

cièn

Fundación Centro Investigación
Enfermedades **Neurológicas**



Informe
anual
2015

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
info@fundacioncien.es



“Florituras cerebrales”

Representación artística donde se combina la idea de la existencia de múltiples neurotransmisores (cerebros de colores) con la acción de dichos neurotransmisores a través de las células del cerebro.

Javier de Felipe

Informe anual 2015

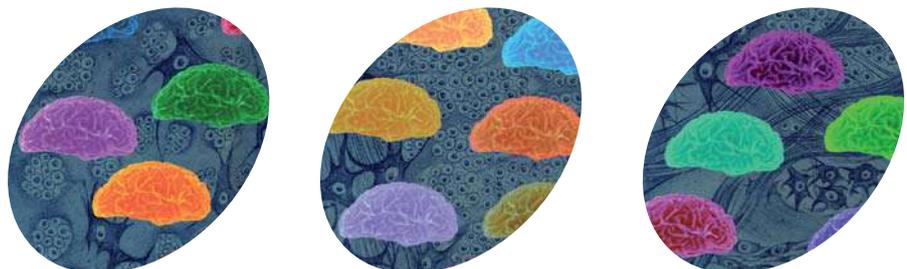


Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía
C/ Valderrebollo, 5. 28031 Madrid
Tel.: (+34) 91 385 22 00 Fax: (+34) 91 385 21 18
www.fundacioncien.es

1.	Perfil y presentación	7
1.1	Quiénes somos	8
1.2	La Fundación CIEN en 2015	10
1.3	Carta de la Gerente	12
1.4	Carta del Director Científico	14
1.5	Organigrama	17
1.6	Visión de futuro	18
2.	Informe de gestión	21
2.1	Aspectos generales de gestión	23
2.2	Gestión de los recursos económico-financieros	23
2.3	Gestión de Recursos Humanos	25
2.4	Proyectos y ayudas	31
2.5	Política de calidad	32
2.6	Ley de Protección de Datos	33
3.	Actividad científica	35
3.1	Visión general	37
3.2	Estructura departamental	37
4.	Proyecto Vallecas	69
4.1	Introducción	71
4.2	Antecedentes: Proyecto piloto	71
4.3	El Proyecto Vallecas	72
5.	Actividades de cooperación internacional	85
5.1	Introducción	87
5.2	Programa Conjunto de la UE para la Investigación en Enfermedades Neurodegenerativas (JPND)	88
5.3	Red de Centros de Excelencia en Neurodegeneración (COEN)	90
5.4	Congreso Internacional de Investigación e Innovación en Enfermedades Neurodegenerativas (CIIEN)	92
5.5	Otras actividades de cooperación internacional	94
6.	Productividad científica	97
6.1	Análisis de la productividad científica	99
6.2	Publicaciones	100
6.3	Proyectos financiados	105
6.4	Patentes	106
7.	Divulgación social	109
7.1	Actividades de difusión	111
7.2	Premios y reconocimiento	115
7.3	Presencia en medios de comunicación	117
7.4	Presencia en redes sociales	119

Perfil y presentación

La misión de la Fundación CIEN, dependiente del Ministerio de Economía y Competitividad a través del Instituto de Salud Carlos III, es promover y coordinar la investigación en enfermedades neurológicas, fundamentalmente en Alzheimer y otras demencias. El trabajo desarrollado desde su constitución la ha situado como una entidad de referencia en este campo. Además, gracias al apoyo continuado de la Fundación Reina Sofía, la Fundación CIEN se ha erigido como un ejemplo de colaboración “público-privada” en el ámbito investigador, aplicando 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 neurológicas, pero especialmente en las 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

La Fundación CIEN es uno de los máximos exponentes de colaboración público-privada en investigación en España. Desde su constitución, 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 madrileño barrio 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. Daba 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 UIPA 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.

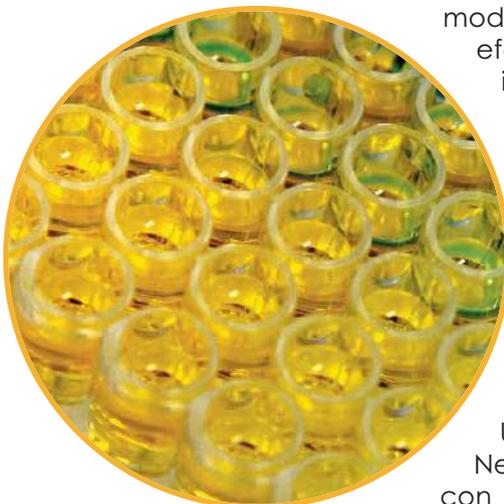


1. Una residencia en régimen de internado para 156 enfermos de Alzheimer.
2. Un centro de día en régimen ambulatorio para 40 enfermos de Alzheimer.
3. Un centro de investigación sobre la enfermedad: la denominada Unidad de Investigación del Proyecto Alzheimer (UIPA), gestionada por la Fundación CIEN.
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 neurológicas 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 neurológicas.



Además, la Fundación CIEN gestiona otros centros relacionados con la investigación en enfermedades neurodegenerativas: la UIPA y el Centro de Investigación en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), y mantiene convenios de 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)" y con la Fundación para el Conocimiento Madridmasd, para regular la participación de la Fundación en el proyecto M+VISIÓN.



1.2. La Fundación CIEN en 2015

Principales magnitudes

- ▶ El presupuesto de la Fundación CIEN se redujo en 2015 un 18,6% respecto al ejercicio anterior, hasta poco más de 2,5 millones de euros.
- ▶ Casi el 34% del presupuesto de la Fundación CIEN proviene de los Presupuestos Generales del Estado a través del ISCIII.
- ▶ Destaca el compromiso continuado de la Fundación Reina Sofía a nivel presupuestario. En 2015 aportó más de 400.000 euros, además de la cesión de las instalaciones que albergan la Fundación CIEN y el equipamiento disponible.

Actividad científica

- ▶ Productividad científica total: 46 publicaciones. Nivel similar al registrado en 2014.
- ▶ Publicaciones en revistas científicas: 45. Nivel similar al registrado en 2014.
- ▶ El factor medio de las publicaciones en primer y segundo cuartil se sitúa en 4,718. Aumenta un 8 % respecto a 2014.
- ▶ *Clinical neurology* y *Neurosciences* siguen siendo las principales categorías científicas según la distribución de las publicaciones.



1. PERFIL Y PRESENTACIÓN

Acontecimientos significativos

- ▶ En 2015 se ha simultaneado la segunda, tercera, cuarta y quinta visita de los 1.213 voluntarios que participan en el 'Proyecto Vallecas', superándose el ecuador de este estudio a cinco años.
- ▶ Los investigadores de la Fundación CIEN han realizado 46 publicaciones científicas en 2015. Entre ellas, un artículo en la revista "Frontiers in Aging Neuroscience" en el que describían los objetivos y la metodología utilizada en el 'Proyecto Vallecas'.
- ▶ En 2015 ha finalizado el proceso de reclutamiento de los participantes en el proyecto: detección de proteínas en la lágrima como biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer. En el estudio participamos con la Asociación de familiares de enfermos de Alzheimer y otras demencias de Soria, la Asociación Alzheimer León y el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. En total se han recogido 100 muestras que se analizarán en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa a lo largo de 2016.
- ▶ La actividad internacional de la Fundación CIEN se ha seguido potenciando durante el año 2015. Así, a las gestiones del desarrollo de la agenda estratégica del programa conjunto de la Unión Europea "Enfermedades neurodegenerativas, especialmente Enfermedad de Alzheimer (JPND)", en colaboración con el ISCIII, y a su participación en la Red de Centros de Excelencia en Neurodegeneración (COEN), hay que añadir la participación de nuestros investigadores en los proyectos DEMTEST, sobre demencia, y REGISTRY, sobre enfermedad de Huntington.
- ▶ En septiembre de 2015, Málaga acogió la tercera edición del Congreso Internacional de Investigación e Innovación en Enfermedades Neurodegenerativas (CIIEN) Entre los ponentes que participaron en el Congreso destacan algunos investigadores internacionales que son referencia en su ámbito de la investigación.
- ▶ A 31 de diciembre de 2015, el Banco de Tejidos de la Fundación CIEN (BT-CIEN) contaba con más de 600 donantes inscritos. Por su parte, el laboratorio de Neuropatología procesó 125 casos en 2015, de los que 83 fueron casos de donación extraídos y procesados en la UIPA y 42 fueron casos de consulta.
- ▶ En 2015, el departamento de Neuroimagen ha realizado 5.547 estudios de resonancia magnética a 963 sujetos. Desde la creación del departamento se han realizado más de 43.864 secuencias.



1.3. Carta de la Gerente de la Fundación CIEN



Un año más, es para mí un placer poder dirigirme a ustedes para hacer balance de la actividad desarrollada por la Fundación Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas (CIEN) durante el ejercicio que acaba de concluir.

El año 2015 podría definirse como un ejercicio de consolidación de las acciones iniciadas en años anteriores y de proyección de futuro, siempre en línea con los principales ejes que han marcado nuestra evolución en los últimos años: compromiso con un modelo de investigación traslacional e internacionalización de nuestro proyecto. Sin el apoyo constante que nos brinda la Fundación Reina Sofía

María Ángeles Pérez Muñoz
Gerente de la Fundación CIEN

desde hace una década y sin el compromiso de las personas que integran la Fundación CIEN, esto no sería posible.

En la Fundación CIEN concebimos la investigación como un modelo aplicado que nos permita traducir los avances logrados en un beneficio para la sociedad. La investigación debe ser un eje generador de innovación. En este sentido, este año la Fundación CIEN ha colaborado como cotitular en tres solicitudes de patentes, tanto nacionales como internacionales.

Entre las actividades puestas en marcha en años anteriores destaca el Proyecto Vallecás, uno de los estudios más ambiciosos que se están desarrollando en España para avanzar en el diagnóstico temprano de la enfermedad de Alzheimer. En 2015, comenzó la quinta visita de seguimiento a algunos de los 1.213 voluntarios que, de manera desinteresada, participan en el proyecto. En la actualidad se están simultaneando la tercera, cuarta y quinta visita.

El "Proyecto Vallecás", además, ya ha comenzado a dar sus primeros frutos. Nuestros investigadores han publicado en la revista '*Frontiers in Aging Neuroscience*' un artículo en el que describían los objetivos y la metodología empleada en el estudio. Este artículo se incluye entre las 46 publicaciones científicas producidas en 2015, entre las que también destaca el publicado en '*Alzheimers Dement*', que ha supuesto la primera publicación de alto impacto basada en datos de correlación clínico-patológica del Programa de Investigación del Centro Alzheimer de Vallecás (PICAV). Durante 2016 está prevista la publicación de nuevos trabajos en los que se expondrán las primeras conclusiones del Proyecto Vallecás.

A finales del ejercicio ha concluido el reclutamiento de participantes en el nuevo proyecto multicéntrico de investigación impulsado por la Fundación CIEN,

1. PERFIL Y PRESENTACIÓN

en colaboración con las asociaciones Alzheimer León y Alzheimer Soria: la detección de la proteína TAU en la lágrima como posible biomarcador de la enfermedad de Alzheimer. Durante 2016, profesionales del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa analizarán las 100 muestras que hemos recogido.

Por su parte, el Banco de Tejidos de la Fundación CIEN (BT-CIEN) ha alcanzado una cifra récord en el número de donaciones anuales (83) y a cierre del ejercicio ya registra 600 donaciones desde su creación en 2010. Además, ha puesto en marcha el área de gestión de muestras, para gestionar, tramitar y hacer un seguimiento de las muestras de tejido que solicitan diferentes grupos investigadores, tanto de ámbito nacional como internacional.

En el ámbito institucional, también ha sido un año fructífero. En septiembre se celebró la tercera edición del Congreso Internacional de Investigación e Innovación en Enfermedades Neurodegenerativas (CIIEEN), encuentro científico que aúna los esfuerzos de la Fundación Reina Sofía, la Fundación CIEN y el CIBERNED y que se ha asentado como el congreso internacional de referencia en este campo.

El trabajo desarrollado en la Fundación CIEN ha vuelto a ser reconocido por diferentes organismos ajenos al ámbito investigador. En concreto, INESE ha concedido al "Proyecto Vallecas" uno de sus Premios Solidarios del Seguro y la Asociación de Empresarios de Hostelería y Turismo de Fuerteventura eligió a la Fundación CIEN como beneficiaria de la Beca Fuerteventura. En concreto, destinó 24.000 euros a financiar la investigación en enfermedad de Alzheimer.

Desde una perspectiva más social, la actividad también ha sido intensa. En febrero celebramos la tercera edición del 'Día del Voluntario del Proyecto Vallecas' y, coincidiendo con las fiestas navideñas,

instalamos por quinto año consecutivo el 'Árbol de la memoria' en el Mercado Municipal Villa de Vallecas, gracias al apoyo de la Junta de Distrito Villa de Vallecas, la Dirección General del Mayor de la Comunidad de Madrid y los comerciantes del propio mercado.

No quiero terminar sin hacer una mención especial a las acciones desarrolladas en materia de Recursos Humanos. La formación continuada de nuestros profesionales y la captación y retención de talento son factores determinantes para la evolución futura de la Fundación CIEN. En este sentido, en 2015 nos hemos adherido al programa de "Ayudas para la promoción del empleo joven e implantación de la Garantía Juvenil en I+D+i", en el marco del Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica de Innovación 2013-2016, que se ha traducido en la formalización de cuatro contratos. También hemos renovado el convenio con la Comunidad de Madrid del proyecto M+VISION, en el que colabora el Massachusetts Institute of Technology (MIT). El objetivo es atraer investigadores internacionales de reconocido prestigio dentro del programa COFUND del Séptimo Programa Marco.

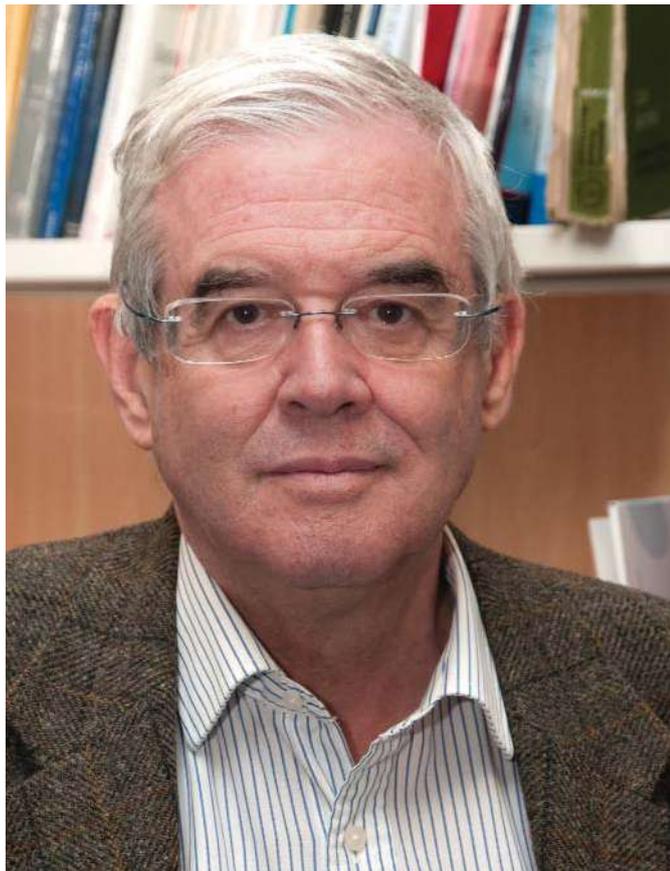
La inestimable colaboración de nuestros patronos y benefactores y el trabajo de nuestros profesionales son dos sólidos pilares en los que sustentar el futuro de la Fundación CIEN. Nuestro objetivo, seguir luchando contra lo que muchas personas califican como la nueva epidemia del siglo XXI: la enfermedad de Alzheimer.

¹ Zea-Sevilla et al. *Alzheimers Dement.* 2015 Nov;11(11):1358-66





1.4. Carta del Director Científico de la Fundación CIEN



Durante el año 2015, se han ido desarrollando los objetivos propuestos en la Unidad de Investigación del Proyecto Alzheimer localizada en el Centro Alzheimer Reina Sofía. Este desarrollo va permitiendo la consolidación de la Fundación CIEN cuya existencia se debe al apoyo económico del Instituto de Salud Carlos III y de la Fundación Reina Sofía y que nos permitirá en 2017 cumplir nuestros primeros 10 años de existencia. Querría pues iniciar esta carta con el agradecimiento a ambas instituciones. Este año 2015 hemos tenido el honor de recibir varias visitas en la Fundación CIEN de Su Majestad La Reina Dña. Sofía. También la dirección del ISCIII nos ha visitado y querría reproducir las amables palabras del

Jesús Ávila de Grado
Director Científico de la Fundación CIEN

Director General del Organismo que indicó en la visita que si la Fundación CIEN no existiera habría que crearla para tener un referente estatal en el área de la Neurodegeneración, homologable a lo que existe en los países de nuestro entorno.

Nuestro objetivo esencial es el desarrollo del "Proyecto Vallecas", estudio en el que hemos avanzado habiendo publicado este año no solo en qué consiste el proyecto sino, también, los primeros resultados que indican varios factores de riesgo que pueden acelerar la transición de un estado no demente a un deterioro cognitivo leve, deterioro que puede ser el inicio del desarrollo de la enfermedad. Estos datos serán fundamentales para llevar a cabo, en el futuro, en una Fundación CIEN consolidada, ensayos clínicos con la población de mayor riesgo, que puede reconocerse por la presencia de los factores de riesgo observados.

Durante 2015 hemos realizado 46 publicaciones, varias de ellas en colaboración con grupos de CIBERNED, institución con la que nos unen varios lazos en el objetivo común de la prevención y tratamiento de procesos neurodegenerativos; y con la que llevamos a cabo reuniones científicas y nuestro Congreso Anual, este año 2015 desarrollado en Málaga, con el apoyo de la Fundación Reina Sofía y en el que además de su gran nivel científico, tuvimos la agradable noticia de conocer que Su Majestad La Reina Dña. Sofía era una de las nominadas al premio Nobel de La Paz de dicho año.

No querría concluir sin agradecer a todos los integrantes de la Fundación CIEN, incluyendo al personal científico, técnico, administrativo, directivo y al Comité Científico Asesor, su gran trabajo y labor, que es lo que permite la mejora y desarrollo paulatino de la Fundación, de la que esperamos cumpla muchos más años.

Gracias a todos,

1. PERFIL Y PRESENTACIÓN





1.5. Organigrama

Patronato de la Fundación CIEN:

El Patronato de la Fundación CIEN se encarga del gobierno y la representación de la fundación, 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 2015 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	Excmo. Sra. D ^a 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	Director General de Investigación Científica y Técnica Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO)	Sra. D ^a . 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 ^a . Cristina Ysasi-Ysasmendi
Vocal Nato	Subdirector General de Evaluación y Fomento de la Investigación del Instituto de Salud Carlos III	Sra. D ^a Belén Bornstein Sánchez
Vocal Nato	Directora General de Salud Pública, Calidad e Innovación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad	Sra. D ^a Elena Andradás Aragonés
Vocal Nato	Presidente 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 ^a . Margarita Blázquez Herraiz
Vocal electivo Andalucía	Director General de Ordenación, Evaluación e Investigación Sanitaria	Sr. D. Manuel García León
Vocal electivo Valencia	Director General de Investigación, Innovación, Tecnología y Calidad de la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública	Sr. D. Óscar Zurriaga Lloréns
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 ^a María Ángeles Pérez Muñoz
Invitado	Fundación Reina Sofía	Sr. D. Jose Luis Nogueira Guastavino
Invitado	Fundación Reina Sofía Asesor del Gabinete de la Secretaría de Estado de Investigación	Sr. D. Agustín Larrañaga Elorriaga
Invitado	Fundación Reina Sofía Asistente a la Secretaría	Sra. D ^a M ^a Dolores Donoso Mencía



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

- Con fecha 6 de abril de 2015 se inscribe el cese de D. Antonio Luis Andreu Pérez y se nombra a D. Jesús Fernández Crespo, como Vicepresidente y Patrono de la Fundación en virtud de su cargo de Director del Instituto de Salud Carlos III.
- El 20 de enero de 2015 se inscribe el cese de D^a María Mercedes Vinuesa Sebastián y el alta de D. José Javier Castrodeza Sanz como Patrono de la Fundación en virtud de su cargo de Director General de Salud Pública Calidad e Innovación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
- El 9 de octubre de 2015 se inscribe el cese de D^a Antonia María Pérez Pérez y el alta de D. Bernardo Emilio Macías Gutiérrez como Patrono de la Fundación en virtud de su cargo de Director General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de Salud.
- El 30 de octubre de 2015 se inscribe el cese de D^a Pilar Viedma Gil de Vergara y el alta de D. Óscar Ernesto Zurriaga Lloréns como Patrono de la Fundación en virtud de su cargo de Director General de Investigación, Innovación, Tecnología y Calidad de la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública de la Comunidad Valenciana.
- El 30 de noviembre de 2015 se inscribe el cese de D. José Javier Castrodeza Sanz y el alta de D^a Elena Andradar Aragonés como Patrono de la Fundación en virtud de su cargo de Directora General de Salud Pública Calidad e Innovación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. También se inscribe el cese de D. Rubén Fausto Moreno Palanques y el alta de D. José Javier Castrodeza Sanz como Patrono de la Fundación en virtud de su cargo de Secretario General de Sanidad y Consumo del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

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. El Comité propuesto está formado por: D. Miguel Medina Padilla, que ostenta el cargo de coordinador, D. Javier de Felipe Oroquieta, D. José Ramón Naranjo Orovio, D. Fernando Rodríguez Artalejo y D. Joaquín Arenas Barbero.

