnóstico de deterioro cognitivo leve en personas mayores. LXVIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología (SEN). 18/11/2016. Comunicación escrita.
- Frades Payo, MB.; Guerra Martín, V.; García Otero, MC.; Rodríguez Blázquez, C. Envejecimiento saludable: análisis de actividades cotidianas y de ocio en los participantes del 'Proyecto Vallecas' de la Fundación CIEN. LXVIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología (SEN). 18/11/2016. Comunicación escrita.
- Faro Burgos, I.; Gutiérrez Redomero, E. ; Rábano Gutiérrez, A.; Valentí Soler, M. Caracterización



## 6. PRODUCTIVIDAD CIENTÍFICA

dermatoglífica de una muestra de personas con enfermedad de Alzheimer. LXVIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología (SEN). 19/11/2016. Comunicación escrita.

- Villena C, Artiga MJ, Bahamonde, Belar O, Bermudo R, Castro E, De la Puente R, Escámez T, Fraga M, Jauregui L, Novoa I, Peiró-Chova L, Piñero E, Rejón JD, Ruiz-Miró M, Vieiro P, Zazo S, Villar V y Rábano A Cuestiones ético-legales y problemas de tramitación planteados en un proyecto colaborativo de biobancos.
- Villena C, Artiga MJ, Bahamonde O, Belar O, Bermudo R, Castro E, De la Puente R, Escámez T, Fraga M, Jauregui L, Novoa I, Peiró-Chova L, Piñero E, Rejón JD, Ruiz-Miró M, Vieiro P, Zazo S, Villar V y Rábano A. Optimización de muestras de tejido para el desarrollo y la validación de biomarcadores de enfermedad: proyecto OPTIMARK. Comunicación oral.

### 6.2.4. Premios

En la séptima edición del Congreso Nacional de Biobancos y el I Congreso Latinoamericano de Biobancos celebrado entre los días 16 y 18 de noviembre en Santiago de Compostela, el trabajo titulado "Optimización de muestras de tejido para el desarrollo y la validación de biomarcadores de enfermedad: proyecto Optimark", obtuvo el premio a la mejor comunicación oral del congreso. El trabajo, coordinado por Cristina Villena (CIBERES) y Alberto Rábano (Fundación Centro Investigación Enfermedades Neurológicas, CIEN), resume la labor realizada hasta el momento durante algo más de año y medio por el grupo colaborativo multicéntrico en I+D+i en calidad de tejidos de la Plataforma Red Nacional de Biobancos.

En mayo de 2016, se entrega en la Real Academia Nacional de Medicina de Madrid, el Premio al Mejor Póster presentado en la LXVII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología (SEN) al mejor póster a Miguel Ángel Fernández Blázquez, primer autor de "Utilidad de las quejas cognitivas

como marcador de conversión rápida a deterioro cognitivo leve: resultados de un proyecto de investigación longitudinal"

En la edición de la LXVIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología (SEN) (15-18 de noviembre 2016), se reconoció el trabajo de la Fundación CIEN: durante la Sesión Plenaria, el Dr. Cristóbal Carnero Pardo expuso las comunicaciones estelares del apartado de Neurología de la Conducta y Demencias, y Neuropsicología. Fueron elegidas entre las 10 mejores del congreso, las comunicaciones del Dr. Miguel Ángel Fernández Blázquez, "Marcadores Neuropsicológicos para el diagnóstico temprano del deterioro cognitivo leve: resultados de un estudio longitudinal" y de Marina Ávila Villanueva "Perfil de conversión a deterioro cognitivo leve en una muestra de 1090 personas mayores durante 24 meses".

### 6.3. Ciclo de Seminarios de la Fundación CIEN

La Fundación CIEN organiza desde principios de 2015 estos Ciclos de Seminarios en los que, cada lunes por la tarde, ponentes tanto de la casa, como invitados de otras instituciones afines, exponen sus trabajos y, a continuación se debaten los temas tratados. Estos son los seminarios que se han desarrollado en nuestro centro de Vallecas dentro del Ciclo de Seminarios de la Fundación CIEN 2016:

- María C. García Otero, neuropsicóloga de la Fundación CIEN. 'Proyecto Alzheimer': revisión del protocolo cognitivo y de psiquiatría". 11 enero 2016.
- Emily Lindermer (Visiting PhD student from MIT): Quantitative methods for white matter analysis in aging and cognitive decline. 15 de febrero de 2016.
- José Ramón Naranjo (IP de CIBERNED; CSIC): Early neuroprotection in Huntington disease through ATF6 activation. 14 de marzo 2016.





- Jaime González Ramírez (investigador asociado, departamento de neurociencia y salud mental, The Hospital for Sick Children, University of Toronto, Canada): Exploring the network degeneration hypothesis in AD". 11 de abril de 2016.
- Juan Eugenio Iglesias (Basque Center on Cognition, Brain and Language): Probabilistic atlasing and segmentation of hippocampal structures using ex vivo MRI. 25 abril de 2016.
- María Molina (investigadora Fundación CIEN): "Música y Alzheimer". 9 mayo de 2016.
- Alberto Rábano (responsable del área de Neuropatología y director del Banco de Tejidos de la Fundación CIEN): "Enfermedad de Alzheimer e infección microbiana". 30 de mayo de 2016.
- Juan Antonio Barcia (Jefe del Servicio de Neurocirugía, Hospital Clínico San Carlos y Catedrático de Neurocirugía, Universidad Complutense de Madrid): "Estimulación cerebral profunda como tratamiento en la enfermedad de Alzheimer". 27 de junio de 2016.
- Eva Dueñas (investigadora Fundación CIEN): Efecto de la estimulación transcranial por corriente directa (ETCD) en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Estudio preliminar sobre mejora de la memoria. 11 de julio de 2016.
- Marta del Campo (VUmc Amsterdam): Research at the NL Lab: Biomarkers for neurodegenerative disorders. 17 octubre 2016.
- Marina Ávila: Quejas cognitivas, rendimiento neuropsicológico y marcadores biológicos asociados al deterioro cognitivo debido a enfermedad de Alzheimer. 24 octubre 2016.
- Linda Zhang: Effect of ethnicity on cortical grey matter volumes in cognitively normal elderly subjects. 31 de octubre 2016.
- Jesús Ávila: Los análisis en y del CAFRS. 7 de noviembre 2016.
- Presentaciones a la SEN 14 noviembre 2016:
  - o Virginia Guerra: Correlación entre síntomas neuropsiquiátricos y patología neurodegenerativa.
  - o Ana Rebollo: Bilingüismo como protección frente al deterioro cognitivo.
  - o Belén Frades: Envejecimiento saludable: análisis de actividades cotidianas y de ocio.
  - o Miguel Ángel Fernández: Estabilidad de las quejas de memoria.
  - o Isabel Faro - Meritxell Valentí: Dermatoglifos en la enfermedad de Alzheimer
  - o M<sup>a</sup> Asunción Zea: Factores de riesgo vascular en los síntomas psicóticos de la EA.
  - o Miguel Ángel Fernández: Marcadores neuropsicológicos para la detección precoz del deterioro.
  - o Alberto Rábano: Esclerosis del hipocampo asociada a demencia.
- Marta del Campo (VUmc Amsterdam).- SPPL2b: a novel protein related to Tau pathology in Alzheimer's disease? 21 de noviembre de 2016.
- Bryan Strange (Director área de Neuroimagen Fundación CIEN): Human intracranial studies on processing salient stimuli". 28 noviembre de 2016.
- Stephan Moratti. Profesor de Psicología, Departamento Psicología Básica, UCM): "Is right cortical temporo-parietal dysfunction a potential endophenotype of depression". 5 diciembre de 2016.

#### 6.4. Proyectos financiados

Durante el año 2016 los profesionales de la Fundación CIEN han participado en seis proyectos de investigación, obtenidos en diversas convocatorias competitivas nacionales e internacionales y financiadas por diferentes instituciones.

A continuación se detallan los proyectos de investigación financiados:

- **Código FCIEN-005/11**

Investigador Principal: Dr. Miguel Medina  
Título: 'Proyecto Vallecas' – Detección precoz de la enfermedad de Alzheimer  
Entidad financiadora: Fundación Reina Sofía  
Duración: 2011-2017  
Presupuesto total: 1.800.000 €  
Presupuesto 2016: 273.293,60€





## 6. PRODUCTIVIDAD CIENTÍFICA

- **Código: PT13/0010/0045**

Investigador Principal: Dr. Alberto Rábano  
Título: Plataforma de Biobancos  
Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III  
Duración: 2014-2017  
Presupuesto total: 179.934,78 €  
Presupuesto 2016: 44.478,26€

- **Código: MDSNMS**

Investigador Principal: Dr. Pablo Martínez  
Título: Validación de las escalas de ansiedad en la enfermedad de Parkinson  
Entidad financiadora: Michael J. Fox Foundation  
Duración: 2016  
Presupuesto: 67.371,37€

- **PEJ-2014-C-19788 (PLAN EMPLEO JUVENIL)**

Investigador Principal: Dr. Alberto Rábano  
Título: Ayudas para la promoción de empleo joven e implantación de la Garantía Juvenil en I+D+i en el Subprograma Estatal de Incorporación  
Entidad Financiadora: Ministerio de Economía y Competitividad/ Secretaría de Estado de Investigación, Desarrollo e Innovación  
Duración: 2015-2017  
Presupuesto total: 150.000 €  
Presupuesto 2016: 75.000 €

- **PEJ2015/BIO/AI-0615**

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: 2016-2018  
Presupuesto total: 45.000 €  
Presupuesto 2016: 22.500 €

- **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 €  
Presupuesto 2016: 22.500 €

### 6.5. Patentes

Durante 2016 se mantienen tres patentes en curso, activas en fases nacionales e internacionales, las cuales tienen en este momento un acuerdo de cotitularidad con participación de la Fundación CIEN:

- **Inventores: Pablo Martínez Martín**, Pedro Carmona Hernández, Adolfo Toledano Gasca, Miguel Calero Lara, Félix Bermejo Pareja  
Título: Análisis infrarrojo de fracciones de sangre periférica obtenida para indicar desarrollo cognitivo  
Nº Registro: ES201131370, EP128217460, PCT/ES2012/070613  
Fecha de prioridad: 08/08/2011  
Tipo: Española/Europea/Internacional  
Acuerdo de licencia con Raman Health Technologies

- **Inventores: Pablo Martínez Martín**, Pedro Carmona Hernández, Adolfo Toledano Gasca, Miguel Calero Lara, Félix Bermejo Pareja, Marina Molina Santos  
Título: Análisis Raman, infrarrojo o raman infrarrojo de estructura proteica de plasma de sangre periférica y su relación con el desarrollo cognitivo de la enfermedad de Alzheimer  
Nº Registro: EP123823304 PCT/EP/2013/067304  
Fecha de prioridad: 20/08/2012  
Tipo: Europea/Internacional  
Acuerdo de licencia con Raman Health Technologies

- **Inventores: José Ramón Naranjo Orovio, Britt Mellström, Alberto Rábano Gutiérrez del Arroyo**  
Título: Methods for the prognosis and diagnosis of neurodegenerative diseases  
Nº Registro: EP133821082 PCT/EP2014/055928  
Fecha de prioridad: 25/03/2013  
Tipo: Europea/Internacional

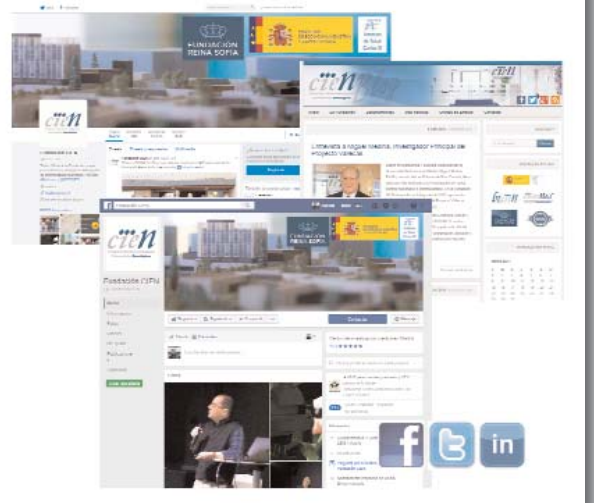




# Divulgación social

En 2016 la Fundación CIEN continúa a la cabeza de la divulgación en el ámbito de las enfermedades neurodegenerativas. La promoción de los avances científicos a través de diferentes actividades ha permitido acercar a la sociedad la información más relevante, incentivar la participación ciudadana y crear conciencia en torno a las dolencias neurodegenerativas. El reconocimiento de la comunidad científica a la labor de la Fundación CIEN es un incentivo para continuar organizando actividades como el “Árbol de la Memoria”, el “Día del Voluntario del Proyecto Vallecas” o la celebración, por vez primera, de un homenaje a los donantes de tejido cerebral. Los medios de comunicación y las redes sociales amplían además la visibilidad de las acciones de la Fundación.





## 7.1. Actividades de difusión

Uno de los objetivos fundacionales de la Fundación CIEN es trasladar a la sociedad de manera fácil y accesible los avances obtenidos en la investigación de las enfermedades neurodegenerativas.

Por este motivo, representantes de los todos los departamentos de la Fundación CIEN, trabajan en crear y mantener diferentes actividades que permiten transmitir la labor investigadora que llevan a cabo los profesionales de la misma. Esto les permite acercar el ámbito científico de un modo más amable a la sociedad a la vez que trasladan datos e información de interés sobre las distintas enfermedades neurodegenerativas en estudio.

### Reuniones y encuentros con Asociaciones de Familiares de enfermos de Alzheimer, Parkinson y Huntington

Durante 2016, la Fundación CIEN ha organizado y participado en una serie de Reuniones y encuentros con Asociaciones de Familiares de enfermos de Alzheimer, Parkinson y Huntington, desarrollando conjuntamente acciones de difusión de los avances en la labor investigadora. Es el caso del **Encuentro de Asociaciones de Alzheimer** organizado por la Fundación CIEN el pasado 20 de enero de 2016. Una reunión en la que participaron distintas asociaciones que trabajan en el campo de la investigación y el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, a la que asistieron la directora del Centro de Referencia Estatal de Alzheimer (CREA), M<sup>o</sup> Isabel González Ingelmo; la nueva presidenta de la Confederación Estatal de Asociaciones de Familiares de Alzheimer (CEAFA), Rosa María Cantabrana Alutiz; la directora de la red Neuroalianza, Josune Méndez; el consejero de la Fundación Alzheimer España, Adolfo Toledano, y representantes de otras asociaciones de familiares como la de Córdoba, Valencia, León y Soria.