Comité Científico Asesor

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, se aprobó, a finales de 2013, la creación de un Comité Científico Asesor de la Fundación CIEN.

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 el 19 de febrero de 2015, S.M. la Reina Doña Sofía se reunió con el





Comité Científico Asesor de la Fundación CIEN. A su llegada al centro, la Reina fue recibida por el director general del Instituto de Salud Carlos III, Antonio Andreu; el director científico de la Fundación CIEN y del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Jesús Ávila; y la gerente de la Fundación CIEN y CIBERNED, M^a Ángeles Pérez.

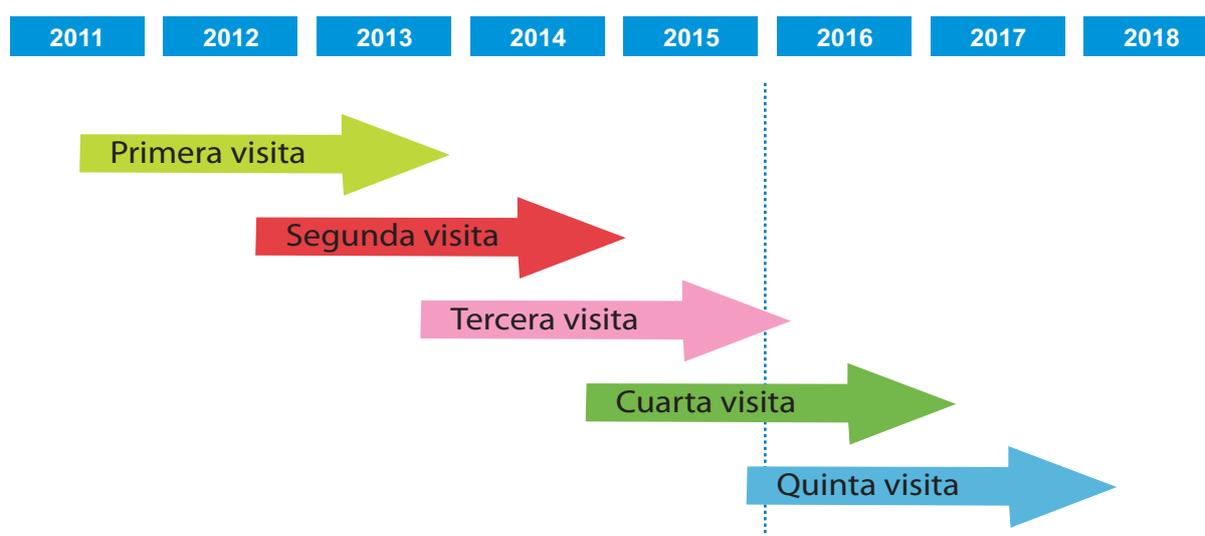
Posteriormente, la Reina mantuvo una reunión informativa con los miembros del Comité Científico Asesor de la Fundación CIEN, entre los que se encontraban el director científico adjunto de CIBERNED, Miguel Medina Padilla, el investigador del Centro Nacional de Biotecnología del CSIC (CNB) y CIBERNED, José Ramón Naranjo; el investigador principal de CIBERNED y profesor del Centro Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Javier de Felipe; y el catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública en la Universidad Autónoma de Madrid, 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 en lo relativo a su repercusión social. Una vez concluido el reclutamiento de los voluntarios y la constitución de la cohorte de estudio del "Proyecto Vallecas" a finales de 2013, durante el año 2015 se han simultaneado la segunda, tercera cuarta y quinta visitas de los voluntarios, de forma que se ha superado el

ecuator de los cinco años de seguimiento originalmente previstos en este estudio longitudinal, como se observa en la siguiente figura.

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. Este archivo tiene el objetivo de asegurar la fiabilidad y seguridad de los datos y permitir a su vez un análisis más eficaz de los mismos. Los prime-



1. PERFIL Y PRESENTACIÓN

ros 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 2015 se ha publicado la primera descripción del "Proyecto Vallecas" en una revista científica internacional (ver sección 6 de este informe). El proyecto está generando gran interés entre la comunidad científica y esperamos seguir presentando nuestros resultados en congresos nacionales e internacionales, así como publicar los primeros artículos científicos del análisis longitudinal a lo largo del año 2016.

A medida que el proyecto avanza se va produciendo una cantidad de información cada vez más rica y más 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 próximos meses iniciaremos 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

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 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.

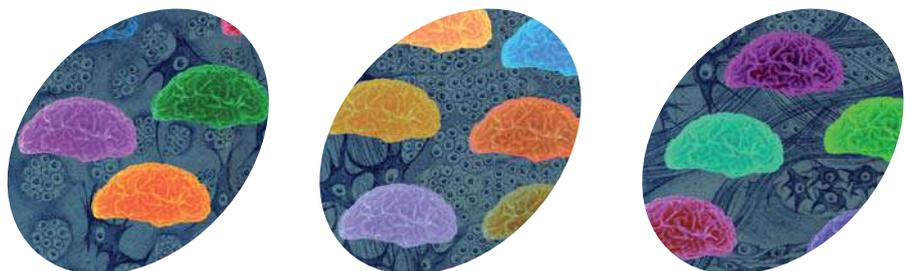
El modelo de investigación desarrollado en el Centro Alzheimer puede ser aplicado igualmente a otras residencias y otros Centros de Día de la Comunidad de Madrid. De hecho, el modelo del Proyecto Alzheimer en otros entornos sociosanitarios se está aplicando a los centros de día de las Asociaciones de 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.

Además, se ha diseñado, en colaboración con la Dirección General del Mayor de la Comunidad de Madrid y con la Universidad Europea de Madrid, el proyecto Madrid+CIEN, dirigido a crear una cohorte de sujetos centenarios en nuestra Comunidad. El estudio tiene como objetivos el establecimiento del perfil cognitivo de las personas centenarias que no presentan demencia, el estudio de la evolución de este perfil a lo largo de un periodo de tres años y el establecimiento de una cohorte de centenarios en los que sea posible plantear estudios de terapias no farmacológicas.



Informe *e* de gestión

Durante el año 2015, la Fundación CIEN ha continuado aplicando un modelo de gestión caracterizado por la optimización de los recursos y la racionalización de los gastos para ajustarse a una realidad presupuestaria marcada por una situación de crisis de financiación, si bien la Fundación CIEN está comprometida con el mantenimiento de la inversión en investigación, desarrollo e innovación como garantía de futuro y poniendo sus resultados al servicio de la sociedad. La Fundación CIEN potencia la formación integral de sus investigadores como soporte básico para una investigación de calidad y como valor estratégico y diferencial.





2.1. Aspectos generales de gestión

El presupuesto de ingresos gestionado por la Fundación CIEN durante el ejercicio 2015 supera ligeramente los 2,5 millones de euros, provenientes principalmente de la aportación anual del ISCIII, cuyo importe en 2015 ascendió a 825.000€. Es destacable, un año más, el esfuerzo y compromiso de la Fundación Reina Sofía con la labor investigadora desarrollada por la Fundación CIEN, materializados en unos ingresos superiores a 400.000 euros en 2015, además de la cesión de uso del edificio y equipamiento.

Durante 2015 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)", a través de la participación de la Fundación CIEN en la Red Europea de Centros de Excelencia (COEN).

La red COEN ha aprobado la financiación de cinco proyectos "Pathfinder" por un importe de alrededor de tres millones de euros, tres de ellos con participación española. La Fundación CIEN asume el compromiso de financiar con 550.000 euros los proyectos seleccionados en dicha convocatoria, que serán ejecutados por grupos 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

La Fundación CIEN es una fundación de ámbito estatal, dependiente del Ministerio de Economía y Competitividad.

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

El Instituto de Salud Carlos III, en ejercicio de sus funciones de planificación, fomento y coordinación de la investigación e innovación biomédica y sanitaria, resuelve conceder a la Fundación CIEN en 2015 una asignación nominativa para gastos corrientes de 675.000 euros y una asignación nominativa para gastos de capital de 150.000 euros. La asignación correspondiente al ejercicio 2014, experimentó una apreciable reducción presupuestaria respecto a ejercicios anteriores, debido a diferentes factores como la finalización de varios acuerdos de colaboración entre la Fundación CIEN y otras instituciones, por alejarse el objetivo de dichas colaboraciones





de los fines de la Fundación. Asimismo, por la resolución del ISCIII se le concedió a la Fundación CIEN una asignación nominativa para el año 2014 de 50.000 €.

El detalle de los ingresos totales obtenidos en 2015 y 2014 ha sido el reflejado en la tabla de abajo.

En 2014 se extingue la encomienda de gestión de dos proyectos: "Refuerzo del sistema de salud y de la prevención para la lucha contra las enfermedades infecciosas en la región Amhara-Etiopía" (Proyecto de Amhara-Eth) y "Centro de referencia para el control de endemias de Guinea Ecuatorial" (CRCE). Esta circunstancia tiene su reflejo en una disminución del importe de ingresos en 2015.

La partida "Reintegro de ayudas y subvenciones" se corresponde con el saldo resultante de la auditoría de cuentas de la II convocatoria de ayudas para proyectos de investigación en enfermedad de Alz-

heimer y enfermedades relacionadas y del proyecto del subprograma INNPACTO (convocatoria 2012).

Además, la Fundación ha obtenido ingresos adicionales por la prestación de servicios como consecuencia de varias actividades.

En relación a los gastos, en 2015 se mantiene una proporción de gastos similar al ejercicio 2014. La significativa reducción de la partida "Ayudas Monetarias y otros", es resultado de la finalización del acuerdo de encomienda de gestión de los dos proyectos anteriormente indicados (Amhara-Etiopía y CRCE).

El resto de partidas de gastos experimentan disminuciones menos apreciables como consecuencia de los esfuerzos por reducir los gastos con carácter general, ajustándose a la realidad presupuestaria marcada por la situación de crisis de financiación.

Ingresos totales de la Fundación CIEN en 2015

	2015	2014
Subvención anual del ISCIII	825.000,00 €	50.000,00 €
Remanentes subvención del ISCIII años anteriores	89.068,99 €	1.028.109,01 €
Encomiendas de gestión	0,00 €	733.278,65 €
Subvenciones ISCIII de capital imputada a resultados	65.365,39 €	69.059,16 €
Reintegros de ayudas y subvenciones	45.074,96 €	828,61 €
Subvenciones públicas para proyectos	423.582,70 €	417.818,22 €
Donaciones y legados afectos a proyectos	377.567,78 €	311.844,42 €
Otras donaciones y legados	637.018,49 €	441.132,26 €
Ventas y otros ingresos de la actividad mercantil	110.379,36 €	104.587,59 €
Ingresos Financieros	1.219,24 €	6.728,54 €
TOTAL	2.574.276,91 €	3.163.386,46 €



Ingresos derivados de la prestación de servicios en 2015

	2015	2014
Producción de energía	12.982,68 €	8.028,32 €
Ingresos obtenidos por la realización de resonancias magnéticas y colaboración en proyectos Investigación	91.748,90 €	95.093,62 €
TOTAL	104.731,58 €	103.121,94 €

La partida de personal se incrementa debido al abono de parte de la paga extraordinaria correspondiente a diciembre de 2012.

2.3. Gestión de Recursos Humanos

Desde el departamento de Recursos Humanos de la Fundación CIEN se gestiona el personal científico y técnico que coopera en la realización de los diversos proyectos de investigación, tanto aquellos concedidos por organismos públicos como privados. La Fundación CIEN fomenta el compromiso personal y colectivo con la misión institucional, así como el sentido de pertenencia a la organización.

Promueve hábitos y procedimientos adecuados a las necesidades y expectativas de nuestros investigadores que otorgan un valor añadido incalculable y en el que la satisfacción personal y la retención de talento son fundamentales. La Fundación CIEN potencia la formación integral de sus investigadores como soporte básico para una investigación de calidad y está comprometida con el mantenimiento de la inversión en investigación, desarrollo e innovación, como garantía de futuro y poniendo sus resultados al servicio de la sociedad.

Los investigadores de la Fundación CIEN, además de llevar a cabo los proyectos asignados, colabo-

Distribución de los gastos de la Fundación CIEN en 2015

	2015	%	2014	%
Ayudas monetarias y otros	341.349,65 €	13,34%	871.813,84 €	27,71%
Variación de existencia de mercadería	-19.290,78 €	-0,75%		
Aprovisionamientos	173.885,09 €	6,79%	203.325,46 €	6,46%
Gastos de personal	850.264,09 €	33,22%	804.343,96 €	25,56%
Otros gastos de la actividad	705.055,86 €	27,54%	742.897,00 €	23,61%
Dotaciones para amortización de inmovilizado	508.305,00 €	19,86%	508.804,38 €	16,17%
Deterioro y resultados por enajenación del inmovilizado	0,00 €	0,00%	15.175,15 €	0,48%
Diferencias de cambio	84,51 €		92,53 €	
TOTAL GASTOS	2.559.653,42 €		3.146.452,32 €	





ran con otras instituciones en una labor didáctica y social de difusión de los últimos avances y nuevas técnicas de prevención sobre la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas. La estrecha colaboración con las asociaciones de enfermos de Alzheimer de distintas comunidades autónomas nos ayuda a desarrollar una investigación de prestigio reconocido y sensible con la sociedad. La Fundación CIEN, gracias a la labor desarrollada por sus profesionales, se ha convertido en un referente nacional e internacional en la investigación de enfermedades neurológicas.

La Fundación CIEN es consciente de trabajar en un entorno cada día más globalizado y dinámico, más competitivo e influenciado, tanto por las nuevas tecnologías como por las nuevas demandas de la sociedad. Por eso, el verdadero elemento diferenciador y generador de éxito en la investigación radica en la calidad y aportación de los profesionales que configuran su organización. Desde esta perspectiva, el desarrollo de la investigación que se realiza en nuestra Fundación está supeditado al de sus competencias clave, como son la eficacia personal, el liderazgo y la capacidad de gestión. Por eso, desde la Fundación CIEN, siempre teniendo en cuenta la igualdad de oportunidades, nos preocupamos por el desarrollo constante de todos nuestros profesionales.

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

La Fundación CIEN, de acuerdo con su política de captación y retención de talentos, ha seguido orientando sus procesos selectivos a conseguir personal altamente cualificado, cuyos niveles de competencias técnicas y conductuales se adecuen a los perfiles de los puestos convocados.

Todas las plazas convocadas por la Fundación CIEN son definidas con un perfil concreto, titulación exi-

gida, requerimientos de la plaza y funciones a desarrollar. Además, se han provisto mediante el procedimiento de concurso abierto, desde 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 y valorándose objetivamente los méritos de los concursantes. Este procedimiento es acorde al punto 6.2 de la norma ISO 9001:2008.

En 2015, la Fundación CIEN ha contado con un total de 58 profesionales, de los que 33 han sido contratados con cargo tanto a subvenciones como a concurrencia competitiva, 14 son becarios, 3 técnicos de laboratorio y anatomía en prácticas, 2 voluntarios que han colaborado desinteresadamente en las actividades de la Fundación CIEN, 1 MIR en formación y 5 han desarrollado su actividad gracias a los convenios de colaboración suscritos.

También forman parte del personal de la Fundación CIEN, el personal investigador y técnico de apoyo financiado a través de CIBERNED y de los convenios de colaboración para investigación suscritos por la Fundación CIEN.

La Fundación CIEN, siguiendo con su compromiso con los jóvenes investigadores y la colaboración con instituciones públicas y privadas, ha participado en el programa de "promoción de empleo joven e implantación de la Garantía Juvenil en I+D+I en el Subprograma Estatal de Incorporación, del Programa Estatal de Promoción del Talento y su Empleabilidad, en el marco del Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación 2013-2016" con cuatro contratos formalizados en 2015 y uno en 2016. También ha firmado un convenio con la Comunidad de Madrid en colaboración con el Massachusetts Institute of Technology (MIT) en el Proyecto M+VISION para atraer investigadores internacionales de reconocido prestigio dentro del programa "COFUND del Séptimo Programa Marco,



2. INFORME DE GESTIÓN

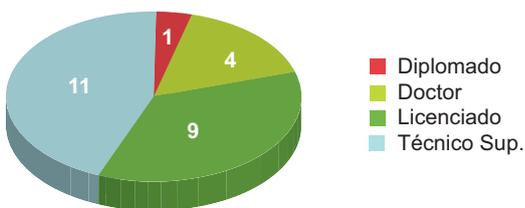
en el marco de la convocatoria FP7-PEOPLE-2011-COFUND”.

Los departamentos que componen la Fundación CIEN y en los que han desarrollado su labor nuestros profesionales, personal facultativo, investigador y de gestión con un alto grado de compromiso, son:

- **Departamento de Gestión y Administración**
- **Departamento de Neuroimagen**
- **Departamento de Neuropatología y Banco de Tejidos**
- **Departamento de Laboratorio**
- **Unidad Multidisciplinar de Apoyo (UMA)**

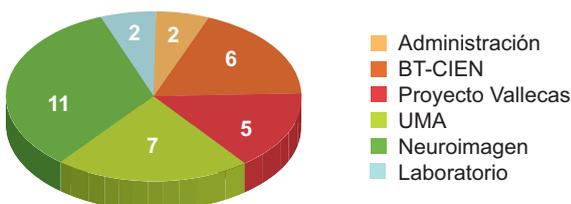
Los recursos humanos dedicados a la realización de las actividades de la Fundación quedan reflejados en el siguiente cuadro:

Personal investigador por categorías



Relación de personal de la Fundación CIEN en 2015:

Distribución de personal por área de especialización



2.3.1 Plan de formación

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

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

Entre los cursos realizados por nuestro personal destacan los siguientes:

- **Aplicación SPSS y análisis estadístico**
- **Atención especializada en Terapia Ocupacional**
- **Funciones administrativas en los centros sanitarios**
- **Liderazgo, organización del trabajo en equipo y solución de problemas**
- **Estudios de urgencias en tomografía computerizada: cráneo**
- **Los técnicos de formación profesional y la infección nosocomial**

En 2015 la Fundación CIEN ha ofertado o participado en las siguientes actividades formativas:

Cursos y eventos

- **Curso “V Curso de Demencias neurodegenerativas”**. Del 9 al 13 de marzo de





- 2015. UIPA (Unidad de Investigación del Proyecto Alzheimer Fundación CIEN-Fundación Reina Sofía) y UNED (Departamento de Psicología Básica I). Madrid. España.
- Curso "Prevención de Riesgos Laborales en las salas de resonancia magnética de uso médico". 21-22 de abril de 2015. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el trabajo. Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas Fundación CIEN. Madrid. España.
- "Día Internacional de la Radiología" 8 de noviembre de 2015. Fundación CIEN, Fundación Reina Sofía y la Sociedad Española de Graduados en Radiología. Madrid. España.
- Curso de Atención especializada en Terapia Ocupacional. Belén Frades Payo. Octubre-Diciembre 2015. Organizado por Comisiones Obreras.

Prácticas

- Prácticas de Neuropatología. IES Moratalaz. Laura Sáiz Auz. De septiembre de 2014 a marzo de 2015. Madrid. España.
- Prácticas de Neuropatología. Universidad Autónoma de Madrid. Valentina González Álvarez. De junio a diciembre de 2015.
- Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Madrid. Neuropatología. M^a Dolores Arrabal Ortiz. De julio de 2014 a junio de 2017. Madrid. España.
- Prácticas de fin de grado en Psicología. Universidad Rey Juan Carlos. UMA. Virginia Chaves Morillo. De enero de 2015 a marzo de 2015. Madrid. España.
- Prácticas de fin de grado en Psicología. Universidad Autónoma de Madrid. UMA. Sandra Martín Sesma. De octubre de 2015 a enero de 2016. Madrid. España.
- Prácticas fin de grado en Psicología. Universidad de Santiago de Compostela. UMA. Carlos M. Nieto Doval y Clara Suárez Varela. De septiembre de 2014 a mayo de 2015. Madrid. España.
- Prácticas de Neuroimagen. Colegio Santa Gema. Marta Molero Carton. De enero a febrero de 2015. Madrid. España.

- Prácticas de Derecho. Universidad Carlos III. Administración- Neuropatología. Lorena Hernández de Cáceres. De febrero a mayo de 2015. Madrid. España.
- MIR Neuropatología. Hospital Universitario La Paz. Lara Sanz Irene. De enero a diciembre de 2015. Madrid. España.

Trabajos de posgrado

- Trabajo fin de máster. Universidad de Alcalá de Henares. UMA. Isabel Faro Burgos. De junio a septiembre de 2015.
- Trabajo fin de grado. Universidad Complutense de Madrid. Neuropatología. Rebeca Pérez Rodríguez. De febrero a abril de 2015.
- Trabajo fin de máster: Apolipoproteína E4: Caracterización neuropsicológica y relación con el deterioro cognitivo. Máster en Investigación en Psicología impartido por la Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED). Marina Ávila Villanueva. Septiembre de 2015.
- Doctorado en Neurociencias impartido por la Universidad Complutense de Madrid (UCM). Título de Doctor en Psicología de Miguel Ángel Fernández Blázquez con la tesis titulada: Estudio de las variables asociadas a la aparición del parpadeo atencional. Septiembre de 2015.
- Trabajo fin de máster en Antropología Física (Evolución y Biodiversidad Humanas): Perfil dermatoglífico de la Enfermedad de Alzheimer. Isabel Faro Burgos Codirigido: Meritxell Valentí - Esperanza Gutiérrez Redomero. Septiembre de 2015. Universidad Alcalá de Henares.