Ejercieron como anfitriones Jesús Ávila de Grado, director científico de la Fundación CIEN y CIBERNED;

M<sup>o</sup> Ángeles Pérez y Miguel Medina, gerente y director científico adjunto de ambas entidades y de CIBERNED, respectivamente; y José Luis Nogueira, secretario de la Fundación Reina Sofía. Durante el encuentro, las entidades hicieron un repaso de su historia y trabajo en el campo del alzhéimer, en busca de la identificación de espacios y objetivos comunes de actuación de las diferentes instituciones.

El **Día Mundial del Párkinson**, fue la fecha elegida para llevar a cabo el **Foro Social**, organizado el pasado 11 de abril de 2016 por CIBERNED, la Fundación CIEN y la Asociación Regional de Parkinson Extremadura. La jornada, celebrada en la Sede de la citada asociación en Mérida, estaba dirigida a pacientes, familiares, médicos e investigadores y contó con la presencia del Consejero de Sanidad y Políticas Sociales, D. José María Vergeles y del ex presidente extremeño, D. Juan Carlos Rodríguez Ibarra. El Foro comenzó con la presentación del estudio epidemiológico relativo a la prevalencia de la enfermedad de Parkinson en Extremadura a cargo de los doctores José Manuel Fuentes (Universidad de Extremadura) e Ignacio Casado (efe de la sección de neurología del Hospital San Pedro de Alcántara de Cáceres). A continuación, tuvo lugar una mesa redonda moderada por M<sup>o</sup> Ángeles Pérez, gerente de la Fundación CIEN y CIBERNED, que contó con la presencia del investigador José Manuel Fuentes, del Presidente de Confederación Española de Personas con Discapacidad Física y Orgánica, Jesús Gumiel, así como de un enfermo de párkinson, un cuidador familiar, un cuidador profesional, un médico y un especialista en neurología. En último lugar, el especialista Justo García de Yébenes habló sobre los orígenes y el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Dentro de marco del IV Congreso Internacional de Investigación e Innovación de Enfermedades Neurodegenerativas que se celebró en Alicante (ver ca-





pítulo 5 de "Actividades de Cooperación Internacional" de este volumen), se organizó el **Encuentro con las asociaciones de pacientes con Alzheimer de la Comunidad Valenciana**. El evento tuvo lugar el día 20 de septiembre en el Museo de Arte Contemporáneo de Alicante-MACA y fue impulsado por la Fundación Reina Sofía, la Fundación CIEN, CIBERNED y por la Federació Valenciana d'Associacions de Persones amb Alzheimer (FEVAFA). Este encuentro reunió a algunos expertos e investigadores, como el Dr. Javier Sáez Valero, investigador principal de CIBERNED en el Instituto Neurociencias de Alicante-Universidad Miguel Hernández, el Dr. Jordi

Alom, jefe de neurología del Hospital de Elche y especialista en alzhéimer, el presidente de FEVAFA, D. Emili Marmaneu, la Dra. Esther López Psicóloga-Gerontóloga de AFA Alicante, la neuropsicóloga de AFA Elche D<sup>a</sup> Carmen Alonso y D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Isabel González Ingelmo, directora del CRE de Atención a personas con Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias en Salamanca (IMSERSO). A través de un coloquio dentro del Programa Cuéntame, con el lema "Cuenta tu investigación en los Foros Sociales y reuniones con las Asociaciones Familiares de Pacientes de Enfermedades Neurodegenerativas", se generó un espacio idóneo de reflexión y debate,



## 7. DIVULGACIÓN SOCIAL

donde se propició la difusión de resultados de investigaciones psicosociales recientes, así como la profundización sobre los aspectos éticos y económicos relacionados con la atención y la investigación psicosocial en el contexto de las demencias. El encuentro, se cerró con la emotiva actuación del Coro "Voces de la Memoria" de AFA Valencia.

Otro encuentro a destacar en 2016 fue la **Reunión de familiares de Huntington**, que tuvo lugar el 17 de diciembre en Madrid. Estas reuniones, se llevan a cabo con una periodicidad regular entre investigadores y familias afectadas por la enfermedad de Huntington con el objetivo de actualizar resultados de investigación, así como posibles terapias nuevas o ensayos clínicos. El programa de la reunión estuvo estructurado en siete presentaciones. En una de ellas el Dr. Alberto Rábano, neuropatólogo y director del Banco de Tejidos de la Fundación CIEN, expuso la evolución del Banco de Tejidos, desde su creación en 2007, hasta nuestros días. Además intervinieron, entre otros especialistas, el Dr. López Sendón, neurólogo del Hospital Ramón y Cajal con su intervención "Últimas novedades en el tratamiento de la enfermedad de Huntington"; la Dra. María Santos, del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa de Madrid que hizo un resumen del "Congreso Europeo de Huntington"; la Dra. Montojo, neuróloga de la Fundación Jiménez Díaz de Madrid habló sobre el "Estudio metabólico" y cerrando la sesión intervino Doña Asunción Martínez, Presidente de la Asociación de Huntington

### Charlas divulgativas

Los investigadores de la Fundación CIEN, empeñados en concienciar a la sociedad de la importancia, por un lado, de **prevenir la enfermedad de Alzheimer**, transmitiendo pautas de envejecimiento activo, con el fin de mejorar la calidad de vida de estas personas a medida que envejecen; y por otro, de la **importancia de la donación de tejidos para la**

**investigación**, programan anualmente charlas divulgativas en asociaciones y centros de mayores de diferentes puntos de la geografía española. Como ejemplo de la primera tipología divulgativa, citar la charla que la neuropsicóloga de la Fundación CIEN, Doña Marina Ávila, impartió en el Centro de Día de la Fundación ASMI, en Zafra, coincidiendo con su X aniversario en el mes de mayo. En ella, la investigadora habló sobre la enfermedad de Alzheimer, su sintomatología, explicó cómo es posible ayudar a prevenirla, y dio una visión general sobre los últimos avances en la investigación. En relación al segundo tema citado, destacar la conferencia en el antiguo Ayuntamiento de León titulada "Hacia un banco de cerebros en España", organizada por Alzheimer León que impartió el director del Banco de Tejidos de la Fundación CIEN, Alberto Rábano, en septiembre. El científico destacó, una vez más, la importancia de la donación de tejidos cerebrales para la investigación y subrayó que se trata de una herramienta insustituible en el estudio de las enfermedades neurodegenerativas. Además, advirtió de la necesidad de superar las limitaciones impuestas por la distribución administrativa marcada por las comunidades autónomas abogando por crear una gran red nacional.

### Otras acciones

Durante 2016, la Fundación CIEN ha continuado desarrollando otras acciones de difusión entre las que destacamos:

#### ► Conferencia de clausura del proyecto artístico "From Bubble"

Diversos expertos en investigación y tratamiento de demencias participaron el 21 de enero de 2016, en el Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía, en la mesa redonda de clausura del proyecto artístico "From Bubble", cuya exposición central estuvo instalada en el espacio Centro Centro de Madrid desde





octubre del año anterior. Como parte del mismo, se celebraron una serie de coloquios de ámbito científico y socio sanitario que culminaron con la celebración de la mesa redonda "La metamorfosis del yo". Enfocada a reflexionar sobre la evolución de la enfermedad de Alzheimer y de cómo esta transforma el cuerpo y el cerebro del enfermo. Contó con la participación de José Luis Nogueira, secretario de la Fundación Reina Sofía; Javier DeFelipe, investigador principal de CIBERNED y del Centro Superior de Investigaciones Científicas (CSIC); Pablo Martínez-Lage, de la Fundación Cita-Alzheimer; Miguel Medina, director científico adjunto de CIBERNED; Rosa Brescané, miembro de la Junta Directiva de CEAFA; M<sup>a</sup> Isabel González Ingelmo, directora del CRE IMSERSO-Alzheimer Salamanca; y Luis Agüera, presidente de la Sociedad Española de Psicogeriatría. Los participantes coincidieron en la necesidad de "sacar a los enfermos de alzhéimer a la calle" para contribuir a visibilizar la enfermedad. Una enfermedad "compartida", que genera una gran carga en la familia de los afectados, y que necesita de una red de apoyos en los que la empatía de la sociedad resulta una pieza clave. Miguel Medina, miembro del comité científico asesor de la Fundación Cien, señaló que "el alzhéimer es un problema, eminentemente, de la sociedad", que debe abordarse "con una cierta naturalidad" que elimine el estigma y permita no olvidar que los enfermos "antes que enfermos, son personas". "Colocar el alzhéimer a plena luz del día en pleno centro de Madrid y unir en un mismo proyecto perfiles profesionales tan diversos es, ya en sí, un rotundo éxito", afirmó. Para Medina, es importante "que la sociedad sepa que se puede participar en la ciencia sin ser científico" y fomentar su implicación en estudios fundamentales para el avance en el conocimiento de enfermedades tan complejas como es el alzhéimer. En este sentido, Javier DeFelipe afirmó que "el cerebro humano es uno de los grandes retos de la ciencia moderna", y en el campo concreto de la neurodegeneración, es necesaria la

colaboración de todos los ámbitos profesionales y de la sociedad para poder conocer "por qué nuestro cerebro va perdiendo la capacidad de crear memoria", y conseguir retrasar e incluso frenar los efectos del envejecimiento. En este acto de clausura, participaron también M<sup>a</sup> Ángeles Pérez, gerente de la Fundación Cien; M<sup>a</sup> Soledad Frías, directora general del área de gobierno de Equidad, Derechos Sociales y Empleo del Ayuntamiento de Madrid; César Antón, director general del IMSERSO; M<sup>a</sup>Paz Cotarelo, directora del proyecto "From Bubble" y Daniel Bagnon, artista y autor del proyecto.