Becas

- Beca Mapfre-Fundación Reina Sofía 2015-2016. Participación en proyecto de investigación de enfermedades neurodegenerativas, por un periodo de 6 meses prorrogado 6 meses más. UMA. Ana Rebollo Vázquez. De abril 2015 a abril de 2016.
- Beca Madrid-MIT +VISION en imagen biomédica traslacional. Neuroimagen.



2. INFORME DE GESTIÓN





Christopher Long. De noviembre de 2014 a noviembre de 2015.

- Beca europea. Prácticas de Psicología de estudiante italiana Ilaria Giovanelli. De octubre a diciembre de 2015.

Tareas docentes

- Módulo “El perfil profesional del neuropsicólogo. Máster de Neuropsicología Clínica”. Enero de 2015. Instituto Superior de Estudios Psicológicos (ISEP).
- Módulo “Evaluación neuropsicológica: atención, gnosis, praxias y funciones ejecutivas”. Máster de Neuropsicología Clínica. Impartido por Miguel A. Fernández. (UMA). Febrero de 2015. Instituto Superior de Estudios Psicológicos (ISEP).
- Módulo “Exploración neuropsicológica, test de cribado. Más allá del Mini Mental y taller de exploración neuropsicológica”. Curso estar al día diagnóstico precoz del deterioro cognitivo. Impartido por Miguel A. Fernández. (UMA). Abril de 2015. Sanitas.
- Curso “Evaluación neuropsicológica del Daño Cerebral Sobvenido”. Impartido por Miguel A. Fernández. (UMA). Septiembre de 2015. Escuela de Ciencias de la Salud y de la Atención Social de la Junta de Extremadura.
- Módulo “Educación física adaptada como herramienta formativa en la niñez (conducta motriz, bases neurológicas del movimiento)”. Máster de necesidades específicas de apoyo educativo. Impartido por Miguel A. Fernández. (UMA). Noviembre de 2015. Universidad de Vigo.

2.3.2 Prevención de Riesgos Laborales

A continuación se detallan aquellas actividades derivadas de la gestión preventiva realizadas durante 2015, que han contribuido a la correcta implantación y aplicación del plan de prevención de riesgos laborales establecido en la organización.

En colaboración con el Servicio de Prevención Ajeno, se ha establecido una programación anual de actividades preventivas que incluye actividades como la realización de visitas de seguridad y seguimiento, la planificación de los reconocimientos médicos de empresa o la adaptación de los puestos para trabajadores especialmente sensibles.

En el mes de junio se realiza el simulacro de emergencia anual con evacuación total del centro, en el que participan todos los miembros de la plantilla así como voluntarios y colaboradores.

En relación con la vigilancia de la salud, se han realizado 15 reconocimientos médicos específicos.

En la siguiente tabla se especifican los diferentes modelos de reconocimientos médicos realizados a los trabajadores en función de los riesgos inherentes al trabajo, en virtud del artículo 22 de la Ley de Prevención de Riesgos Laborales.

Los exámenes de salud han incluido una historia laboral con descripción detallada del puesto de trabajo, el tiempo de permanencia en el mismo, los

Modelo de reconocimiento médico	Nº trabajadores
RM Pantalla de visualización de datos	11
RML Agentes Biológicos - Pantalla visualización datos	1
RML Agentes Biológicos-P.Visual. Datos- Pos.Forzadas- R.Químico	3



riesgos detectados en el análisis de las condiciones de trabajo y las medidas de prevención adoptadas, así como datos de anamnesis, exploración clínica, control biológico y estudios complementarios, dirigidos y elegidos en función de los riesgos inherentes al trabajo desempeñado.

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

Desde su creación, la Fundación CIEN desarrolla proyectos de investigación centrados, especialmente, en la enfermedad de Alzheimer y las patologías relacionadas. En España, esta enfermedad afecta a cerca de medio millón de personas y se prevé que, con el aumento de la esperanza de vida, en 2050 esta cifra se haya duplicado, ya que la edad es uno de los principales factores de riesgo de padecerla. Afecta al 10% de la población mayor de 65 años y casi a la mitad de los mayores de 85.

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 neurológicas y promoviendo la participación en convocatorias presentadas por agencias financiadoras

nacionales e internacionales. Los principales proyectos en los que se ha trabajado durante 2015 son los siguientes:

- Proyecto Alzheimer: 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 2015: 914.068,99 euros
- Proyecto Vallecas: Estudio multidisciplinar para la detección precoz de la enfermedad de Alzheimer. Presupuesto para el ejercicio 2015: 302.320,12 euros.
- Proyectos de investigación concedidos en concurrencia competitiva vigentes en 2015:
 - PI12/03018: Perfil de la patología de Alzheimer asociado a la edad (Estudio 85+CIEN). Proyecto de tres años financiado por el ISCIII y liderado por el doctor Alberto Rábano Gutiérrez. El presupuesto en 2015 asciende a 4.840,00 euros (presupuesto total del proyecto 19.965,00 euros).





- PT-2012-0769-010000: Diseño y construcción de un sistema para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer basado en espectroscopia raman laser (proyecto INNFACTO). Proyecto de tres años financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad, Dirección General de Innovación y Competitividad, liderado por el doctor Alberto Rábano Gutiérrez. El presupuesto en 2015 asciende a 17.295,0 euros (presupuesto total del proyecto 93.320,0 euros).
- 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 2015. 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.

2.4.2 Becas y ayudas

Durante 2015 la Fundación CIEN ha concedido / realizado las siguientes becas:

- Beca Mapfre-Fundación Reina Sofía 2013-2015. Estancia de seis meses, prorrogada por un periodo similar (máximo 12 meses) en el Programa de Investigación en Demencia en el Alzheimer's Disease Center de la Universidad de Texas, San Antonio (EE.UU.), dirigido por el profesor George Perry, y en Case Western Reserve University. Cleveland, Ohio (EE.UU.). La estancia de Gorka Guereñu Lopetegui finalizó en enero 2015.
- 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.
- PEJ-2014-C-19788. Resolución de 23 de octubre de 2015 de la Secretaría de Estado de

Investigación, Desarrollo e Innovación del Ministerio de Economía y Competitividad concediendo subvenciones para la promoción de empleo joven e implantación de la garantía juvenil en I+D+i. Se financian cuatro actuaciones materializadas en la contratación de dos titulados universitarios y dos titulados en el marco de la Formación Profesional. Los contratos formalizados al efecto tendrán una duración mínima de dos años.

2.5. Política de calidad

Durante 2015 se ha superado satisfactoriamente la renovación de la certificación del Sistema de Gestión de la Calidad según la norma ISO 9001:2008 del Área de Gestión de la Fundación CIEN-CIBERNED y de la Gestión del Banco de Tejidos de la Fundación CIEN.

Anualmente se establecen Objetivos de la Calidad con la finalidad de conseguir una mejora continua en los procesos y obtener mayores niveles de satisfacción de los clientes, tanto externos como internos.

El sistema de Gestión de la Calidad se basa en procesos. Para ello, se analizan de forma continua los procesos básicos de la fundación, lo que constituye una herramienta de mejora constante que permite cumplir con los requisitos de clientes, reglamentos y leyes aplicables, así como optimizar los recursos de ésta.

Las herramientas utilizadas para llevar a cabo la revisión del sistema de la Gestión de la Calidad son las siguientes:

- 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.



2. INFORME DE GESTIÓN

- Indicadores de calidad de los procesos.
- Objetivos de calidad.
- Modificaciones internas o externas con influencia sobre el Sistema de Calidad.

La política de calidad de la Fundación CIEN persigue garantizar y optimizar los procesos relacionados con: la orientación al cliente externo e interno, el liderazgo, la participación del personal, el enfoque basado en procesos y la mejora continua.

2.6. Ley de Protección de Datos

La Fundación CIEN dispone de ficheros que contienen datos de carácter personal (incluyendo los sistemas de información, soporte y equipos empleados para el tratamiento de los mismos), de los cuales es responsable y deben ser protegidos de

acuerdo a lo dispuesto en la normativa vigente, Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal [LOPD]. Estos ficheros están contenidos en el Documento de Seguridad, así como las personas que intervienen en el tratamiento de los mismos y los locales en los que se ubican, sitios en la C/ Valderrebollo nº 5. 28031 de Madrid.

Como único responsable de los ficheros, la Fundación CIEN se compromete al cumplimiento de su obligación de secreto de los datos de carácter personal y de su deber de guardarlos, y a adoptar las medidas necesarias para evitar su alteración, pérdida, tratamiento o acceso no autorizado, habida cuenta en todo momento del estado de la tecnología, garantizando en todo momento el cumplimiento de la LOPD.

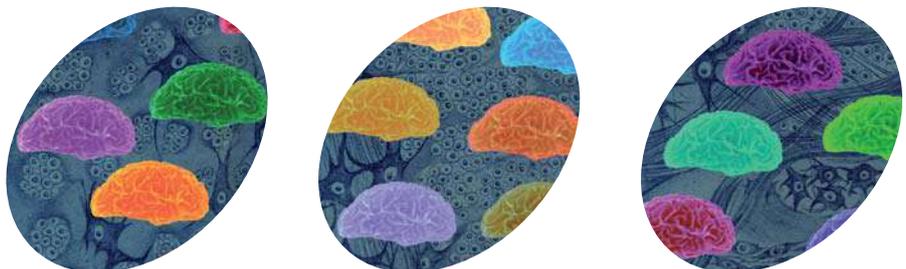


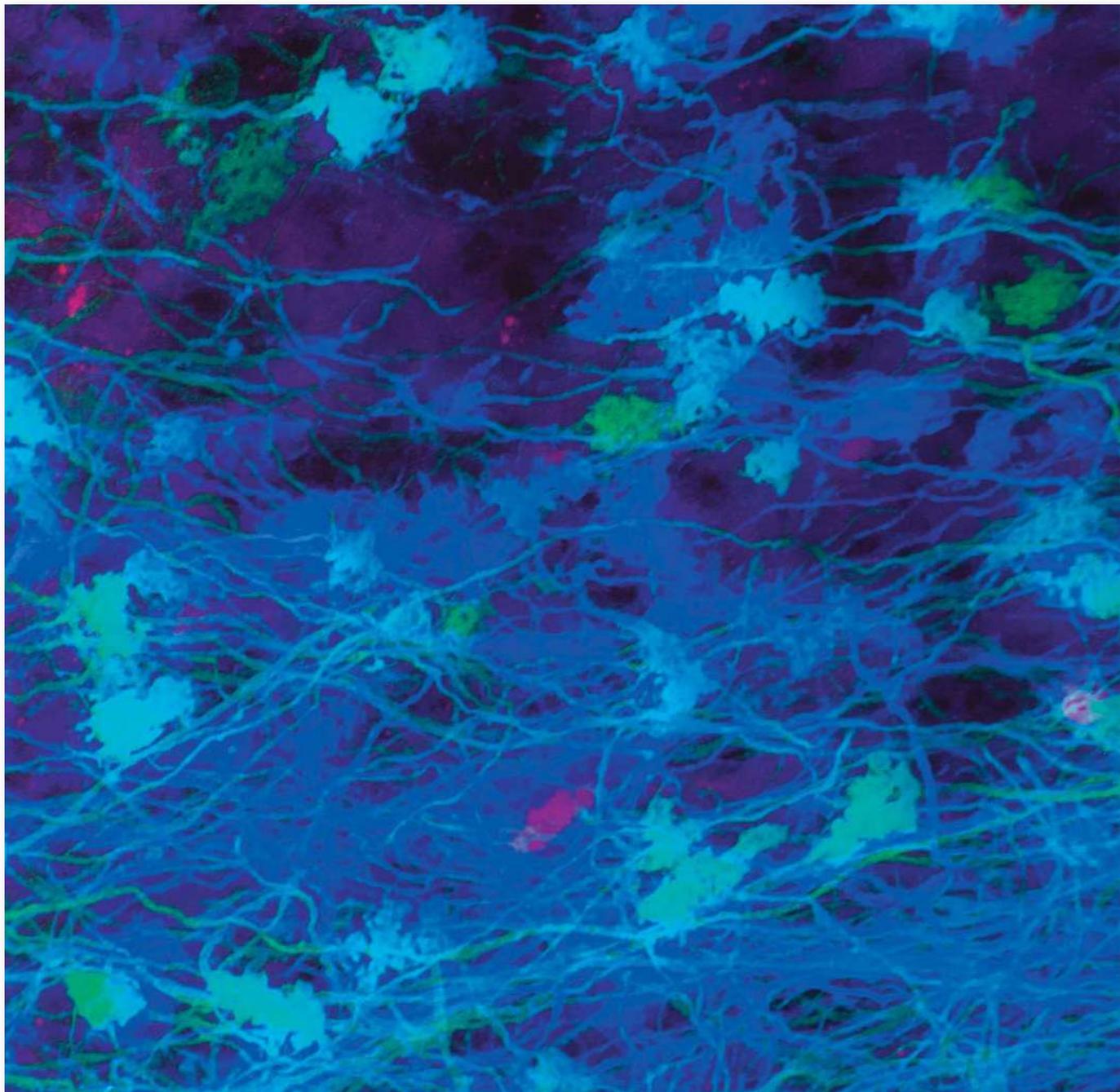
Equipo de administración de la Fundación CIEN - CIBERNED



Actividad científica

La UIPA está compuesta por 4 áreas departamentales: Unidad Multidisciplinar de Apoyo, Neuroimagen, Neuropatología y Laboratorio. Durante 2015, se ha seguido trabajando en el Proyecto Vallecas principalmente, además de otros proyectos de investigación como el Proyecto Alzheimer, la 'Detección de proteínas en la lágrima como biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer', el estudio '85+CIEN' o el proyecto internacional REGISTRY sobre la enfermedad de Huntington. Además, el BT-CIEN ha continuado aumentando el número de donantes inscritos, que ya supera las 600 personas.





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 del año 2007.

La UIPA cuenta con cuatro departamentos y unos objetivos concretos, entre los que destaca 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.

Con este tipo de estudios se accede a nuevos conocimientos genéticos y moleculares que tienen 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.

La complejidad es la principal característica de las enfermedades neurodegenerativas, puesto que afectan a la persona desde una triple perspectiva: el aspecto biológico, el ámbito clínico y el personal. Así, es necesario tener en cuenta los aspectos psicológicos y sociales que conlleva una demencia y ser conscientes de que cada día cobran más protagonismo cuestiones éticas y legales, como el derecho a la información y a la participación en las decisiones médicas.

A partir del desarrollo de ambas vertientes, la biológica y la clínica, se han gestado conceptos como el de investigación traslacional en Medicina. La actividad científica de la Fundación CIEN, se centra en esta idea: trasladar al ámbito clínico los avances obtenidos con la investigación básica. Para ello es necesario establecer vínculos de comunicación que ayuden a focalizar y rentabilizar los esfuerzos.

3.2. Estructura departamental

La actividad científica de la UIPA se estructura alrededor de cuatro áreas de investigación con funciones complementarias:

- Unidad Multidisciplinar de Apoyo
- Departamento de Neuroimagen
- Departamento de Neuropatología
- Departamento de Laboratorio

Desde la vertiente clínica, los profesionales de la Unidad Multidisciplinar de Apoyo (UMA) están en contacto diario con los pacientes que acuden al Centro Alzheimer de la Fundación Reina Sofía (CAFRS) y con las personas encargadas de las tareas asistenciales de estos pacientes, así como con la cohorte de voluntarios del 'Proyecto Vallecas' (estudio al que, por su envergadura dedicamos un bloque completo en esta memoria, véase el capítulo 4). Una de las actividades de investigación de





la UMA 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 resultará de gran utilidad para las investigaciones del resto de áreas científicas de la UIPA.

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 investigación sobre los procesos biológicos que intervienen en las demencias.

Los miembros de la UMA están en continuo contacto con estos profesionales, elaborando y contrastando hipótesis, y desarrollando diversos proyectos de investigación. Por último, los profesionales de la UMA desempeñan 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, autoricen y colaboren con las líneas de investigación.

3.2.1. Unidad Multidisciplinar de Apoyo

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

En 2007 se creó la Unidad Multidisciplinar de Apoyo (UMA), con una vocación traslacional para indagar en el conocimiento clínico-evolutivo de las demencias. Se establece como mediación de las ciencias básicas y los campos de las ciencias clínicas y sociales relacionadas con la salud, para fomentar el conocimiento en torno a las demencias neurodegenerativas y su aplicación. Un equipo de especialistas en Neurología, Psiquiatría y Neuropsicología, junto con la participación de los geriatras, terapeutas ocupacionales, fisioterapeutas y trabajadores sociales del área asistencial del centro, conforman la Unidad. Las pruebas que se llevan a cabo en la UMA constituyen la base de datos clínica y sociológica que, además de su interés intrínseco para investigación, da soporte a las muestras biológicas y de neuroimagen que se obtienen de forma sistemática en el centro.

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

Actividades del departamento

Además de la gran dedicación de los profesionales de la UMA al 'Proyecto Vallecas', éstos realizan sistemáticamente un diagnóstico clínico, sindrómico y etiológico de los pacientes que se encuentran en el CAFRS, tanto en régimen de internamiento (Unidades de Vida) como de asistencia diurna (Centro de Día). Para alcanzar este diagnóstico, los profesionales de la UMA, así como las personas encargadas de las tareas asistenciales, mantienen un estrecho



3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA

contacto diario con los pacientes que residen o acuden al CAFRS.

Otra función de la UMA es la supervisión periódica de la evolución de estos pacientes desde el punto de vista multidisciplinar, con aportaciones protocolizadas de Neurología, Psiquiatría, Neuropsicología, Sociología de la salud, Terapia Ocupacional, Fisioterapia y Geriatría.

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

En 2015 hubo 53 ingresos en Centro de Día y Residencia, de los cuales 35 firmaron el consentimiento para participar en las evoluciones periódicas multidisciplinarias. Junto a las 34 evaluaciones basales, se hicieron en total 490 evaluaciones clínicas (periodicidad semestral), 40 estudios de Resonancia Magnética (RM) cerebral (periodicidad anual) y durante este periodo se realizaron 249 analíticas.

Proyectos de Investigación

La Fundación CIEN apoya el uso de las nuevas tecnologías en la prevención, diagnóstico, pronóstico, tratamiento y seguimiento de las enfermedades neurodegenerativas. Con este y otros objetivos, además del Proyecto Vallecas y del Proyecto Alzheimer, durante el año 2015 se han llevado a cabo los siguientes proyectos y desarrollado las siguientes líneas de investigación por parte de la UMA:

Detección de proteínas en la lágrima como biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer

Actualmente, numerosos investigadores creen que tanto el desarrollo de las placas amiloideas, como la formación de ovillos neurofibrilares (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. Esta hipótesis, cada vez más aceptada, plantea que la enfermedad tiene un componente sistémico importante que se manifiesta con alteraciones periféricas años antes de que aparezcan síntomas. Teniendo en cuenta que las futuras potenciales terapias tendrán que implementarse en etapas muy tempranas de la enfermedad en las que la precisión del diagnóstico clínico disminuye, y que actualmente los biomarcadores aceptados (τ , p- τ y $A\beta$ 42) requieren la

EVALUACIONES PERIÓDICAS MULTIDISCIPLINARES EN 2015

Ingresos en Centro de Día y Residencia	53
Consentimientos informados	35
Evaluaciones basales	34
Evaluaciones clínicas	490
Estudios de Resonancia Magnética cerebral	40
Analíticas	249





toma de LCR, numerosos grupos de investigación están centrando su interés en la búsqueda de biomarcadores de la enfermedad en fluidos y tejidos accesibles como la sangre o la saliva.

El ojo es una estructura que está altamente inervada por el sistema nervioso simpático y parasimpático. En particular por el sistema nervioso parasimpático y, a través del neurotransmisor acetilcolina, controla numerosos procesos como son la secreción lagrimal, el diámetro pupilar o la presión intraocular (Pintor, 2009).

Las terminales nerviosas parasimpáticas, que proceden del ganglio ciliar, estimulan la glándula lagrimal principal a través de los receptores muscarínicos M1 y M3 y, como consecuencia, la acetilcolina favorece la producción del componente acuoso de la lágrima, así como la secreción de las proteínas que forman parte de esta (Dartt, 2009).

Por todo ello, se plantea la hipótesis de que biomarcadores de la EA, como es el caso de la proteína Tau, que se ha visto modifica la actividad de los receptores muscarínicos de acetilcolina en animales de laboratorio (Gómez-Ramos et al., 2009, Martínez-Águila et al. 2014), también estuviera presente en lágrima humana. Y lo mismo podría ocurrir con otros marcadores relacionados con la EA como la proteína 14.3.3 (Sluchanko NN, 2011, Qureshi HY, 2013), la β -amiloide 40 y β -amiloide 42 (Van Setten, 1996) y algunas citoquinas proinflamatorias (Benito MJ, 2014, VanDerMeid KR, 2011) entre otros.

Entre los objetivos del proyecto se encuentran:

- Reclutamiento, tipificación y clasificación de los participantes en el proyecto a través de una exhaustiva evaluación neurológica y neuropsicológica a fin de conocer el perfil clínico y cognitivo de los participantes.

- Previa firma de consentimiento informado, toma de muestras de lágrimas (técnica de Schirmer) en los participantes (individuos sin deterioro cognitivo ligero y en pacientes con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer en estadio leve -estadio GDS 3 y 4 de Reisberg).
- Determinación en el laboratorio de los biomarcadores a estudio.
- Comparación de los resultados de las muestras obtenidas en los tres grupos de estudio.
- Y elaboración de una base de datos asociados que albergue toda la información de los pacientes/controles y de las muestras.

Todo ello con el fin de encontrar biomarcadores relacionados con la EA que nos permitan realizar el diagnóstico de la enfermedad, así como dilucidar su evolución y pronóstico.