#### ► Acto de entrega del "Carnet de Donante"

El 30 de marzo, la Fundación Cien, en colaboración con la Fundación Reina Sofía, celebró en el auditorio del Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía, un encuentro de donantes de tejido cerebral y asociaciones de pacientes y familiares de enfermedades neurológicas, un acto de reconocimiento a las personas que ceden su cerebro a la investigación científica, dado su papel clave en la investigación de enfermedades neurológicas, especialmente aquellas de tipo degenerativo. Durante el acto, al que asistió S.M. la Reina Doña Sofía, se realizó una "entrega de Carnets de Donantes" simbólica, en la que se reconocía al donante de mayor antigüedad, José Ramón González Sánchez, de 82 años de edad; la donante de mayor edad (88 años), M<sup>a</sup> del Carmen Álvarez; la donante de menor edad (22 años), Marta Pérez Campos; y a título póstumo a José Luis Ortega García, quien perteneció a la Asociación de Familiares de Alzheimer de Soria y cuyo reconocimiento fue recogido por un familiar.

Acompañaron a Su Majestad el secretario de la Fundación Reina Sofía, José Luis Nogueira; la gerente de la Fundación Cien, M<sup>a</sup> Ángeles Pérez; su director científico, Jesús Ávila; y el responsable del Banco de Tejidos, Alberto Rábano; además de los investigadores Miguel Calero y Alberto Lleó.





## 7. DIVULGACIÓN SOCIAL

### ► Homenaje al voluntario del 'Proyecto Vallecas'

La Fundación CIEN y la Fundación Reina Sofía son conscientes del papel fundamental del voluntario para llevar a cabo nuestros proyectos de investigación. Por ello, nos sentimos muy agradecidos por la gran generosidad de todas y cada una de las 1.213 personas que acudieron a nuestra llamada y, sobre todo, por la fidelidad con la que año tras año acuden a las correspondientes visitas del 'Proyecto Vallecas'. Por todo ello, desde 2013, cada año se les rinde homenaje en el ya instaurado "Día del Voluntario del Proyecto Vallecas".

Al último acto de homenaje, celebrado el 2 de abril en el Teatro Monumental de Madrid, asistió S.M. la Reina Doña Sofía y contó con la actuación del Coro de RTVE, además de un espectáculo de magia y de un vídeo homenaje.

### ► Pase solidario "Buscando a Dory"

Coincidiendo con la semana en la que se celebra el Día Mundial del Alzheimer, la Fundación Reina Sofía quiso seguir apoyando la investigación de esta terrible enfermedad que afecta a un millón de personas en nuestro país. Gracias a la colaboración del cine Capitol, el pasado sábado 24 de septiembre, se proyectó un pase solidario de la película de Disney-Pixar "Buscando a Dory". En esta ocasión, la secuela de la popular película de animación "Buscando a Nemo", está protagonizada por la entrañable Dory, con problemas de memoria, cuyos amigos Nemo y Marlin ayudarán a recordar su pasado. El coste de la entrada fue íntegramente destinado a la financiación del 'Proyecto Vallecas' de detección precoz del Alzheimer que la Fundación CIEN realiza en el Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía.





### ► 'El árbol de la memoria'

Tras el éxito de la campaña anterior, la Fundación CIEN ha querido ir un paso más allá con su tradicional "Árbol de la memoria", colocado en las últimas ediciones en el Mercado de Villa de Vallecas. Además de este árbol de la memoria vallecano, inaugurado en diciembre con el apoyo de la Fundación Reina Sofía, de la Junta de Distrito de Villa de Vallecas, la Dirección General del Mayor de la Comunidad de Madrid y el Mercado Municipal de Villa de Vallecas, se inauguró paralelamente en el Centro Centro Cibeles de Madrid un nuevo "Árbol de la memoria". Esta iniciativa, que también contó con el apoyo del Ayuntamiento de la capital y de la Fundación

Reina Sofía, está dirigida a concienciar a la sociedad sobre los efectos de la enfermedad de Alzheimer en quienes la padecen y poner en valor la memoria a través de las emociones positivas, que son las que con más fuerza fijan los recuerdos en nuestro cerebro. Este "Árbol de la memoria" inaugurado en diciembre de 2016 se quiso que fuera especial, con motivo del décimo aniversario del traslado de la Fundación CIEN al Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía, que se cumplirá en 2017. Por ello, ha sido la primera vez que se ha instalado en el centro de la capital, en un lugar tan emblemático como Centro Centro Cibeles. Pudo ser visitado durante las navidades, por miles de madrileños que acudieron al centro y colgaron su recuerdo navideño más preciado



# 7. DIVULGACIÓN SOCIAL

en unos tarjetones especiales preparados para la ocasión así como a través de las redes sociales, con el hashtag #arboldelamemoria. El árbol navideño, con un tronco firme que sostiene cientos de ramas, simbolizaba la idea de permanencia de las emociones en el tiempo, además de una metáfora del carácter social de esta problemática y una llamada a la participación de todos, esencial para erradicar una enfermedad que afecta potencialmente al conjunto de la sociedad.

## 7.2. Premios y reconocimientos

### Premios de la Sociedad Española de Neurología (SEN)

S. M. la Reina Doña Sofía fue distinguida por su compromiso con el alzhéimer con una distinción que premia su apoyo a los pacientes de enfermedades neurológicas, especialmente a los afectados por la enfermedad de Alzheimer, a través de diversas iniciativas de la Fundación Reina Sofía.