El reclutamiento de los participantes se inició en 2014 y finalizó en 2015. En él participan la Asociación de familiares de enfermos de Alzheimer y otras demencias de Soria, la Asociación Alzheimer León, la Fundación CIEN y el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. En total se han recogido unas 100 muestras, que se analizarán en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa a lo largo de 2016.

En el área de neuropsiquiatría de la UMA, destacan las siguientes líneas de investigación, derivadas de proyectos principales como el Proyecto Alzheimer, con pacientes del CAFRS.

Escala IDEAL

Participación en "Validación de la Escala IDEAL en población española: estudio multicéntrico en pacientes con demencia". El estudio intenta validar en España una escala que valore múltiples dimensiones de las demencias. El objetivo es conseguir una mejor detección de las distintas necesidades de atención de los pacientes que padecen demencia.



3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA

Se sabe que los distintos pacientes con demencia tienen distintas necesidades, pero no existen actualmente métodos de detección adecuados que las cubran todas. Para el estudio se ha recogido información de pacientes que acuden al Centro de Día del Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía (CAFRS) y de los que tenemos previamente su consentimiento informado. La información clínica se ha obtenido tanto a través de entrevistas con familiares como con la aplicación de distintas escalas ya validadas que valoran síntomas psicológicos y comportamentales de las demencias (SPCDs), sobrecarga del cuidador, funcionalidad y cognición global.

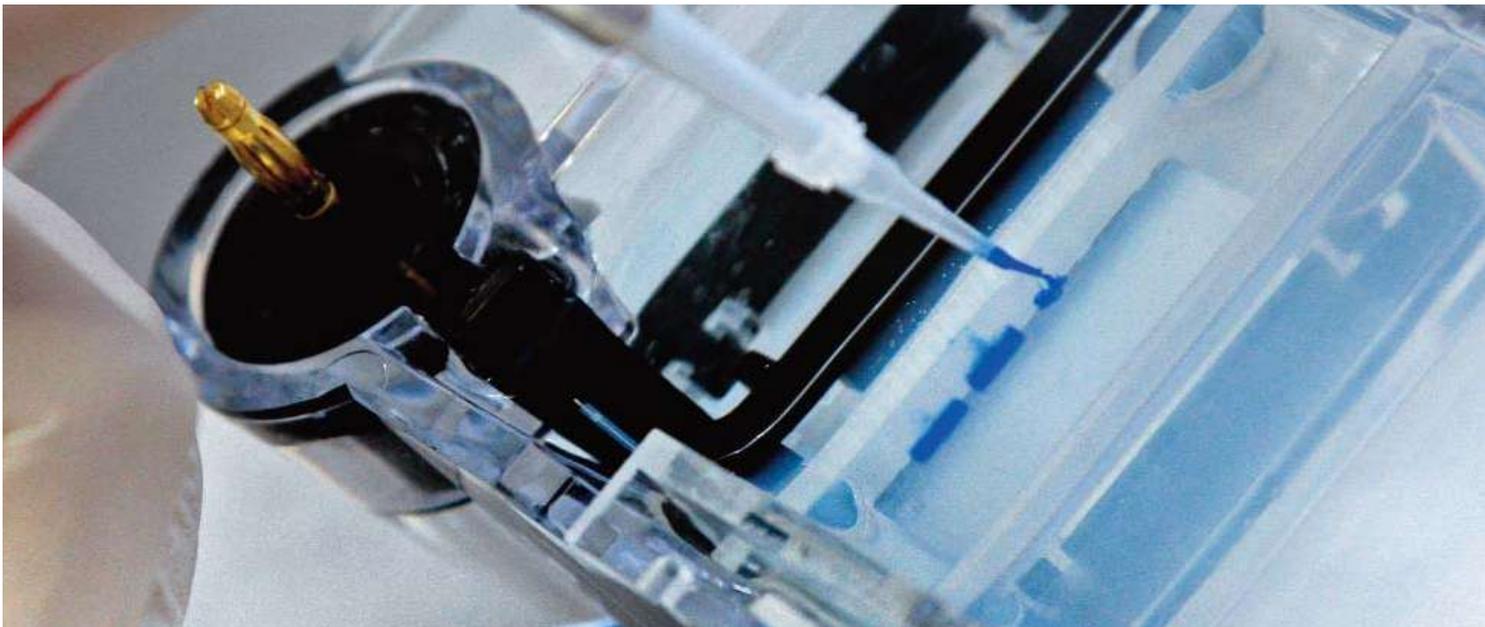
Personalidad en demencia

Esta línea de investigación intenta relacionar la personalidad previa que presentaba el paciente con el desarrollo de distintos SPCDs o de distintos síntomas cognitivos en la demencia. Desde hace años en la valoración inicial de los pacientes se incluía la

realización por parte de los familiares de referencia del inventario NEO-FFI. Este año se ha incluido el Cuestionario de Hetero-Anamnesis de Personalidad (HAP, en su versión original holandesa) tras su proceso de traducción. Los objetivos de la línea de investigación son la validación en España de esta escala, su comparación con los resultados obtenidos en el inventario NEO-FFI y su correlación con los datos clínicos de los pacientes estudiados.

Estudio longitudinal de los pacientes del CAFRS

Se trata de la recogida de información semestral de todos los pacientes tanto de Centro de Día como de Residencia de los que tenemos consentimiento para la realización de los test de evaluación. Existe una evaluación anual, más larga, realizada en el primer semestre del año, y una evaluación corta, realizada en el segundo semestre. En los pacientes de Residencia la recogida de información se realiza a través de los informes de las coordinadoras de las Unidades de Vida del CAFRS. En el primer semestre





se recoge información de las siguientes pruebas: Neuropsychiatry Inventory (NPI), Escala Cornell de Depresión en Demencia, Escala Cohen-Mansfield de Agitación en Demencia (CMAI), Inventario de Apatía (IA) y la escala APADEM-NH de apatía. En el segundo semestre se recoge información del NPI, IA y de la APADEM-NH. La información de los pacientes de Centro de Día se realiza mediante contacto telefónico con familiares de referencia. En el primer semestre se recoge información de las siguientes pruebas: Neuropsychiatry Inventory (NPI), Escala Cornell de Depresión en Demencia, Escala Cohen-Mansfield de Agitación en Demencia (CMAI) y del Inventario de Apatía (IA). En el segundo semestre se recoge información del NPI y del IA.

Esta recogida sistemática de información desde que el paciente entra a formar parte del estudio hasta que bien es trasladado a otro Centro de Día o el paciente fallece, junto con la información sistemática recogida a nivel neurológico, neuropsicológico y funcional, 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.

Proyecto REGISTRY

REGISTRY es un estudio observacional multicéntrico internacional llevado a cabo por el Grupo Europeo de Enfermedad de Huntington (EHDN, por su sigla en inglés) que tiene por objetivos:

- Obtener datos de la historia natural de la enfermedad en un gran espectro de personas afectas por la enfermedad de Huntington (EH).
- Desarrollar nuevos instrumentos de medida para seguir o predecir el comienzo y la progresión de la enfermedad, así como mejorar los instrumentos existentes.
- Determinar cómo influyen los factores ambientales y genéticos tanto en la aparición

de los síntomas como en la progresión de la enfermedad, así como determinar la variabilidad familiar de estos factores.

- Acelerar la identificación e inclusión de participantes en los ensayos clínicos.
- Planear futuros estudios de investigación observacionales o intervencionales orientados a controlar mejor los síntomas y a posponer el comienzo de la enfermedad o a enlentecer la progresión de la enfermedad de Huntington.

La fuerza del estudio REGISTRY estriba en su naturaleza colaborativa. Todos podemos participar: sujetos con la mutación genética y sintomatología, sujetos con la mutación genética sin sintomatología, sujetos que descienden de una familia con antecedentes pero desconocen si tiene la mutación, sujetos que descienden de una familia con antecedentes y que tienen un estudio genético negativo, sujetos que no descienden de una familia con afectos... A partir de la información obtenida se creará un gran almacén de datos clínicos y biológicos (sangre y orina) que permita:

- Conocer mejor la progresión natural de la enfermedad de Huntington y los factores que intervienen, además del gen de Huntington, en su comienzo, forma de presentación y progresión.
- Identificar modificadores de la enfermedad a nivel genético, biológico y ambiental.
- Identificar biomarcadores de la EH más precisos y fiables.
- Revisar los fármacos utilizados en el manejo de los síntomas de la EH.
- Evaluar las enfermedades que se manifiestan, o no, junto con la EH.
- Estudiar el tipo de enfermedades de Huntington menos frecuentes (como la EH juvenil).
- Para muchas personas es una ocasión para participar en futuros ensayos clínicos y estudios intervencionales.

REGISTRY se realiza en 20 países europeos, en 173 centros y ha registrado ya a más de 12.000 sujetos.



3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA





Entre esos centros se encuentra la Fundación CIEN, donde durante 2015 se registraron 35 participantes.

Desde la segunda mitad de 2015, REGISTRY está transicionando progresivamente a ENROLL-HD, un estudio prospectivo de registro de una cohorte global con EH (Europa, EE.UU., Canadá, Argentina, Chile y otros).

Equipo de trabajo

El equipo de trabajo de la UMA lo componen los siguientes profesionales, con un perfil multidisciplinar:

Área de Neurología

- Teodoro del Ser Quijano (Dr. Medicina, especialidad Neurología). Coordinador de Neurología. Colaborador.
- María Ascensión Zea Sevilla (Dra. Medicina, especialidad Neurología).
- Meritxell Valentí Soler (Lic. Medicina, especialidad Neurología).
- Javier Olazarán Rodríguez (Dr. Medicina, especialidad Neurología) (hasta abril de 2015).

Área de Psiquiatría

- Jorge López Álvarez (Lic. Medicina, especialidad Psiquiatría) (hasta junio de 2015).

Área de Neuropsicología

- Miguel Ángel Fernández Blázquez (Dr. Psicología, especialidad Neuropsicología). Coordinador de Neuropsicología.
- Marina Ávila Villanueva (Lic. Psicología, especialidad Neuropsicología).
- Belén Frades Payo (Lic. Psicología, especialidad Neuropsicología).
- Ana Rebollo Vázquez (Lic. Psicología, especialidad Neuropsicología) (desde abril de 2015).
- María García Otero (Lic. Psicología, especialidad Neuropsicología) (desde diciembre de 2015).



3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA

Administración de la UMA

- Francisca Martínez Lois (Administrativa).

Colaboradores

Durante el año 2015 colaboró el siguiente equipo de trabajadores del CAFRS:

- Irene Rodríguez Pérez (Dipl. Terapia ocupacional, Residencia).
- Almudena Pérez (Dipl. Terapia ocupacional, Residencia).
- Inmaculada Barrero Rodríguez (Grad^o Terapia Ocupacional, Centro de Día).
- Cynthia Pérez Muñano (Técnico de formación y Dipl. Terapia ocupacional).
- Emma Osa Ruiz (Dipl. Fisioterapia, Residencia).
- Álvaro Sanabria Luque (Grad^o Fisioterapia, Residencia).
- 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 Geriatría).
- Rubén Díaz Campos (Grad^o Fisioterapia, Centro de Día) (hasta septiembre de 2015).
- Irene Gamarro García (Grad^o Fisioterapia, Centro de Día) (desde septiembre de 2015).



Equipo de la UMA





3.2.2. Departamento de Neuroimagen

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

En este sentido, las técnicas de neuroimagen, como la Resonancia Magnética (RM), han permitido importantes avances en la comprensión de los cambios cerebrales relacionados con la edad. La RM es un instrumento no invasivo que permite el estudio del envejecimiento normal de los individuos en diferentes momentos de su vida. Sin embargo, las técnicas de RM convencional son incapaces de detectar y cuantificar cambios microestructurales dependientes de la edad que sí han sido descritos en estudios *post 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, de la realización de otras técnicas de imagen como PET o CT a través de colaboraciones externas, así como del 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 2015 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



3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA

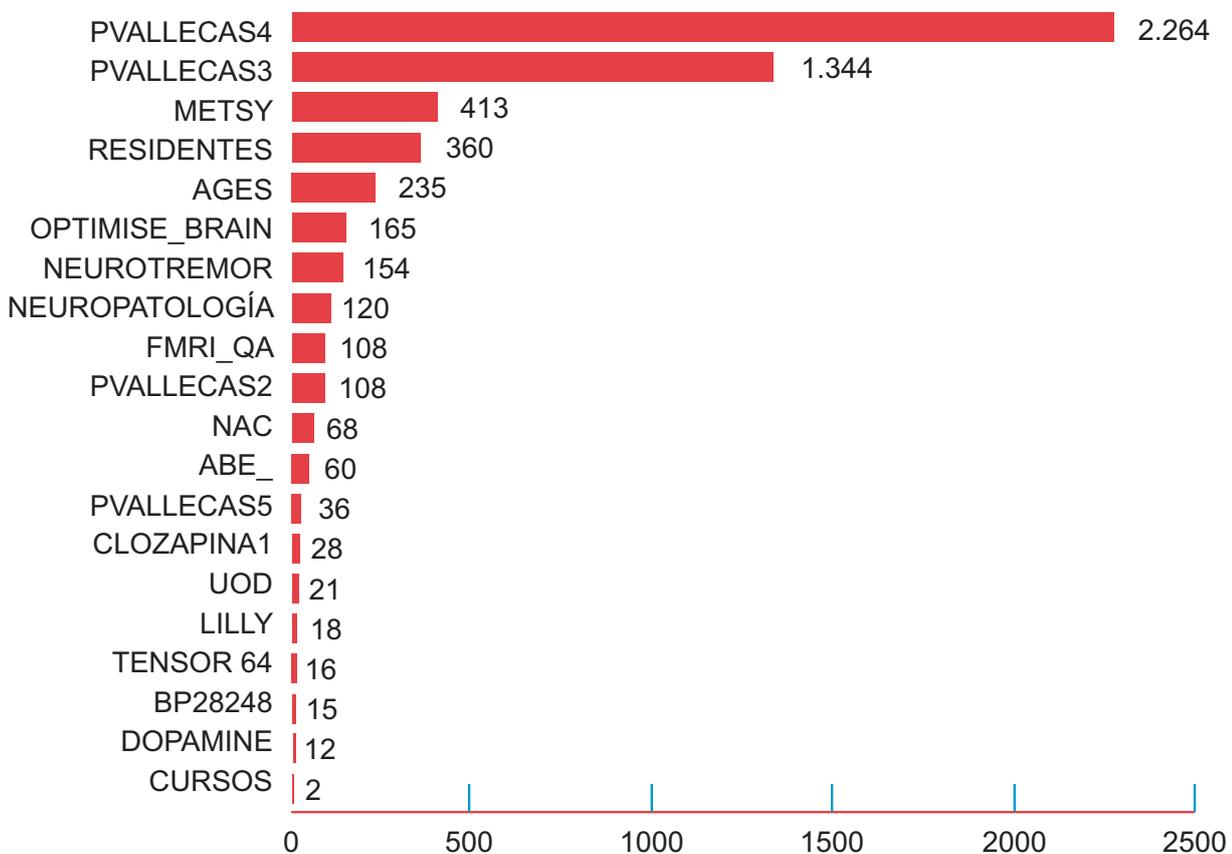
sobre la evolución de la enfermedad de Alzheimer: LY2062430 frente a placebo. Promotor: Eli Lilly.

- **“Optimise”** *Optimization of Treatment and Management of Schizophrenia in Europe*. IP: R. Kahn. University Medical Center Utrech. 2011-2013. CIBERSAM.
- **“Clozapina en primeros brotes de esquizofrenia como posible tratamiento preventivo de deterioro cerebral y clínico”**. Código protocolo: CLOZAPINA-1, Nº EudraCT: 2006-00200-34. IP: Dr.

Francisco Javier Sanz Fuentenebro. 2010-2013. 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

Número de estudios por procedencia 2015





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.

- **"BP28248"** Estudio en Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo para investigar la eficacia y la seguridad de RO4602522 añadido al tratamiento de base con los inhibidores de acetilcolinesterasa, donepezilo o rivastigmina, en pacientes con enfermedad de Alzheimer de intensidad moderada". N.º de protocolo BP 28248. Promotor F. Hoffmann- La Roche Ltd.

En 2015 se ha completado la adquisición de imágenes de RM de un total de 963 sujetos. En total se han realizado 5.547 estudios de Resonancia Magnética, distribuidos entre los distintos proyectos de investigación.

Desde la creación del departamento se han realizado 43.864 secuencias de RM, distribuidos según el año y el tipo de secuencia.

Prestación de servicios

El departamento de Neuroimagen dispone de un aparato de RM de 3T (GEHC, HDXt) equipado con doble sistema de gradientes de hasta 50mT/m, 3 antenas para estudios cerebrales (antena de cuadratura emisora/receptora, antena receptora de 8 canales y antena receptora de 16 canales) y antenas pequeñas para ratas y ratones. Los datos se almacenan en 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).
- Dr. Christopher Long (Investigador en imágenes de biomedicina Madrid-Massachusetts Institute of Technology).
- Eva Dueñas Moreno (Licenciada en Biología). Desde diciembre de 2015.
- María Molina Matas (Licenciada en Física). Desde diciembre de 2015.

Especialista en Radiodiagnóstico

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

Sección de adquisición

- Eva Alfayate Sáez (Coordinador Técnico en Radiodiagnóstico).



3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA

- Felipe García Fernández (Técnico Superior en Imagen para el Diagnóstico).
- Carmen Rojas Obregón (Técnico en Radiodiagnóstico).

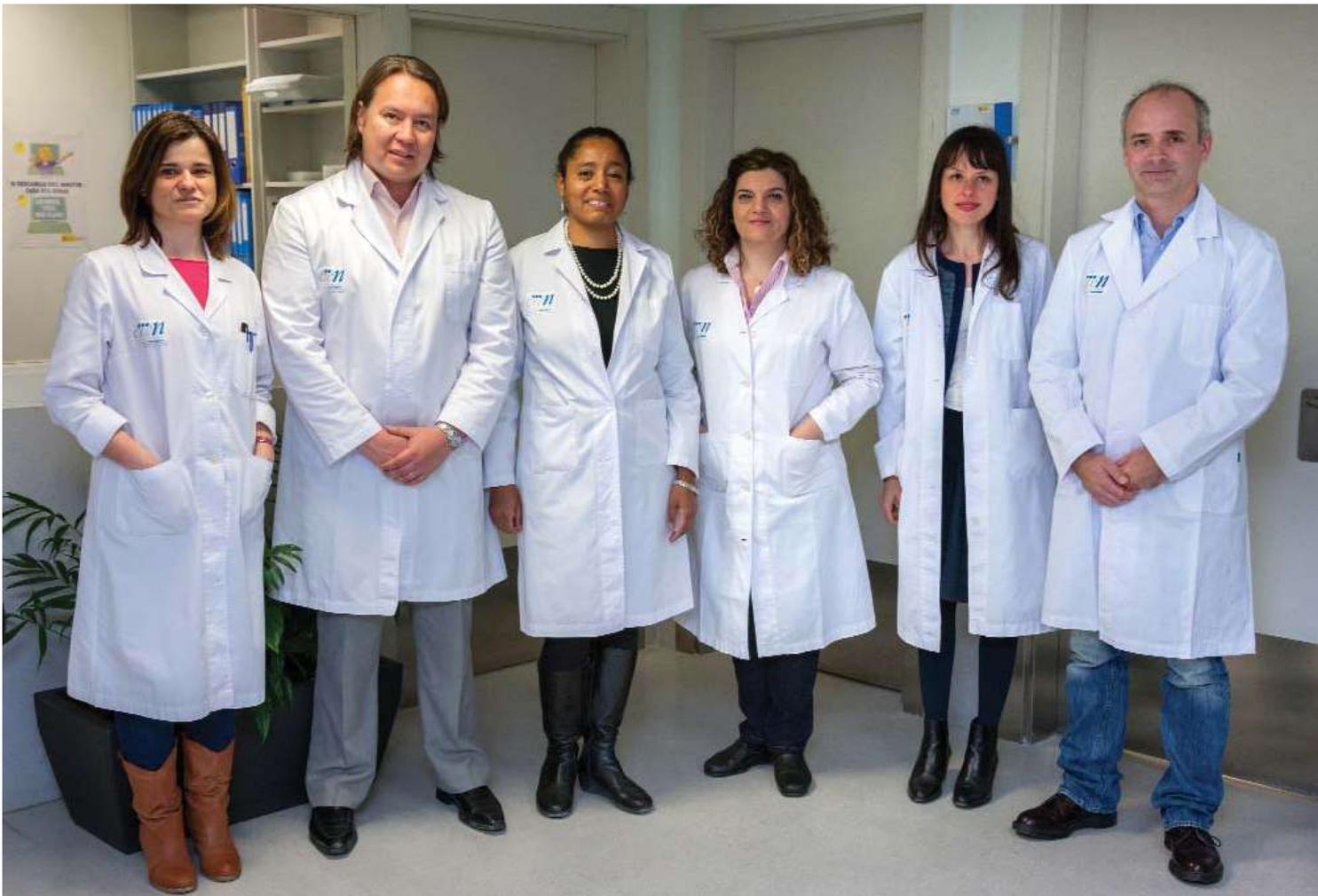
Administración

- Arantza Narciso Perianes (Auxiliar administrativo).

- Corina Ghinea Radu (Auxiliar administrativo).

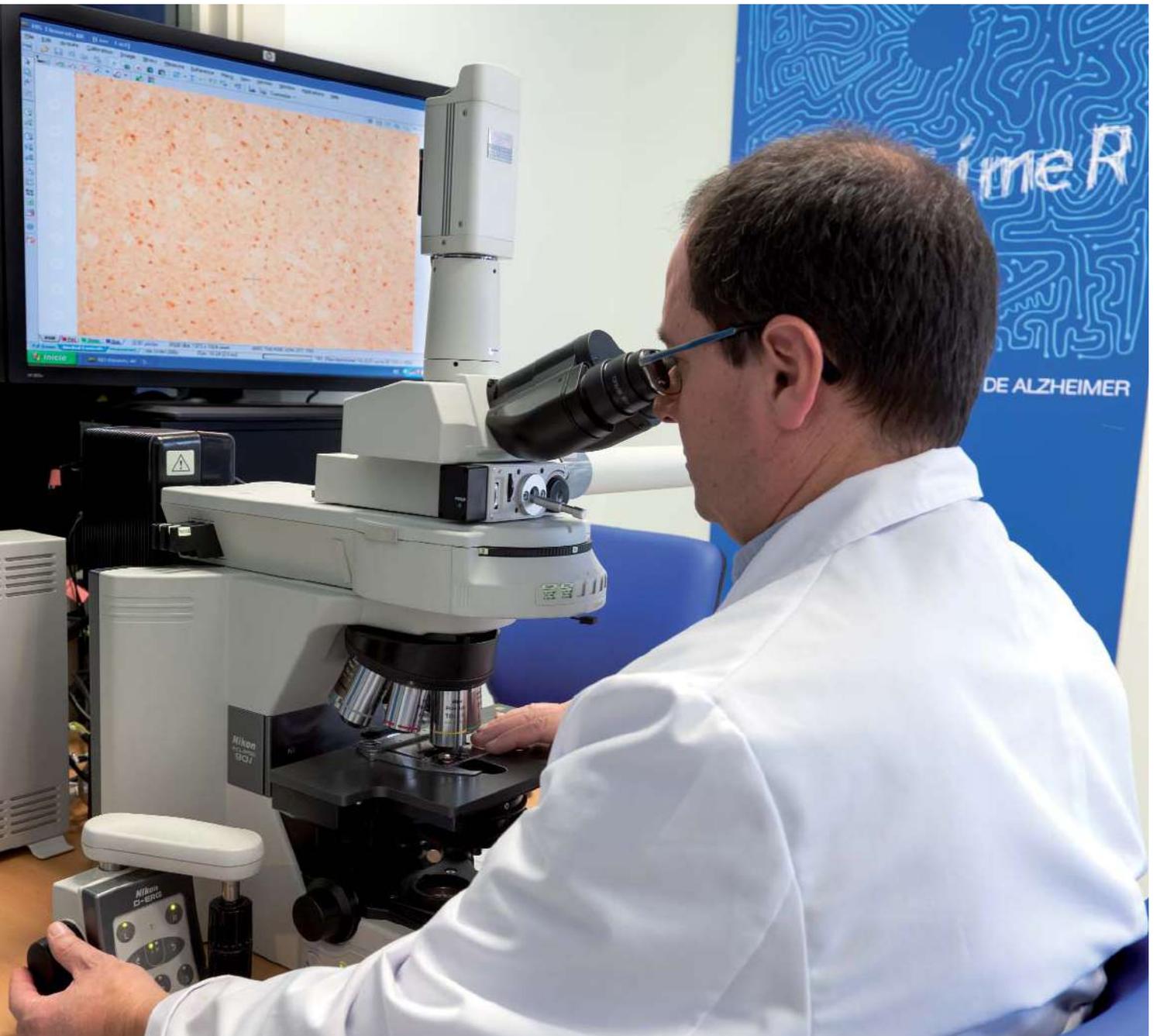
Otros colaboradores

- Roberto García Álvarez (Dr. CC, Físicas).
- Emily R. Lindemer (PhD Student, Laboratory for Computational Neuroimaging Harvard-MIT Division of Health Sciences & Technology).



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 los criterios clínicos de diagnóstico y el rendimiento de cualquier prueba diagnóstica con la valoración definitiva de la enfermedad (*gold standard*). Sin embargo, en el ámbito de la investigación 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, especialmente en el campo de las enfermedades neurodegenerativas.

El panorama neuropatológico de las demencias ha cambiado radicalmente en los últimos años. La incorporación al diagnóstico neuropatológico de nuevos anticuerpos para inmunofluorescencia y nuevas técnicas moleculares ha permitido establecer los límites y la heterogeneidad interna de entidades, como la demencia con cuerpos de Lewy y las demencias frontotemporales, y ha dado lugar al descubrimiento de nuevas entidades patológicas en este ámbito (DLFT-TDP, DLFT-FUS, etc.).

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 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 gra-

cias a la donación del tejido cerebral, 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. Esta necesidad puede ser cubierta por los bancos de cerebros (biobancos de muestras neurológicas), y la Fundación CIEN dispone de uno de los principales bancos de cerebros del país, el Banco de Tejidos CIEN (BT-CIEN).

La neuropatología ofrece también un importante apoyo a los estudios basados en modelos animales de las enfermedades neurológicas, tanto para la evaluación histológica de animales transgénicos como para la búsqueda de modelos naturales de la enfermedad.

Actividades del departamento

La actividad nuclear del departamento de Neuropatología de la UIPA 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 y desarrolla sus propios proyectos internos, basados, principalmente, en series de casos de donación *post mortem*.

Entre las líneas de investigación activas en el departamento se incluyen 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.
- Características diferenciales de la patología de tipo Alzheimer y de las patologías asociadas en nonagenarios y centenarios.
- Caracterización clínico-patológica y estudio patogénico de la esclerosis del hipocampo asociada a demencia.
- 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.

Dentro de los proyectos de investigación financiados de esta área destaca:

- Perfil de la patología de Alzheimer asociado a la edad (Estudio 85+CIEN). Proyecto financiado por el FIS, 2013-2015.

El segmento de población de más de 85 años es el de mayor crecimiento demográfico relativo en las últimas décadas y el que más se incrementará en las próximas, especialmente en España, que se convertirá en el país más envejecido de la Unión Europea. Diversas controversias han centrado en los últimos años el estudio de la demencia y del perfil cognitivo sano en estos grupos de población. En conjunto, los estudios clínico-patológicos indican que la enfermedad de Alzheimer presenta unas características clínicas, neuropatológicas y genéticas específicas más allá de los 85 años, con una mayor participación de la patología vascular, y fenómenos similares se observan en otras entidades neurodegenerativas (sinucleinopatías, tauopatías). El presente proyecto pretende abordar este conjunto de problemas en una amplia serie de cerebros *post mortem* procedentes de donaciones a cuatro biobancos de tres comunidades autónomas. Se estu-

diarán más de 500 cerebros con información clínica asociada básica y en una proporción de casos (75 casos estimados) con datos cognitivos detallados del último año de vida. Los datos clínicos, neuropsicológicos y neuropatológicos obtenidos se analizarán en función de los grupos diagnósticos principales, las patologías asociadas, los estadios observados en las distintas patologías, y los grupos de edad al fallecimiento y al inicio de la enfermedad. Se analizará la correlación clínico-patológica de los hallazgos en relación con demencia en el subgrupo de casos con información cognitiva de seguimiento. Los resultados proporcionarán un perfil neuropatológico y clínico-patológico de los trastornos cognitivos observados en donantes de tejido, y en particular en casos de edad muy avanzada.

Asimismo, el departamento participa en el proyecto, financiado por La Fundación BBVA:

- Análisis del genoma completo de variantes de *splice* en la enfermedad de Huntington. Investigador principal: José Javier Lucas Lozano (Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa", CSIC).

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.

- Realización de autopsias neuropatológicas en donantes de tejido cerebral, tanto de la Comunidad de Madrid como de Comunidades Autónomas limítrofes.
- Gestión de un biobanco de muestras neurológicas. Cesión de muestras a investigadores de acuerdo con los protocolos del BT-CIEN.



3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA

- 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).
- Realización de técnicas neurohistológicas y de inmunohistoquímica en muestras neurológicas de origen humano y experimental.
- Evaluación de nuevos anticuerpos en tejido cerebral humano.
- Colaboración en proyectos de investigación de otros centros.

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

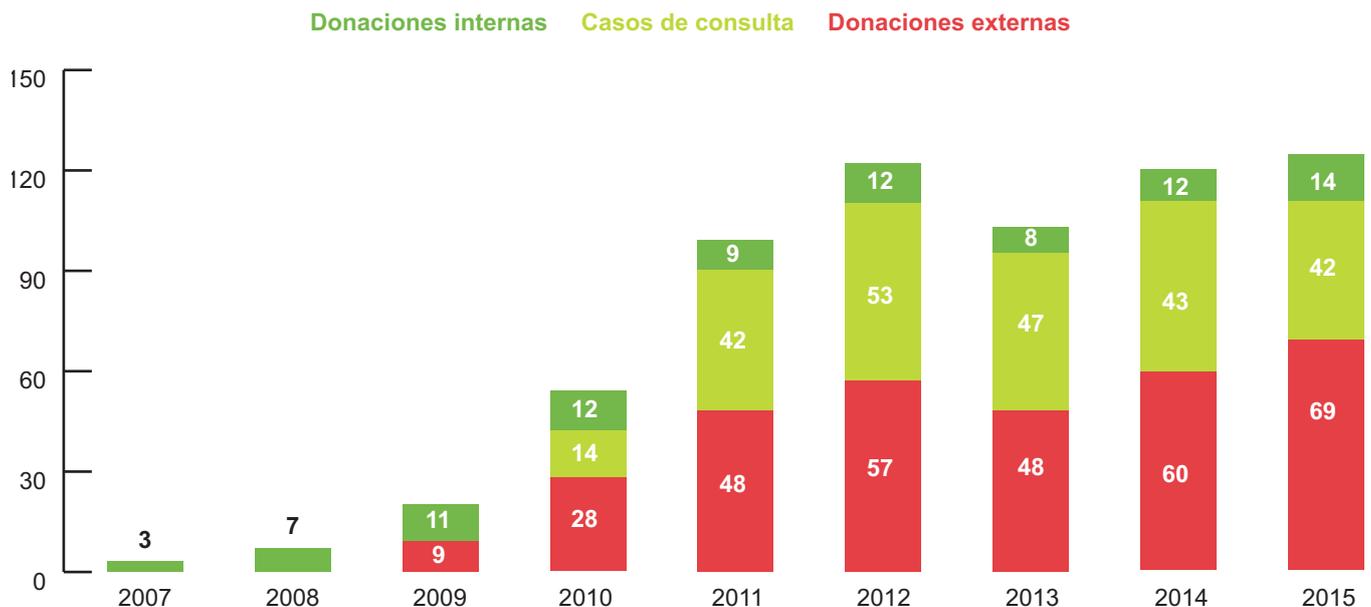
Desde su inauguración en mayo de 2010, el Banco de Tejidos de la Fundación CIEN (BT-CIEN) ha recorrido un camino de crecimiento y consolidación en

el ámbito de la Neurociencia española, prestando apoyo a grupos de investigación nacionales y extranjeros y manteniendo un estrecho contacto con las asociaciones de familiares y pacientes de enfermedades neurológicas.

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

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

Distribución de casos de donaciones por origen en 2015





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 financiada por el Instituto de Salud Carlos III (2014 – 2017), y en la que participan los principales biobancos del país, tanto hospitalarios como no hospitalarios, incluido el BT-CIEN. LA 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, en 2014 el BT-CIEN renovó su certificación de calidad ISO 9001/2008.

El 31 de diciembre de 2015 el registro del BT-CIEN contaba con más de 600 donantes inscritos.

El laboratorio de Neuropatología procesó 125 casos en 2015. La distribución según la procedencia es la siguiente:

- 69 donaciones del programa de Donación Externo.

- 14 donaciones del programa de Donación Interno.
- 42 casos de consulta.

Según estos datos, el número de casos de donación extraídos y procesados íntegramente en la UIPA en 2015 ascendió a 83. Se observa, pues, una estabilización de los casos estudiados anualmente en el BT-CIEN en torno a 120, y de las donaciones extraídas en el BT-CIEN en el rango de 60 – 75, con una tendencia ascendente.

En 2015 el intervalo *post mortem* medio obtenido es de seis horas, y se encuentra dentro del rango de los últimos años.

Los centros de investigación receptores de muestras del BT-CIEN en 2015 han sido:

- Instituto Karolinska, Estocolmo, Suecia.
- Centro Nacional de Microbiología, ISCIII, Madrid.
- Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa", CSIC, Madrid.
- Centro de Tecnología Biomédica, Universidad Politécnica de Madrid.
- Facultad de Medicina, Universidad de Castilla-La Mancha, Ciudad Real.
- Instituto de Neurobiología Ramón y Cajal, CSIC, Madrid.
- Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud Germans Trias i Pujol, Badalona.
- Universidad CEU San Pablo, Madrid.
- Instituto de Neurociencia-Universidad Autónoma de Barcelona.
- Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia.

A finales de 2015, el número de donaciones acumuladas por el BT-CIEN era de 405, de las que en torno al 50% corresponden a casos con patología de tipo Alzheimer.



3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA

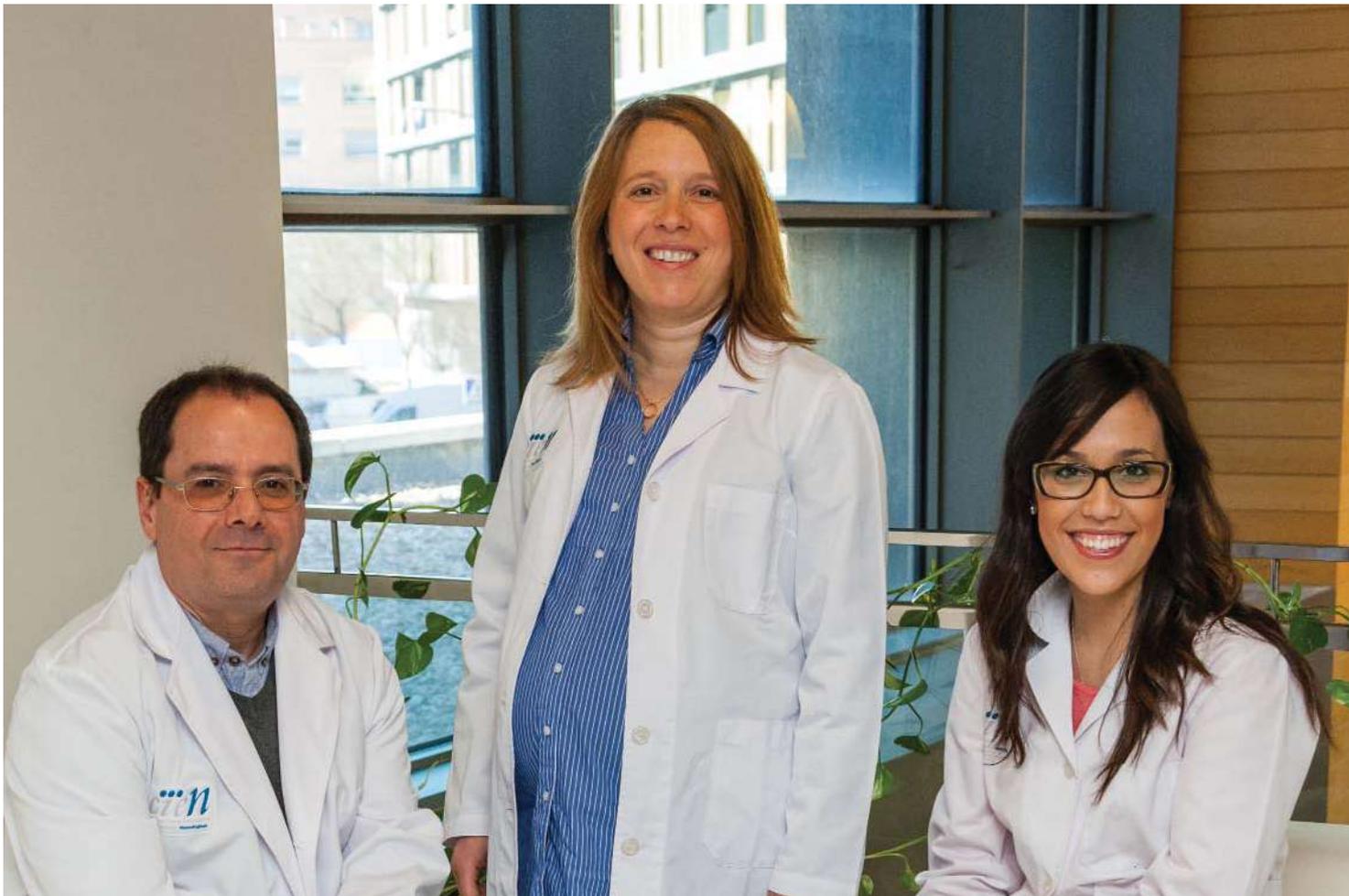
Equipo de trabajo

Durante el año 2015 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 (Técnico de Neuropatología).
- Izaskun Rodal González (Técnico de Neuropatología).
- Mario Lozano Enguita (Técnico de Neuropatología). Desde diciembre de 2015.

Personal colaborador (autopsias):

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



Equipo de Neuropatología





3.2.4. Departamento de Laboratorio

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 amiloideas, ovillos neurofibrilares, pérdida neuronal y anomalías neuroquímicas.

Las placas neuríticas contienen depósitos extracelulares del péptido β amiloide rodeados por neuritas distróficas, microglía activada y astrocitos reactivos. Estos péptidos derivan de la proteína precursora del amiloide β (APP), mediante el procesamiento secuencial por distintos complejos proteolíticos denominados β y γ -secretasas.

Los ovillos neurofibrilares (*neurofibrillary tangles*, NFT) son masas intraneuronales formadas por filamentos pareados y enrollados helicoidalmente (*paired helical filaments*, PHF) de una forma hiperfosforilada de la proteína asociada a microtúbulos, tau. Los NFT aparecen en muchas de las neuronas distróficas presentes alrededor de las placas amiloides. 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.

Actividades del departamento

El área departamental de Laboratorio se centra 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 Alzheimer de la Fundación Reina Sofía (CAFRS).

Por su ubicación en el CAFRS, la UIPA está en condiciones óptimas para la obtención de muestras biológicas de los pacientes con mínimas molestias para ellos y sus familiares.

Proyecto Alzheimer

El 'Proyecto Alzheimer' 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 de investigar la fase final de la enfermedad de Alzheimer. Los pacientes se incorporan al programa de seguimiento tras la firma de



3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA

un Consentimiento Informado por parte de un familiar o tutor. El programa del 'Proyecto Alzheimer' consta de i) una evaluación clínica y neuropsicológica semestral por parte de la Unidad Multidisciplinar de Apoyo (UMA), 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.

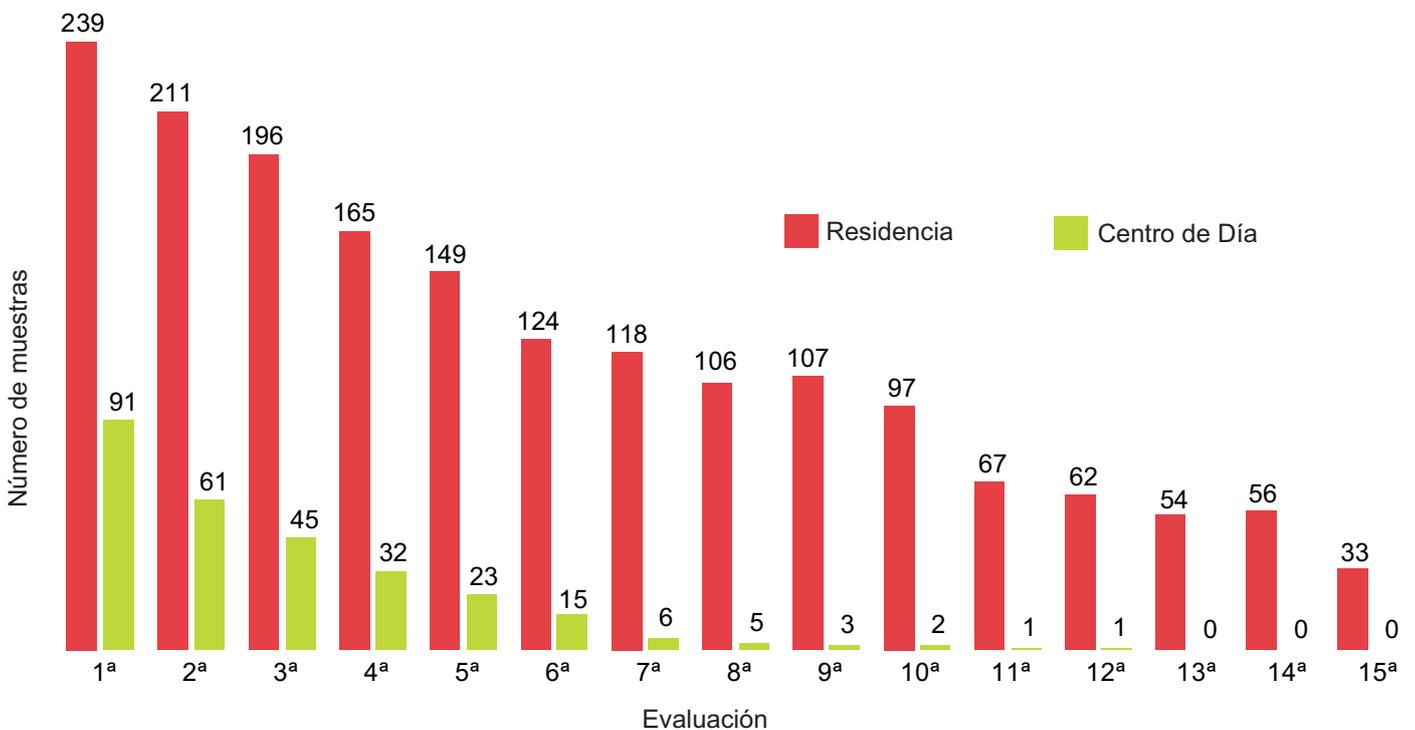
El CAFRS atiende a 156 pacientes en régimen de residencia y a 40 pacientes en el Centro de Día.