El acto se celebró en el mes de mayo en la sede de la Real Academia Nacional de Medicina, donde la Sociedad Española de Neurología (SEN) celebró una ceremonia institucional en la que hizo entrega de sus premios anuales en reconocimiento a la labor científica y social de entidades y personas comprometidas con la neurología.

S.M. recibió esta mención honorífica por las iniciativas impulsadas desde la Fundación Reina Sofía, creada en 1977 y que tiene una de sus prioridades en el apoyo a la investigación del alzhéimer. Además, sostiene el Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía del distrito madrileño de Vallecas, inaugurado en 2007 y donde se impulsan diversos proyectos de investigación a través de la Fundación CIEN como el 'Proyecto Vallecas' o el PICA V y se presta atención tanto a personas afectadas por la enfermedad como a sus familias.

### Premios Mano Amiga

El pasado 14 de octubre se celebró la tradicional gala de entrega de los premios Mano Amiga de Alzheimer León. En esta edición, Alzheimer León quiso poner el acento en la importancia de la investigación, un área a la que la asociación dirige buena parte de sus esfuerzos en la actualidad.

Por ello, en el transcurso de la gala se hizo entrega a la Fundación CIEN (Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas - Instituto de Salud Carlos III de Madrid) de cerca de 12.000 euros recaudados a través de los patrocinadores de Alzheimer León que han colaborado en los Mano Amiga con la campaña "Invierte en investigación y juntos borremos el Alzheimer".

Los fondos están siendo destinados al 'Proyecto Vallecas', el estudio puesto en marcha en 2011 por la Fundación CIEN y la Fundación Reina Sofía, que analiza la actividad del cerebro humano antes de que se manifieste la enfermedad de Alzheimer. Para ello, se está estudiando una muestra de 1.213 voluntarios entre 70 y 85 años cognitivamente sanos. El fin principal es obtener marcadores tempranos para el diagnóstico precoz de la enfermedad.

Además, por su esfuerzo y dedicación personal durante décadas a la lucha contra el alzhéimer, el "Premio Anónimo con nombre" recayó en S.M. la reina Doña Sofía. Este respaldo se ha traducido en la creación del Centro Alzheimer de la Fundación Reina Sofía, un proyecto socio-sanitario en el que se aborda la enfermedad de Alzheimer desde tres ángulos distintos: investigación, formación y servicio asistencial para enfermos. El galardón quiere premiar así la constante defensa que S.M. la Reina Doña Sofía hace de la enfermedad de Alzheimer, su presencia en todas las situaciones en las que es requerida, su apoyo y su cercanía más allá de su agenda institucional.





### 7.3. Presencia en medios de comunicación

Debido a la creciente importancia de los medios digitales en la generación del impacto por noticias (IpN), existe una tendencia a evaluar el IpN cualitativamente y no solo cuantitativamente. Así, por ejemplo, solo durante las acciones correspondientes al IV Congreso Internacional de Investigación e Innovación en Enfermedades Neurodegenerativas (Alicante, 21-23 de septiembre de 2016), se generaron más de 200 impactos en prensa (agencias y medios nacionales), 150 en medios online (incluyendo las cabeceras digitales de los tradicionales) más la notoria repercusión en redes sociales, especialmente en Twitter.

Extrapoladas estas métricas, y considerando acciones que se llevaron a cabo en 2016 como el Día del Voluntario y el “Árbol de la Memoria” en el Centro Centro Cibeles y en el Mercado Vallecas (13 de diciembre 2016 a 7 de enero de 2017), con el apoyo

del Ayuntamiento de Madrid, el número de impactos se sitúa en 1.600 para el conjunto de medios en 2016, incrementándose un 46,39% respecto a 2015. También deben marcarse el impacto creciente en redes sociales y el ecosistema digital de Fundación Cien/CIBERNED, que incluye sus perfiles en redes sociales, sus páginas web y blogs.

Las acciones de comunicación se refirieron, no solo al congreso, sino también a la actividad de la Fundación Cien. Además, el flujo constante de notas de prensa y publicaciones en redes sociales, refleja la información actualizada sobre la Fundación y el Proyecto Vallecas', su proyecto más importante.

### 7.4. Presencia en redes sociales

La Fundación Cien ha experimentado un importante progreso, tanto en su presencia ya consolidada en las redes sociales, como en su reconocimiento a nivel nacional e internacional como organización.

#### La Reina Sofía preside este miércoles en Alicante un congreso de Enfermedades Neurodegenerativas



La reina Sofía, una métrica, entre otros días y con el apoyo de...  
 Se celebrará a más de un centenar de expertos internacionales en la ciudad hasta el próximo viernes...  
 Se tratarán los temas los principales avances en la investigación y tratamiento del Alzheimer, Parkinson, Huntington y otras enfermedades.  
 El congreso se celebrará en el sede de la Oficina de Promoción Científica de la Unión Europea (CEPR) por sus siglas en inglés, cuyo objetivo es acercar el conocimiento a los ciudadanos...  
 La Fundación Reina Sofía, la Fundación Cien y el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED) organizan este foro de investigación sobre las últimas avances en la investigación y tratamiento del Alzheimer, Parkinson, Huntington y otras enfermedades.