El programa de seguimiento del Proyecto Alzheimer incluye la obtención de una muestra de sangre se-

mestral, coincidiendo con la toma realizada de forma rutinaria en el centro para analítica convencional. De este modo, se evita la realización de una 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 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 programa de seguimiento del Proyecto Alzheimer,

Muestras obtenidas hasta 2015 en función del número de evaluaciones semestrales





es de 2.084 (13,7% correspondientes a pacientes del Centro de Día), que han dado lugar a un total de 29.176 alícuotas.

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

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

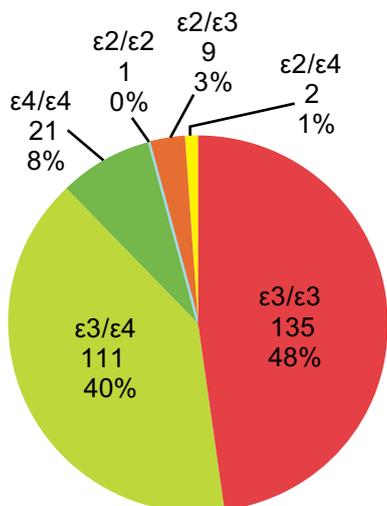
los primeros síntomas apreciables en los pacientes. La experiencia derivada de los más recientes ensayos clínicos nos indican que futuros tratamientos farmacológicos, para ser eficaces, deberán ser aplicados en fases tempranas de la enfermedad, idealmente en la "población en riesgo" que haya desarrollado 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 2015 se han estudiado 22 voluntarios para concluir la segunda visita de seguimiento del estudio, 245 voluntarios en la tercera visita, 441 de la cuarta visita y 5 de la quinta (y última) visita.

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

Genotypes APOE



De todos los pacientes estudiados se ha obtenido una muestra de sangre, que es inmediatamente trasladada al laboratorio para su fraccionamiento en alícuotas, siguiendo el denominado protocolo del Instituto de Neurología de Viena, que permitirá distintos tipos de análisis, y clasificación y almacenamiento (ver figura 1). 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 siguiente tabla:



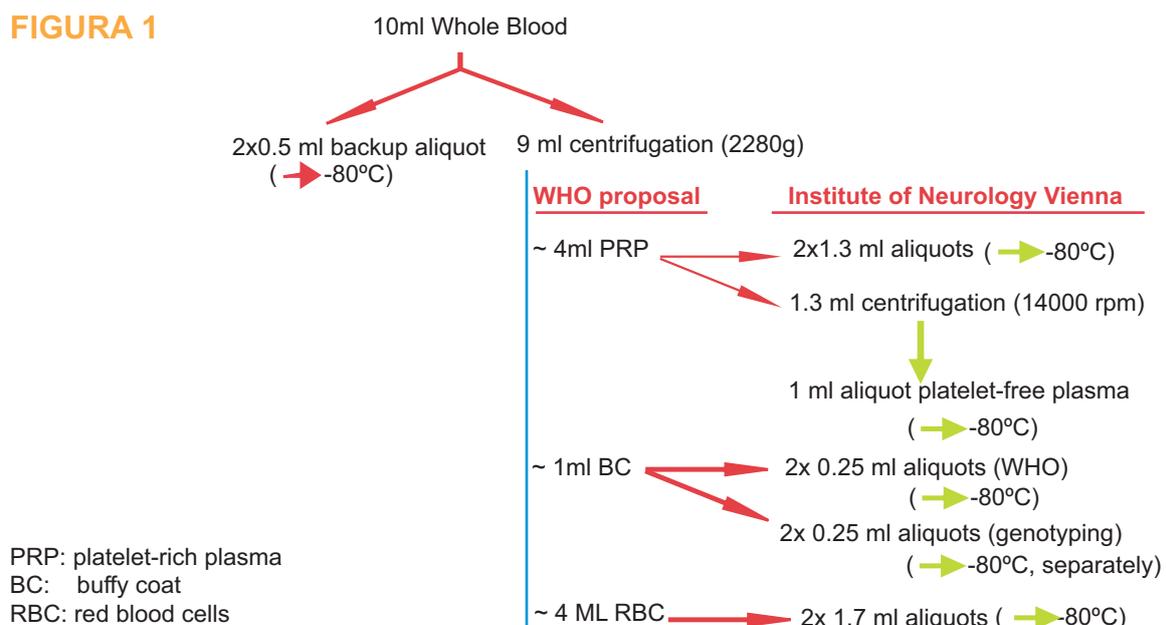
3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA

La actividad del Proyecto Vallecas en cifras

Evaluación	1º	2º	3º	4º	5º	TOTAL
Nº de muestras	1.169	829	577	15	0	2.633
Muestras 2015	0	22	245	441	5	757
Total	1.169	851	822	456	5	3.390
Nº Alícuotas	16.366	11.914	11.508	6.384	70	47.460

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

FIGURA 1





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 de portadores del alelo APOE ϵ 4 entre los pacientes del CAFRS y los voluntarios del 'Proyecto Vallecas' confirma el riesgo a su-

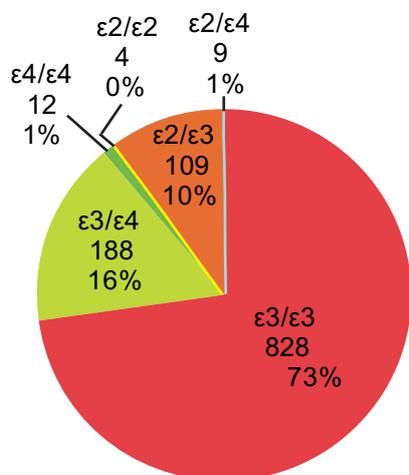
frir enfermedad de Alzheimer con un OR=4.2 ($p < 0.01$). Asimismo, con el objetivo de definir distintas subpoblaciones de riesgo genético, se han analizado otros posibles genes de susceptibilidad genética en un subgrupo de participantes (ver más abajo).

Es también importante remarcar que las muestras obtenidas de los voluntarios del 'Proyecto Vallecas' con edades comprendidas entre 70 y 85 años y que cuentan con una evaluación integral del estado cognitivo, sociológico y de neuroimagen es óptima para su utilización como población control en diversos proyectos relacionados con las enfermedades neurodegenerativas y especialmente la enfermedad de Alzheimer. El seguimiento 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.

En este sentido, actualmente se está trabajando en tres líneas de estudio basadas en la utilización conjunta de marcadores bioquímicos y datos genéticos para la definición de endofenotipos. En concreto, se ha obtenido financiación para las siguientes líneas de trabajo con financiación:

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

Genotypes APOE



- Disfunción vascular asociada a la enfermedad de Alzheimer (proyecto FIS).
- Diagnóstico basado en biomarcadores de las demencias de rápida progresión (EU Joint Programme – Neurodegenerative Disease Research).
- Desarrollo de métodos diagnósticos en la enfermedad de Alzheimer (Contrato de I+D+i, programa INNPACTO).
- Mecanismos epigenéticos implicados en la etiología y progresión de las demencias neurodegenerativas rápidamente progresivas (Proyecto Colaborativo CIBERNED).



3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA

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 estas colaboración, se ha publicado un interesante estudio sobre la asociación del haplotipo H1 del gen MAPT en no portadores del alelo APOE ε4.

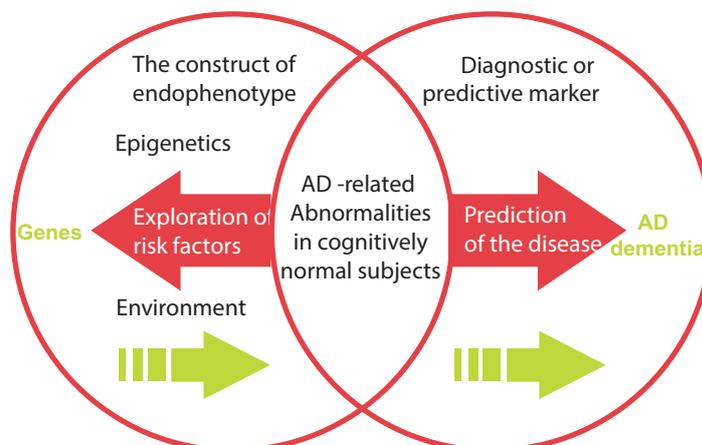
Además del estudio del gen APOE, utilizando muestras del 'Proyecto Vallecas' (controles) y muestras del Proyecto Alzheimer (casos de EA), se han realizado estudios de asociación genética de los principales genes asociados a la EA entre los que se incluyen SORL1, LDLR, BIN1, CLU, ABCA7, CR1, PICALM, BACE1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

Diseño y construcción de un sistema para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer basado en espectroscopía Raman-láser (Programa INNPACTO)

Este proyecto representa un plan de desarrollo tecnológico y la ejecución de un innovador sistema de

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





diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. Está liderado por Biocross, SL y apoyado por un consorcio de investigadores de diversas instituciones científicas como el CSIC y la Fundación CIEN.

El proyecto tiene como punto de partida trabajos previos del equipo investigador formado por investigadores del CSIC (Instituto de Estructura de la Materia e Instituto Cajal), la Fundación CIEN, el ISCIII y el



3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA

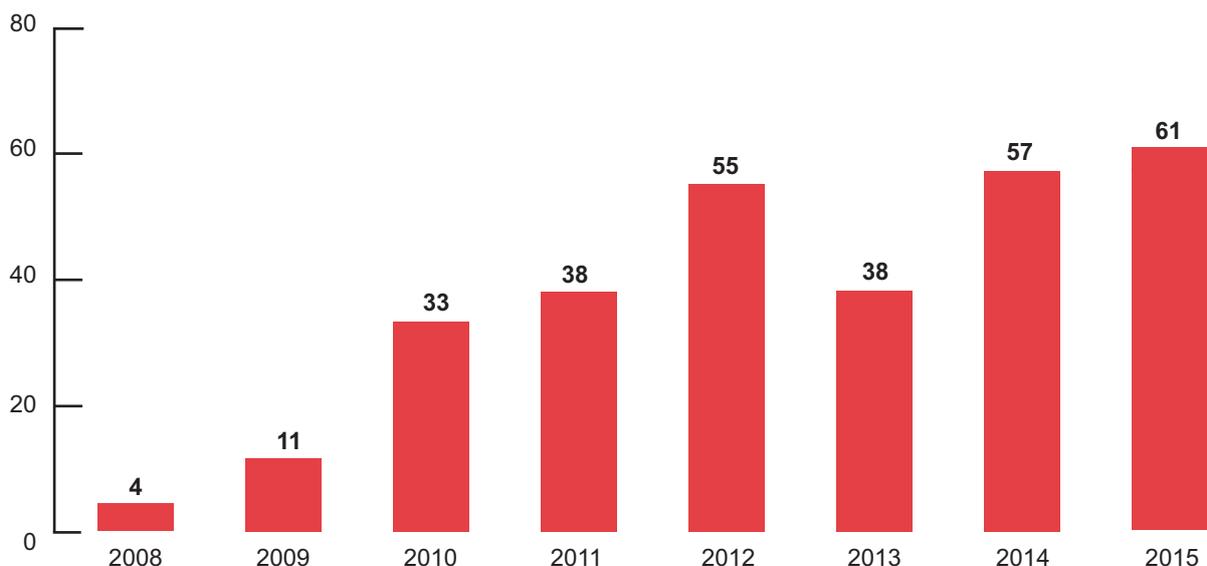
Hospital 12 de Octubre de Madrid. Estos trabajos demostraron la potencial utilidad del análisis de sangre mediante técnicas espectroscópicas (que habitualmente no se utilizan en el diagnóstico *in vitro*) para distinguir pacientes con la enfermedad de Alzheimer y muestras de personas normales (sanas desde el punto de vista cognitivo). De acuerdo con este estudio previo, se ha determinado que en la población normal aproximadamente el 9% de las proteínas tienen estructura beta frente a niveles del 14% en sujetos con la enfermedad de Alzheimer. Este cambio reflejado en las propiedades espectroscópicas de las muestras ha permitido clasificar las muestras de casos y controles con una precisión cercana al 90%.

El proyecto se articula en 2 líneas principales integradas y complementarias, cuyos objetivos centrales son:

- Validar la tecnología basada en espectroscopía Raman-láser para detectar la enfermedad de Alzheimer (EA) en muestras de sangre.
- Desarrollar un nuevo equipo "ultracompacto" de tecnología Raman-láser, diseñado específicamente para el mercado del diagnóstico *in vitro* (laboratorio de análisis clínicos, hospitales, etc.).

La combinación de un sistema nuevo (con características únicas gracias al aprovechamiento del *know-how* previo de los desarrollos en el campo de la industria aeroespacial) junto con la validación de los marcadores diagnósticos basados en espectroscopía, Raman-láser representa una oportunidad para introducir una solución en el mercado del diagnóstico innovadora y claramente diferenciada de la competencia.

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





A este proyecto se une la experiencia en el desarrollo de biomarcadores para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer de la empresa Biocross junto con la Fundación CIEN. Este proyecto innovador creará una plataforma multidisciplinar en la que se unen empresas y centros de investigación, permitiendo el desarrollo de un sistema de diagnóstico para una enfermedad socialmente muy relevante, como es la enfermedad de Alzheimer.

En relación con el estudio de biomarcadores, y también el contexto colaborativo con la empresa Biocross, así como con diversos hospitales españoles, en este año hemos publicado un importante estudio metabólico en plasma de personas con la enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve o sin disfunción cognitiva. Los resultados obtenidos demuestran la posibilidad de clasificar casos y controles a través de una muestra de sangre con una alta precisión, incluso en etapas tempranas de la enfermedad. Estos resultados están ahora en proceso de validación en una cohorte mayor multicéntrica e internacional.

En el marco del proyecto colaborativo SIGNAL de CIBERNED, liderado por el Dr. Alberto Lleó, en este año también hemos publicado un trabajo en el que se ha conseguido identificar nuevos marcadores de la EA, y sugerir que la inflamación en el sistema nervioso central aumenta con el envejecimiento normal, y se pueden detectar signos de inflamación en las fases preclínicas de la enfermedad de Alzheimer mucho tiempo antes de que aparezcan los primeros síntomas.

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 almacenaje de muestras biológicas para investigación asociada a distintos proyectos o para su depósito en el BT-CIEN, cuya finalidad última es su uso en distintas áreas investigación sobre enfermedades neurodegenerativas.

Actualmente, el departamento contribuye al BT-CIEN con diversas muestras biológicas entre las que se encuentran 297 muestras de líquido cefalorraquídeo procedentes de donantes de cerebro y 264 muestras de piel.

Equipo de trabajo

En 2015, el equipo de trabajo del departamento del Laboratorio ha estado compuesto por los siguientes profesionales:

- Miguel Calero Lara (Dr. CC. Químicas) Responsable del Departamento.
- Olga Calero Rueda (Dr. CC. Biológicas, investigadora colaboradora).
- Ana Belén Pastor López (Técnico de laboratorio).
- Alicia Jalvo Sánchez (Técnico de laboratorio) Hasta marzo 2015.
- Juana San Emeterio Mardomingo (Técnico de laboratorio). Abril-noviembre 2015.
- Andrés Rodríguez Martín (Técnico de laboratorio adscrito al convenio Fundación CIEN-Biocross).



3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA

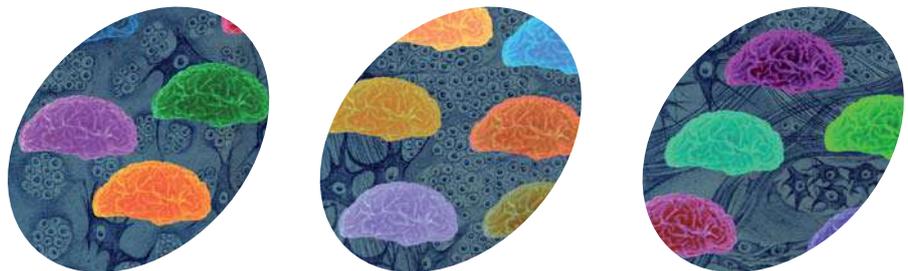


Equipo de Laboratorio



Proy*e*cto Vallecäs

Durante el año 2015, el 'Proyecto Vallecäs' ha aportado numerosas novedades, superando el ecuador del estudio. Se ha realizado la segunda, tercera, cuarta o quinta visita, según corresponda a cada caso concreto, de los 1.213 voluntarios inscritos en este proyecto, centrado en el diagnóstico temprano de la Enfermedad de Alzheimer. Además, el trabajo realizado por los investigadores ya ha comenzado a traducirse en publicaciones científicas que está previsto continúen durante el año 2016.





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 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 distingan 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 2015 nos encontramos al final de la tercera visita para el conjunto de la cohorte y hacia la mitad de la cuarta visita (ver figura en la sección 1.3 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.
- Disponibilidad y posibilidad de desplazarse al Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía para las visitas.
- Capacidades visuales y auditivas que permitan la realización de las evaluaciones del estudio.



4. PROYECTO VALLECAS

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".

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, ocupa-

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





ción laboral principal, hábitos de sueño, relaciones sociales, alimentación, ejercicio físico, *hobbies* y actividades de ocio, etc.

Además, anualmente los voluntarios también deben cumplimentar una escala de calidad de vida y 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 mus-

cular, 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. Exploración neuropsicológica

El protocolo de evaluación neuropsicológica ha sido diseñado con el propósito de valorar de forma integral el perfil cognitivo de los participantes del estudio.

A partir de la aplicación de diferentes instrumentos de medida (pruebas de cribado y de evaluación cognitiva, escalas y cuestionarios), anualmente se recoge información tanto del funcionamiento neuropsicológico global como de procesos cognitivos específicos, haciendo especial hincapié en la velocidad de procesamiento de la información, la atención, la memoria episódica, el lenguaje, la viso-construcción y las funciones ejecutivas. Además, el estudio neuropsicológico se completa con un cuestionario autoinformado de quejas subjetivas de memoria, una escala para valorar la realización de las actividades instrumentales de la vida diaria y otras escalas para evaluar sintomatología ansiosa y depresiva.

Examen del Estado Mental (Mini Mental State Examination, MMSE)

Se trata de una prueba para la valoración cognitiva global. Consta de 20 ítems que recogen información de forma somera acerca del nivel de orientación, fijación, atención, cálculo, memoria, lenguaje y praxis viso-constructiva del sujeto. La puntuación de esta prueba se realiza sobre un máximo de 30 en la medida en que todos los ítems sean respondidos



4. PROYECTO VALLECAS

de manera correcta. El diagnóstico de deterioro cognitivo se realiza a partir de una puntuación inferior a 24 como punto de corte.

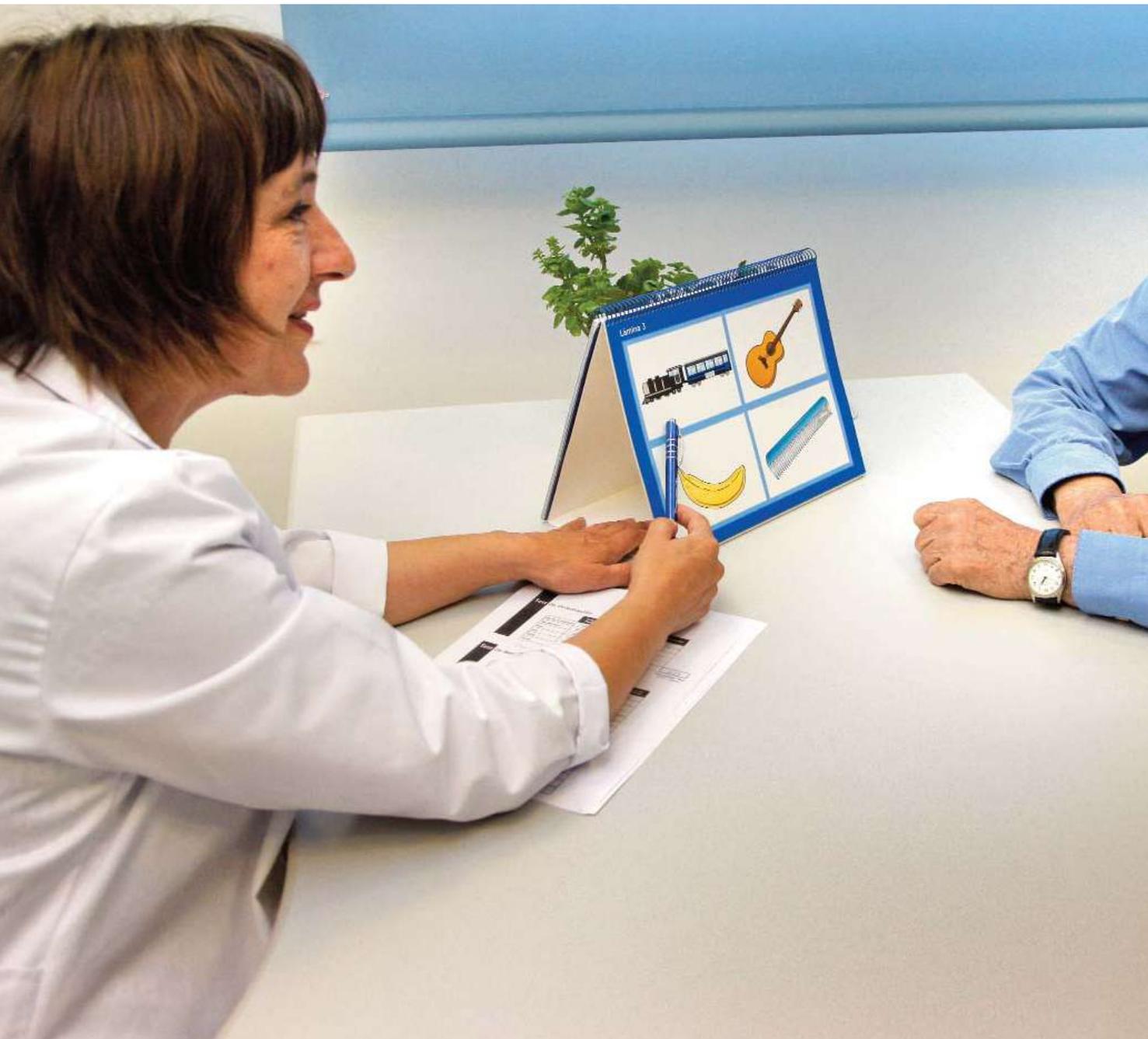
Escala de quejas de memoria (UIPA)

Esta escala está basada en una prueba autoinformada compuesta por 11 ítems que permiten cuantificar las quejas de memoria de los participantes del estudio.

Cuestionario de actividad funcional (Functional Activities Questionnaire, FAQ)

Es un cuestionario clásico para valorar la realización de forma autónoma de las actividades instrumentales de la vida diaria. Dicho cuestionario debe ser respondido por un informador fiable. Consta de 11 ítems con cuatro opciones de respuesta para valorar el grado de dependencia o independencia del sujeto en diferentes tareas cotidianas





4. PROYECTO VALLECAS

(manejar finanzas, hacer la compra, realizar tareas domésticas, preparar comidas, prestar atención y discutir noticias, recordar fechas señaladas, manejar su medicación o salir solo a la calle). El diagnóstico de enfermedad de Alzheimer se produce a partir de una puntuación de seis como punto de corte.

Figura compleja de Rey

Consiste en una tarea clásica de evaluación neuropsicológica que consiste en la realización de la copia de un dibujo complejo (se registra el tiempo que tarda en copiar) y su posterior recuerdo inmediato (a los tres minutos), tras la realización de una tarea de distracción, demorado (a los 30 minutos) y una tarea de reconocimiento. Esta prueba permite evaluar una gran cantidad de procesos cognitivos relacionados con la planificación, la viso-construcción, la impulsividad, la memoria episódica, el aprendizaje incidental, etc. Además, ha sido adaptada y baremada en población española mayor de 60 años.

Test de recuerdo libre y selectivamente facilitado (Free And Cued Selective Reminding Test, FCSRT)

Se fundamenta en la evaluación de la capacidad de aprendizaje y la memoria episódica verbal. La prueba consiste en la presentación consecutiva de cuatro láminas con cuatro palabras escritas cada una (un total de 16 palabras) que el sujeto debe aprender.

Con el fin de facilitarle esta tarea, el examinador proporciona una clave para cada una de las palabras que posteriormente le será de ayuda para recordar más ítems. Tras una sencilla tarea de interferencia de 20 segundos se pide al sujeto que recuerde el mayor número de palabras posible de forma espontánea. Transcurridos 90 segundos, se le proporcionan las claves para ayudar al recuerdo de

aquellas palabras que no evocó por sí mismo. Posteriormente se le recuerdan aquellas palabras que no pudo evocar con la ayuda de la clave y se le vuelve a proponer otra tarea de interferencia. Dicho procedimiento se lleva a cabo en tres ocasiones, de forma que existen tres ensayos de recuerdo libre y otros tres de recuerdo facilitado por medio de las claves. Transcurridos 30 minutos, se lleva a cabo la condición de recuerdo demorado libre y con claves. Los índices que se tienen en cuenta en esta prueba son el recuerdo libre total, el aprendizaje total, el recuerdo demorado libre y el recuerdo demorado total. La prueba dispone de baremos españoles.

Evocación léxico-semántica

La tarea consiste en proporcionar el mayor número de palabras que comiencen por una determinada letra (P, M, y R) o pertenezcan a una categoría específica (animales, frutas/verduras, y utensilios de cocina) durante un minuto. Además, en el caso de la evocación fonológica no se permite que el individuo aporte nombres de personas ni palabras que compartan la misma raíz léxica. Se registra el número de respuestas que el sujeto proporciona en periodos de 15 segundos, así como el número total de respuestas correctas, intrusiones y perseveraciones en el minuto que dura la prueba. Esta tarea permite evaluar de forma sistemática tanto la fluidez lingüística como el sistema semántico del sujeto. Además, cabe señalar que se encuentra validada y baremada en población española mayor de 60 años.

Test del reloj a la orden

Se trata de una prueba de cribado de fácil aplicación que permite valorar tanto la capacidad viso-constructiva como el componente semántico asociado al conocimiento de la hora.





Se pide al sujeto que dibuje la esfera de un reloj, con todos los números en su lugar correspondiente y con las manecillas señalando las 11 horas y 10 minutos. La puntuación del dibujo se basa en criterios relacionados con la calidad de la esfera, de la presencia y secuencia de números, así como de la presencia y localización de las manecillas. La máxima puntuación corresponde a 10, considerándose seis como punto de corte para el diagnóstico de deterioro cognitivo.

Test de lectura para estimación de inteligencia (TELEI)

Esta prueba proporciona una medida del nivel de inteligencia pre-mórbido del paciente a través de una tarea de lectura de 60 palabras recogidas en el diccionario de la Real Academia de la Lengua. La característica de este test es que los ítems tienen una baja frecuencia de uso en nuestro medio, aquellos que deberían llevar tilde carecen de ella y, además, se incluyen extranjerismos entre los mismos. La tarea del sujeto consiste en leer las palabras de la manera correcta, para lo que se le permite rectificar si lo considera conveniente. La puntuación directa del test es el número de palabras leídas correctamente.

Clave de números (sub-prueba Wechsler Adult Intelligence Scale, WAIS)

Esta prueba forma parte de la escala WAIS para la evaluación de la inteligencia. En la hoja de la prueba se presentan los números naturales del 1 al 9 asociados, cada uno de ellos, a un símbolo diferente. Más abajo aparecen aleatoriamente los números del 1 al 9 sin ningún símbolo asociado.

La tarea del sujeto consiste en escribir los símbolos correspondientes a cada número lo más rápidamente posible durante un minuto. Para evitar la interferencia de posibles alteraciones de memoria en

el rendimiento de la prueba, el modelo con los números y los símbolos correspondientes a cada uno de ellos permanecen en la parte superior de la hoja. Mediante esta prueba se obtiene una medida de la velocidad de procesamiento de la información y de la capacidad de aprendizaje procedimental en la medida en que cada vez será menos necesario para el sujeto fijarse en el modelo porque se produce un aprendizaje inconsciente.

Escala de presión geriátrica (Global Depression Scale, GDS-15)

Consiste en una escala auto-informada para la evaluación de la sintomatología depresiva. Está compuesta por 15 preguntas relacionadas con el estado anímico a las que el sujeto debe responder de forma dicotómica (SÍ/NO). El punto de corte a partir del cual se incrementa la probabilidad de sufrir un trastorno depresivo mayor es de cinco.

Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (State-Trait Anxiety Inventory, STAI)

Esta prueba auto-informada permite evaluar la sintomatología ansiógena relacionada tanto con un periodo concreto variable en tiempo e intensidad (ansiedad estado) como con un patrón de personalidad más estable tendente a percibir las situaciones como amenazadoras (ansiedad rasgo). Por tanto, existen dos escalas de esta prueba, cada una de ellas formada por 20 ítems con cuatro opciones de respuesta (puntuadas mediante una escala tipo Likert de 0 a 3). La puntuación total es la suma de las puntuaciones individuales de cada ítem. En España se ha adaptado recientemente esta prueba en población no clínica.

A partir de la segunda visita el protocolo neuropsicológico sufrió una ligera transformación con el propósito de optimizar la recogida de información cognitiva. Para ello se seleccionó una serie de pue-



4. PROYECTO VALLECAS

bas de evaluación que permitieran obtener mayor información sobre la atención, el lenguaje, las praxias y las funciones ejecutivas de todos los participantes del estudio.

Dígitos directo e inverso (subprueba Wechsler Adult Intelligence Scale, WAIS)

Esta prueba permite evaluar la amplitud atencional auditiva y el ejecutivo central de la memoria operativa del individuo. La tarea del sujeto consiste en repetir las secuencias crecientes de números que el evaluador le presenta a razón de un dígito por segundo. El test se divide en dos subpruebas diferentes, de forma que primero se aplica la repetición de los dígitos en el mismo orden de presentación (Dígitos Directo) y posteriormente se realiza en orden inverso (Dígitos Inverso). La tarea concluye cuando el sujeto no es capaz de repetir dos secuencias de la misma longitud de dígitos. En ambas subpruebas se contabilizan el número de repeticiones correctas y la máxima amplitud de dígitos que el sujeto es capaz de repetir.

Test de denominación de Boston (Versión 15 ítems)

Es una versión reducida del clásico subtest incluido en el Test de Boston para el diagnóstico de la afasia. El Test de Denominación de Boston se utiliza en las consultas clínicas para valorar la capacidad de denominación de estímulos visuales por confrontación visual. La tarea del sujeto consiste en denominar cada uno de los 15 dibujos que se le presentan, para lo que se le concede un tiempo máximo de 20 segundos por dibujo. En caso de que el sujeto no dé la respuesta correcta de forma espontánea, el examinador le proporciona una pista semántica o fonológica, si la anterior no resulta suficiente. La puntuación total es la suma de las respuestas espontáneas correctas y del número de dibujos denominados con ayuda de la pista semántica. Las

respuestas correctas tras la clave fonológica se tienen en cuenta como indicador del tipo de dificultad para denominar dibujos.

Gesto simbólico (Test Barcelona revisado)

Esta prueba explora la realización de una serie de gestos simbólicos de comunicación. Se trata de gestos sencillos, intransitivos y realizados con una sola extremidad superior. El criterio principal de valoración de la prueba es la posición corporal en relación con el espacio y con el propio cuerpo.

Imitación de posturas bilateral (Test Barcelona revisado)

Este test consiste en la imitación por parte del sujeto de una serie de posturas arbitrarias que el examinador realiza con ambas manos. Esta prueba permite evaluar la integridad de las praxias ideomotoras.

Cambio de regla (subprueba de la Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome, BADS)

Esta prueba consiste en la presentación de una secuencia de 21 naipes de la baraja francesa. El sujeto debe responder "sí" o "no" lo más rápido que pueda y con la mayor precisión posible en función de una regla que tiene a la vista. En la primera parte de la prueba la regla consiste en responder "sí" cuando el naipe es de color rojo y "no" cuando es de color negro. La segunda parte introduce una variación de la primera regla de forma que el sujeto debe responder "sí" cuando el naipe es del mismo color que el anterior y "no" cuando es de distinto color. Se registra el número de errores cometidos por el sujeto en la segunda parte de la prueba y se calcula su puntuación perfil en función de dichos errores. Esta prueba valora la capacidad para cumplir una regla sencilla y la flexibilidad del sujeto para adaptarse a una nueva regla diferente.





Test de los cinco puntos: se trata de un test que mide la flexibilidad cognitiva del sujeto en relación con la capacidad para diseñar figuras visuales novedosas

Para ello se proporciona una hoja de papel DIN A4 con 40 matrices idénticas de cinco puntos dispuestos en ocho filas y cinco columnas. La tarea del sujeto consiste en producir durante tres minutos el mayor número de figuras posible, conectando los puntos dentro de cada matriz y siguiendo las siguientes reglas: i) las figuras no pueden repetirse; ii) para conectar los puntos solo pueden utilizarse líneas rectas en cualquier dirección (horizontal, vertical o diagonal); y iii) no es preciso unir los cinco puntos de la matriz.

4.3.6. Exploración neuropsiquiátrica

Los síntomas psiquiátricos forman parte de la evolución de la demencia. El concepto "síntomas psicológicos y comportamentales de la demencia" (SPCDs) se refiere a todas aquellas manifestaciones psiquiátricas y conductuales que pueden aparecer en el contexto del deterioro cognitivo o la demencia.

De acuerdo con diversos estudios, estos SPCDs podrían no sólo manifestarse en la fase de demencia ya establecida, sino que también podrían aparecer en estadios prodrómicos o, incluso en fases preclínicas de manera previa al deterioro cognitivo.

En concreto, en los últimos años se ha incrementado el interés tanto por la sintomatología depresiva como por la apatía en ausencia de depresión, con el propósito de establecer su relación con el desarrollo de demencia. En el 'Proyecto Vallecas' se incluye una exploración específica tanto de los principales cuadros psiquiátricos como de los SPCDs más habituales de cara a aportar más información acerca de los factores relacionados con el inicio de la enfermedad de Alzheimer.

4.3.7. Determinación de biomarcadores

Actualmente, es 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 recogerán 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.

Por otro lado, las muestras de sangre y derivados recogidas se utilizarán para la determinación de una serie de marcadores bioquímicos entre los que resultan de especial interés los siguientes:

- Marcadores de daño vascular, citoquinas y quimioquinas humanas implicadas en el metabolismo lipídico y proinflamatorias.
- Las siguientes moléculas: MMP-9, Serpin E1/PAI-1, E-Selectin, ICAM-1, VCAM-1, IL-1 beta, IL-6, CXCL8/IL-8, CCL2/MCP-1, TNF-alpha, Adiponectin/Acrp30, CRP, P-Selectin y MMP-3.



4. PROYECTO VALLECAS

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	851
Tercera visita	822
Cuarta visita	456
Quinta visita	5
Total	3.390

4.3.8. Estudios de neuroimagen

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

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

En este sentido las técnicas de VBM (Voxel-Based Morphometry), basadas 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 volumétrica en patología degenerativa como la Enfermedad de Alzheimer (reducción volumétrica de la amígdala, hipocampo, corteza entorrinal, etc.) se reduce si los cambios morfológicos dependientes de la edad no están bien establecidos en las muestras 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).
- **Estudio de perfusión cerebral**
La perfusión cerebral, relacionada con la actividad cortical, puede evaluarse -sin necesidad de inyectar contraste- mediante secuencias de RM (Arterial Spin Labelling, ASL) y, por tanto, áreas hipofuncionantes presentarán disminución de perfusión.

A lo largo del año 2015 se han incorporado a la base de datos única del proyecto todos los informes





de Neurorradiología, de todos los sujetos del 'Proyecto Vallecas' y de cada una de las visitas realizadas. Se han codificado los informes de texto, incorporando cada ítem a la base de datos, así como adjuntando el informe de cada visita en formato pdf, facilitando su visualización y descarga a todos los investigadores que tienen acceso a la base de datos.

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 del equipo de resonancia magnética en el formato apropiado para su análisis.

Asimismo, se ha establecido 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 se han utilizado para presentar un trabajo en la última reunión de la 'Society for Neuroscience' (Neuroscience 2015. 'MRI in the healthy elderly predicts subsequent development of Mild Cognitive Impairment'. Chicago, 17-21 Octubre 2015).

ADQUISICIONES DE NEUROIMAGEN	
Segunda visita	18
Tercera visita	224
Cuarta visita	377
Quinta visita	6
Total	625

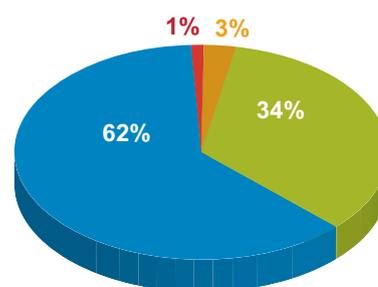
4.3.9. Estado actual

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 2015 se han simultaneado la segunda, tercera, cuarta y quinta visitas de los voluntarios, por lo que ya se ha superado el ecuador del estudio.

Actividades del Proyecto Vallecas durante 2015

Número de evaluaciones de segunda visita	24
Número de evaluaciones de tercera visita	258
Número de evaluaciones de cuarta visita	469
Número de evaluaciones de quinta visita	6

- Segunda visita
- Tercera visita
- Cuarta visita
- Quinta visita



4. PROYECTO VALLECAS

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

Con el propósito de asegurar la fiabilidad de los datos recogidos hasta el momento en el contexto del 'Proyecto Vallecas', a lo largo de 2015 se ha continuado con el proceso de validación de toda la información registrada por los diferentes departamentos. Los primeros análisis de datos relativos a las dos primeras visitas han ido encaminados a analizar tres aspectos diferentes, pero complementarios. En primer lugar, se ha estudiado la posible correlación entre la información obtenida de la historia clínica (género, edad, medicación, enfermedades previas, genotipo de apoE, etc.) de los voluntarios con la aparición o no de deterioro cognitivo leve (DCL). En segundo lugar, también se ha examinado la posible asociación entre las quejas cognitivas manifestadas por los voluntarios en la primera visita y su papel como marcador temprano de progresión a DCL un año después. Finalmente, se ha llevado a cabo un estudio comparativo de las imágenes de

resonancia magnética de los voluntarios que han pasado de un estado cognitivamente sano a presentar síntomas de DCL en la segunda visita del 'Proyecto Vallecas'. El propósito de este estudio ha sido intentar identificar cambios en la estructura cerebral que puedan determinarse mediante técnicas de neuroimagen. Algunos de estos resultados han sido aceptados y están pendientes de ser publicados en revistas científicas especializadas.

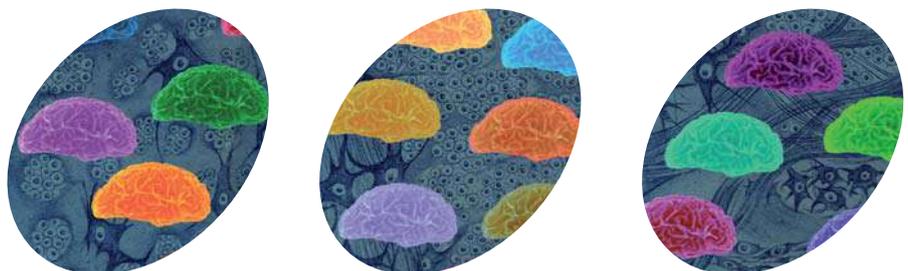
Además de dar continuidad a los estudios puestos en marcha, a lo largo de 2016 se abrirán nuevas líneas de investigación en torno al 'Proyecto Vallecas'. Entre otros estudios, se examinará el efecto de los fármacos sobre el rendimiento neuropsicológico de las personas mayores; el papel del bilingüismo y de la reserva cognitiva como mecanismos de protección frente a un eventual deterioro cognitivo; o la búsqueda de nuevos marcadores neuropsicológicos que, en combinación con técnicas de neuroimagen, permitan discriminar a los individuos en riesgo de desarrollar deterioro cognitivo.

EVALUACIONES CLÍNICAS DEL PROYECTO VALLECAS OCTUBRE 2011-DICIEMBRE 2015	
Primera visita	1.175
Excluidos en primera visita	47
Segunda visita	966
Tercera visita	836
Cuarta visita	484
Quinta visita	6
Bajas	395
No cumple criterios de inclusión	30
Fallecimiento	17
Diagnóstico de enfermedad neurológica	31
Voluntarias	317



Actividades de coop*e*ración iñternacional

En los últimos años, la Fundación CIEN ha impulsado sus relaciones con organismos internacionales para seguir promoviendo la investigación de excelencia en el campo de las enfermedades neurológicas y, especialmente, la enfermedad de Alzheimer. Su participación en el Programa Conjunto de la UE para la Investigación en Enfermedades Neurodegenerativas y su integración en la Red de Centros de Excelencia en Neurodegeneración son dos claros ejemplos. La colaboración científica internacional es fundamental para continuar avanzando en el conocimiento de este tipo de patologías con impacto global.





5. ACTIVIDADES DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL

5.1. Introducción

La población del mundo está envejeciendo. 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 las enfermedades neurodegenerativas. 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 siete 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. 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 normal del envejecimiento. 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 dependencia 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 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 de una respuesta global para enfrentarnos a este gran desafío y así lo han reconocido diferentes instituciones internacionales como la Unión Europea (UE), la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE), la Organización Mundial de la Salud (OMS), etc., y los países más industrializados que forman el G8. Este interés global ha dado origen a la creación del Consejo Mundial de la Demencia (WDC, por sus siglas en inglés) con el objetivo de impulsar colectivamente la acción contra la demencia a nivel mundial en los ámbitos de la investigación, la atención clínica y la sensibilización.

Los líderes de los gobiernos, las empresas y el mundo académico reconocen también la necesidad de una estrategia global coordinada para hacer frente a este gran desafío global para los sistemas sanitarios. Existe un consenso entre todas las partes interesadas en la necesidad de reforzar las capacidades, infraestructuras y recursos de I+D en el área de las enfermedades neurodegenerativas. En consecuencia, la OMS ha decidido establecer un observatorio mundial sobre la demencia para vigilar la prevalencia de la afección y los recursos destinados a atender a los pacientes en los Estados Miembros así como para hacer un seguimiento del estableci-





miento 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 (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 éstas y otras actividades de internacionalización realizadas durante el año 2015 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 por sus siglas en inglés) 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, el Dr. 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, por sus siglas en inglés); mecanismos y modelos de enfermedad; definición y



5. ACTIVIDADES DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL

diagnóstico de la enfermedad; tratamiento y prevención; salud y asistencia social.

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

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

DEMTEST: Biomarker based diagnosis of rapid progressive dementias-optimisation of diagnostic protocols.