#### ALICANTEPRESS

La reina Sofía abre en Alicante el Congreso sobre Enfermedades Neurodegenerativas  
 La reina Sofía abre en Alicante el Congreso sobre Enfermedades Neurodegenerativas...  
 La reina Sofía estuvo acompañada por el presidente de la Generalitat, Ximo Puig, el delegado del Gobierno en la Comunidad Valenciana, Juan Carlos Rodríguez Urdampal, el delegado del Gobierno en el País Valenciano, Juan Carlos Rodríguez Urdampal, el delegado del Gobierno en el País Valenciano, Juan Carlos Rodríguez Urdampal...  
 El congreso cuenta con la presencia de expertos internacionales de renombre mundial, como Wang Yuhua, del Instituto de Neurociencias de la Academia China de Ciencias; Anthony DiAntonio, del MIT; Lawrence, o Kirill Mavlyutov, del IFMNL de Moscú (Alemania).

#### EL ESPAÑOL

Este miércoles, los asistentes al IV Congreso Internacional de Enfermedades Neurodegenerativas volvían a escuchar las mismas palabras de boca del director científico del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas, Jesús Avila.  
 El responsable de CIBERNED anunciaba que, por segundo año consecutivo, una universidad estadounidense ha propuesto a la reina Sofía (77 años) para el Premio Nobel de la Paz.



La reina Sofía, en una imagen de archivo. / Citra  
 "Es una persona merecedora del Nobel no sólo por su papel contra el Alzheimer, sino porque se dedica a otras muchas actividades y con..."



## 7. DIVULGACIÓN SOCIAL

La estrategia de impulso llevada a cabo desde la Fundación CIEN ha dado sus frutos en casos concretos y medibles, como los excelentes resultados obtenidos por el Banco de Tejidos de la Fundación durante el pasado ejercicio, impulsados desde el apartado digital.

Desde principios de 2016, toda la comunidad cuenta con el apoyo y asesoramiento de numerosos expertos que pueden resolver sus dudas y consultas en tiempo real a través de las redes sociales. La presencia adquirida, así como el aumento del tráfico experimentado, ha sido en parte causado por diferentes campañas y eventos publicados y/o retransmitidos en las redes sociales, que cuentan con gran interacción de usuarios. Muchos de ellos son profesionales del sector que ven en la Fundación CIEN un referente dentro del mismo.

La interacción del público también ha aumentado gracias a las publicaciones relativas a las campañas que promueve la Fundación CIEN o en las que participa y a los eventos cubiertos por sus RRSS, con gran interacción entre los usuarios, como el #ÁrbolDeLaMemoria, ejemplo de gran tráfico de publicaciones en Twitter.

Son varias las publicaciones y campañas sobre la enfermedad de Alzheimer que se organizan y adquieren gran repercusión virtual, como el #ProyectoVallecas, en la que cabe destacar los esperanzadores avances obtenidos, que ya han derivado en varias publicaciones en prestigiosas revistas científicas.

Cabe destacar que durante el año 2016 se ha consolidado la presencia de la Fundación CIEN en las redes sociales, consiguiendo un aumento significativo de seguidores en sus cuentas. Especialmente en la cuenta de Facebook que ha crecido más de un 15% respecto al año anterior.

Por otro lado, los Service Level Agreements (SLAs) de 2016 han dado un salto de calidad respecto a los datos del año 2015, y con ellos la atención al cliente, gracias al modelo Chrysalis Care, que asegura un Time Service Factor (TSF) inferior a 5 minutos en el 90% de las tramitaciones.

Es reseñable también el importante tráfico generado a raíz de la campaña #HazteDonante, promovida en las redes sociales de la fundación con el objetivo de incentivar la donación de tejido cerebral. Los usuarios han demostrado gran capacidad de empatía difundiendo y comentando las publicaciones relacionadas con la campaña.

Uno de los eventos que generó más tráfico del habitual fue el IV CIIEN, que coincidió con el Día Mundial del Alzheimer y que fue retransmitido en directo por streaming y cuya publicación en RRSS tuvo gran engagement (interacción entre la comunidad).

### Facebook:

El 2016 finalizó con la totalidad de 4.550 seguidores, que han ido aumentando progresivamente y cuya tendencia positiva continúa constante. Esta cifra supone un aumento del 15% respecto al ejercicio anterior.

### Twitter:

A finales de 2016 el perfil contaba con 12.248 seguidores con los que tiene constante interacción, recibiendo numerosos comentarios, retweets y Me Gusta. Respecto al curso anterior, los seguidores han experimentado un aumento de casi el 4%.

### Google+:

La Fundación CIEN participa de manera activa compartiendo sus publicaciones tanto en su perfil como en grupos relacionados con la salud, la prevención y las enfermedades neurodegenerativas.







# Informe anual 2016



Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía  
C/ Valderrebollo, 5. 28031 Madrid  
Tel.: (+34) 91 385 22 00 Fax: (+34) 91 385 21 18  
[www.fundacioncien.es](http://www.fundacioncien.es)