Presupuesto Total:	2,2 M€ (aprox.)
Fecha de inicio:	Mayo, 2012
Duración:	3 años
Coordinador:	Inga Zerr University Medical Center Göttingen, Alemania
Participación FCIE:	Miguel Calero

Grupos participantes:

- Inga Zerr, University Medical Center Göttingen, Alemania
- Carsten Korth, Heinrich Heine University Medical School, Düsseldorf, Alemania
- Hans Kretschmar, Ludwig-Maximilians-University, Munich, Alemania
- Jean-Louis Laplanche, Hospital Lariboisiere AP-HP, Francia
- Olivier Andreoletti, UMR-INRA-EVNT, Francia

- Theodoros Sklaviadis, Aristotle University of Thessaloniki, Grecia
- Stefano Ruggieri & Maurizio Pocchiari & Anna Ladogana, University "Sapienza", Roma, Italia
- Pawel Liberski, Medical University of Lodz, Polonia
- Catarina Resende Oliveira, University of Coimbra, Portugal
- Eva Mitrová, Slovak Medical University Bratislava, Eslovaquia
- Gorazd Bernard Stokin, University Psychiatric Hospital, Ljubljana, Eslovenia
- Miguel Calero, Carlos III National Health Institute, España
- Pascual Sanchez-Juan, IFIMAV and CIBERNED, University Hospital, España
- Anna-Lena Hammarin, Swedish Institute of Communicable Disease Control, Suecia
- Adriano Aguzzi & Herbert Budka, University Hospital Zürich, Suiza
- John Collinge, University College London, Reino Unido
- Robert G. Will, Western General Hospital, Reino Unido

DEMTEST ha establecido una amplia colaboración europea y mundial entre unidades nacionales de vigilancia y centros de investigación de la demencia, facilitando la cooperación entre neurólogos, neuropatólogos y neurocientíficos.

Sus objetivos son:

- Armonizar los protocolos involucrados en la documentación del paciente, muestreo/almacenamiento de biomateriales, pruebas / ensayos de biomarcadores, así como análisis e intercambio de datos.
- Estandarizar un diagnóstico más preciso en pacientes con demencia rápidamente progresiva mediante el análisis de marcadores bioquímicos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y sangre.
- Mejorar el diagnóstico basado en LCR en demencia mediante la aplicación de nuevas metodologías.





Los investigadores del proyecto han trabajado en la normalización de los test actualmente disponibles y la armonización de su uso entre centros de todo el mundo. Se han definido estándares para el diagnóstico bioquímico en las demencias progresivas más relevantes como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) y la enfermedad de Alzheimer rápidamente progresiva. Se han puesto a punto métodos innovadores para ensayos de amplificación de proteínas mal plegadas e introducir su uso en la rutina clínica. Como valor añadido, se definirán los criterios para el diagnóstico diferencial precoz entre la demencia neurodegenerativa progresiva rápida o aquella potencialmente reversible.

La colaboración DEMTEST ha permitido a la Fundación CIEN realizar un estudio de asociación genómica (GWAS) en enfermedades priónicas. Como resultado de ello, hemos publicado en 2012 la asociación entre el gen MTMR7 y la susceptibilidad a la nueva variante de ECJ. Este estudio fue seguido por un intento de secuenciar los genes candidatos principales en el que encontramos una variante en el gen de riesgo PLCXD3. En 2014 finalizamos la segunda parte de nuestro análisis y realizamos un GWAS y estudios de replicación con muestras de pacientes con ECJ esporádica procedentes de todos los países socios. Hemos replicado con éxito un intronic SNP en el gen GRM8 asociado a riesgo de ECJ esporádica. En colaboración con nuestros socios JPND (ISCIII Miguel Calero), secuenciamos los exones del gen GRM8 en una amplia muestra de los casos españoles. En paralelo, se correlacionaron los resultados del GWAS con marcadores de LCR de una muestra de pacientes alemanes del grupo de la Dra. Zerr. Los resultados de estos análisis fueron publicados durante el año 2015.

Los otros principales resultados de este proyecto han sido fruto de la colaboración directa con la coordinadora del consorcio, la Dra. Inga Zerr. Hemos lle-

vado a cabo estudios que evalúan nuevos biomarcadores para la demencia rápidamente progresiva (desmoplaquina) y el análisis de los datos clínicos para generar nuevos algoritmos de diagnóstico para otras enfermedades priónicas como el insomnio familiar fatal.

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, Canadá), 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 clí-



5. ACTIVIDADES DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL

nico de ambas instituciones, que pasan a formar parte del Comité de Supervisión (Oversight Group) de COEN. En el año 2012, la Fundación CIEN y CIBERNED 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, miembro del Comité Científico Asesor de la Fundación CIEN y Director Científico Adjunto de CIBERNED. Durante el año 2015, se ha producido 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, Canadá)
- 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, Italia)
- Centre of Excellence for Brain Research, Eslovaquia
- CIBERNED-Fundación CIEN, España
- Agence Nationale de la Recherche (ANR), Francia

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

zación 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.

Posteriormente, en el año 2013 se puso en marcha la fase II de la iniciativa, con el objetivo de catalizar la investigación en colaboración entre centros con una masa crítica de recursos y conocimientos para así impulsar un cambio radical en la investigación sobre neurodegeneración. Así, se lanzó una convocatoria de proyectos con el objeto de alentar a la comunidad a pensar fuera de los marcos preestablecidos y estimular nuevos enfoques y soluciones creativas a los retos de la investigación en neurodegeneración.

En esta convocatoria de proyectos Pathfinder se pretendía combinar las fortalezas de los grupos de investigación a través de Centros de Excelencia en al menos dos países socios para proporcionar un verdadero esfuerzo de colaboración y valor añadido que hará avanzar nuestra aproximación a la investigación en neurodegeneración. 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.

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

Durante los días 21 a 23 de septiembre de 2015, se celebró en Málaga la tercera edición del Congreso Internacional de Investigación e Innovación en Enfermedades Neurodegenerativas (CIIEN), promo-



5. ACTIVIDADES DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL

vido 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 viene a consolidar desde su creación en el año 2013 la unificación de los dos mayores congresos científicos sobre estas enfermedades que se organizaban en España: el XI Simposio Internacional Avances en la Enfermedad de Alzheimer, promovido anualmente por la Fundación Reina Sofía y la Fundación CIEN, y el 9º Foro Científico del CIBERNED, que cada año reunía a los grupos de investigación que componen el CIBER de Enfermedades Neurodegenerativas.

La unificación de ambos congresos ha supuesto 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 y Competitividad a través del Instituto de Salud Carlos III. Esta nueva estructura busca una mayor efectividad y eficiencia en la investigación, favoreciendo una óptima interacción entre los diferentes grupos de investigación.

Esta tercera edición del CIIEN estuvo una vez más presidida por Su Majestad la Reina Doña Sofía y el programa científico constó de tres sesiones plenarios y cinco sesiones científicas. Entre los ponentes que participaron en el Congreso destacan algunos





investigadores internacionales que son referencia en su ámbito de la investigación como: Zaven Khachaturian, presidente de la Campaña Estadounidense de Prevención de la Enfermedad de Alzheimer para 2020; Martin Rossor, neurólogo clínico del Instituto de Salud Británico, experto en la prevención de demencias, particularmente de la enfermedad de Alzheimer; o David Rubinsztein, Director Adjunto del Instituto de Investigación Médica en Cambridge, científico pionero en proponer la regulación positiva de la autofagia (proceso que juega un papel en la eliminación de la proteína tóxica acumulada de forma anómala en el cerebro de los pacientes) como posible terapia en enfermedades neurodegenerativas. Rui Costa, investigador de la Fundación Champalimaud (Portugal) y Ángel Cedazo-Mínguez, del Instituto Karolinska (Suecia), completaron la presencia internacional, centrados en el estudio de la conectividad entre las distintas áreas del cerebro y los efectos de su disfunción, el primero, y los mecanismos patológicos relacionados con factores de riesgo conocidos, el segundo.

El resto de las sesiones científicas trataron varios aspectos de la investigación de frontera en enfermedades neurodegenerativas. Durante el congreso se trataron también enfermedades neurodegenerativas menos comunes, como la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, y se profundizó en temas como las técnicas de neuroimagen, la investigación con células gliales, la plasticidad neuronal en la enfermedad de Huntington o la señalización neuronal en la enfermedad de Parkinson. Asimismo, y respondiendo a la vocación de impulso a la formación de jóvenes investigadores de CIBERNED, se hizo entrega durante el congreso de los Premios Joven Investigador (básico y clínico) a Marta Fernández Nogales y Juan Fortea, respectivamente, quienes realizaron una presentación de los estudios por los que se les ha otorgado dicho reconocimiento.

En definitiva, este evento se consolida en su tercera edición como un punto de encuentro para los mayores expertos nacionales e internacionales en enfermedades neurodegenerativas, permitiendo compartir el conocimiento, métodos de trabajo, nuevos avances y descubrimientos, en un campo en el que la cooperación internacional y entre instituciones cada día es más importante para la obtención de resultados óptimos en investigación.

5.5. Otras actividades de cooperación internacional: la Fundación Champalimaud

El 28 de febrero de 2015, S.M. la Reina Doña Sofía visitó en Lisboa la Fundación Champalimaud, institución portuguesa dedicada a la investigación biomédica avanzada. Acompañada por José Luis Nogueira, secretario de la Fundación Reina Sofía y M^o Ángeles Pérez, gerente de la Fundación CIEN y CIBERNED, el objetivo de la visita fue la búsqueda de nuevas vías de investigación en neurodegeneración.

Recibida a su llegada por Leonor Beleza, presidenta de la Fundación Champalimaud, la Reina Doña Sofía estuvo acompañada en su visita a las instalaciones de la fundación (de reconocido prestigio internacional por sus trabajos en oncología y neurociencia) por el director científico y premio Nobel Zvi Fuks, los profesores Carlo Greco, Rui Costa y Carlos Cordón-Cardo, y el director gerente de la fundación, Joao Silveira.

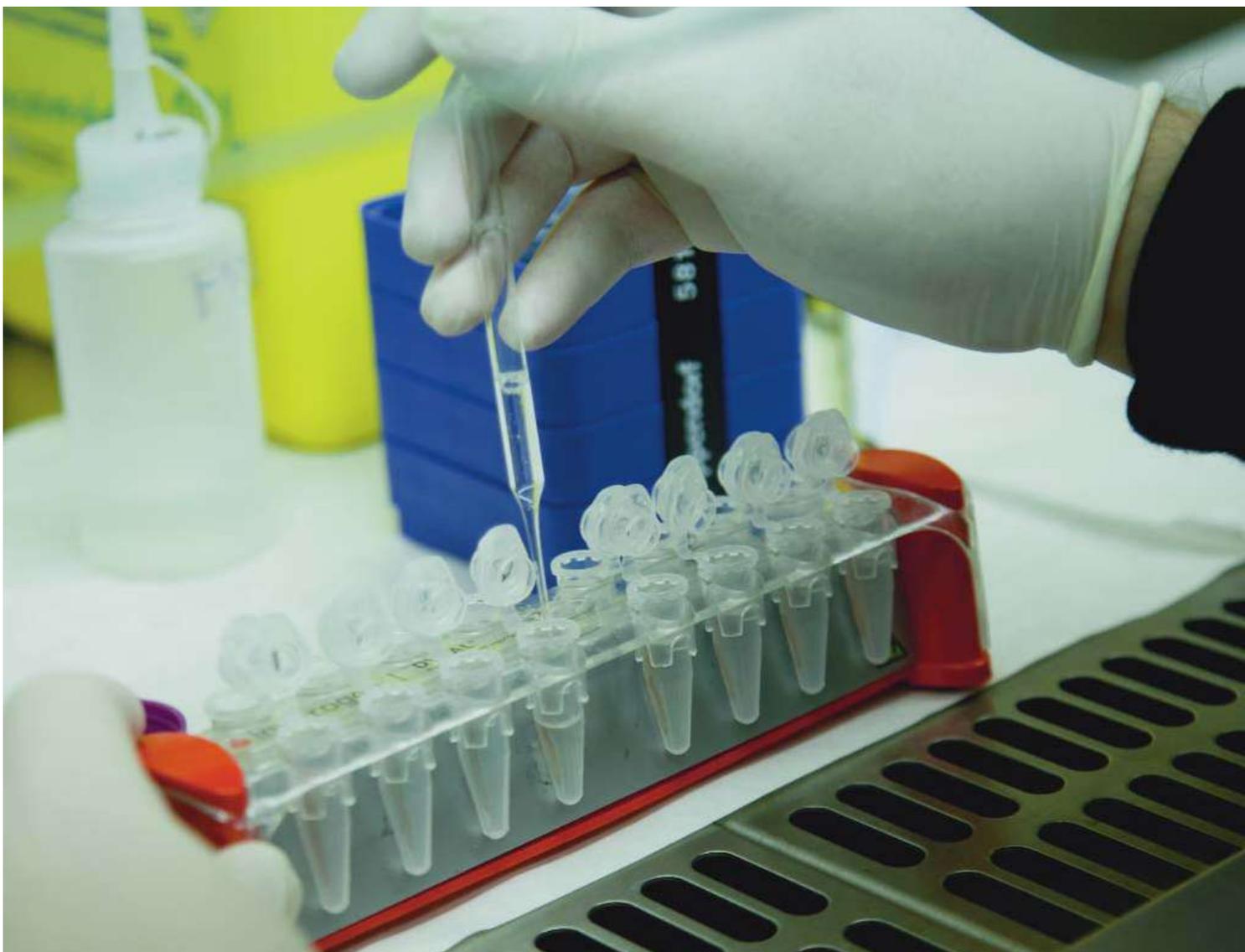
Durante la jornada se celebraron una serie de reuniones de contenido científico, principalmente neurológico, donde se repasaron los proyectos de investigación, y en la que las entidades participantes (Fundación Reina Sofía, Fundación CIEN/CIBERNED y Fundación Champalimaud) se centraron en identificar líneas conjuntas de colaboración e investigación que impulsen el conocimiento de ambos países en un campo aún tan desconocido como el de la neurociencia.



5. ACTIVIDADES DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL

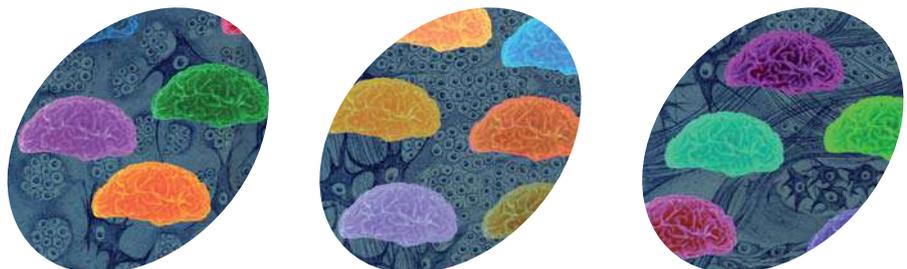
En estas reuniones, participaron además el Director Científico de la Fundación CIEN y CIBERNED, el Dr. Jesús Ávila de Grado, y el Director Científico Adjunto de CIBERNED, el Dr. Miguel Medina Padilla. El Dr. Ávila intervino en este sentido repasando la actividad científica que la entidad que dirige lleva a

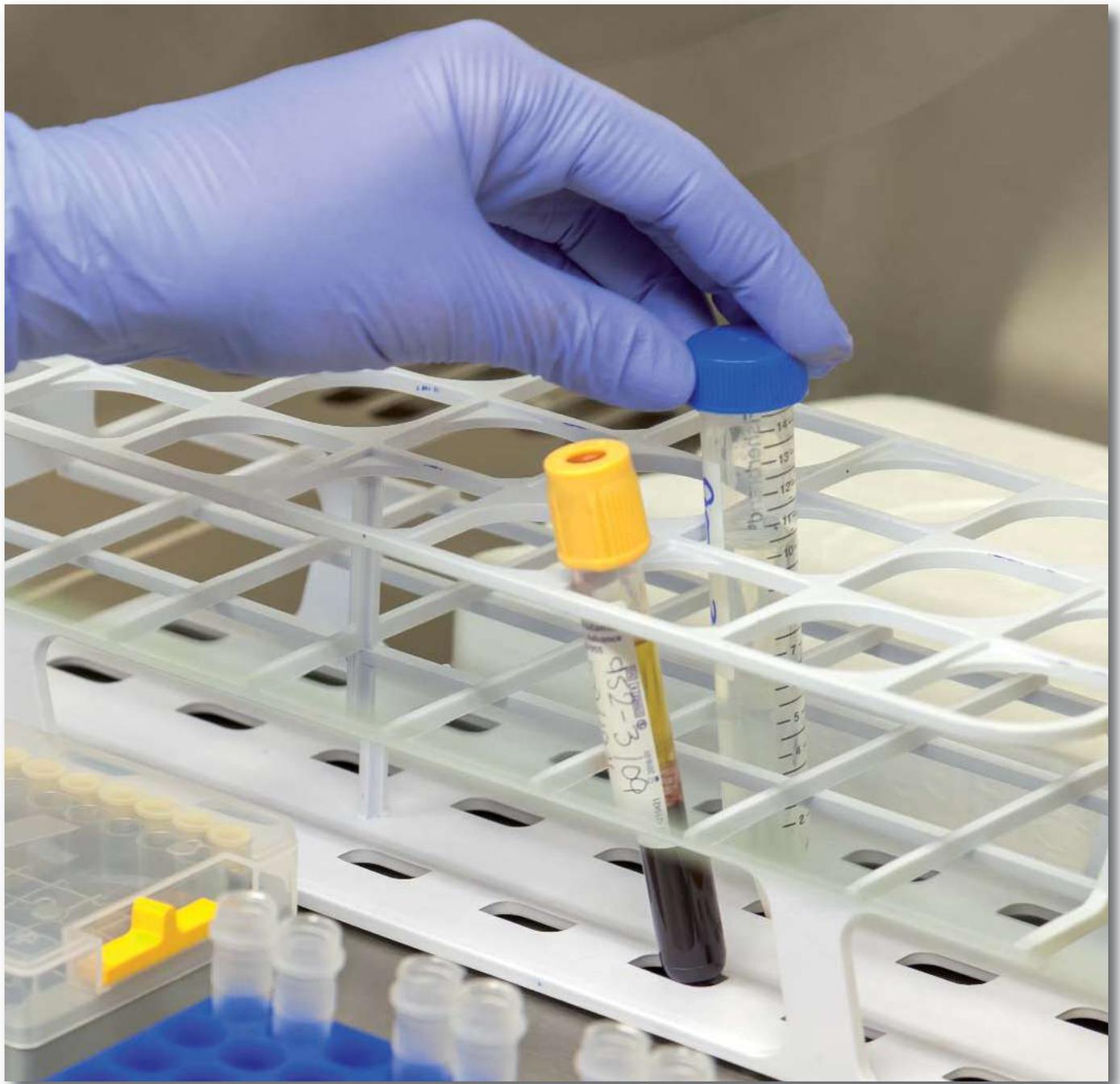
cabo como parte del Proyecto Alzheimer de la Fundación Reina Sofía, que, centrada principalmente en el conocimiento de las enfermedades neurodegenerativas (con especial atención al alzhéimer), confluye con las prioridades y conocimientos de la Fundación Champalimaud.



Productividad científica

En 2015, los investigadores de la Fundación CIEN han mantenido la tendencia seguida en años anteriores en materia de productividad científica con 46 publicaciones, si bien el factor medio de impacto de los artículos originales de primer y segundo cuartil ha aumentado un 8%. Más del 78% de los artículos han sido publicados en revistas clasificadas en estas categorías.





6. PRODUCTIVIDAD CIENTÍFICA

6.1. Análisis de la productividad científica

Durante los últimos años se ha confirmado un importante y constante crecimiento en la productividad científica de la Fundación CIEN, gracias en buena parte al fuerte compromiso que mantiene la Fundación con el desarrollo de la investigación y la generación de conocimiento científico en la mejora del diagnóstico y tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas.

Durante el año 2015, los investigadores de la Fundación CIEN han producido un total de 46 publicaciones, de las que 45 han sido trabajos publicados en revistas científicas de reconocido prestigio nacional e internacional (38 artículos originales, tres revisiones, tres *proceedings* y un editorial) y una guía clínica.

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 4,367 en 2014 a 4,718 en el año 2015.

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 2015 los investigadores de la Fundación CIEN han publicado 46 trabajos científicos, de los que 40 (86,7%) lo han sido en revistas incluidas en la cobertura del Science Citation Index Expanded, accesible a través del portal Web of Science (WoS, Thomson Reuters) y 36 (un 78,3%) han sido publicados en revistas clasificadas en primer y segundo cuartil. Según su tipología documental, el 84,4% de las publicaciones en revistas científicas (38) corresponden a artículos originales. Además, teniendo en cuenta la categoría científica, el 77,8% de las publicaciones de primer y segundo cuartil se han centrado en las siguientes áreas temáticas: Neurología clínica, Neurociencias, ciencias multidisciplinares y Geriátrica y Gerontología. Como actividades de difusión científica en reuniones y foros tanto nacionales como internacionales, durante el año 2015 se han registrado un total de 23 participaciones en congresos científicos, de las cuales nueve corresponden a ponencias y comunicaciones orales y 14 corresponden a comunicaciones escritas en forma de póster. Estas comunicaciones han sido presentadas en congresos científicos nacionales (16) e internacionales (7).

Otras actividades científicas a destacar son las 20 presentaciones en diversos cursos de formación, un

Indicador 2015

Número total de publicaciones.....	46
Número total de publicaciones en los índices de citación del ISI en primer y segundo cuartil.....	36
Factor de impacto acumulado de las publicaciones de primer y segundo cuartil.....	170,384
Factor medio de las publicaciones de primer y segundo cuartil.....	4,733
Número de publicaciones colaborativas de todo tipo (CIBERNED, otros grupos nacionales, grupos internacionales) en primer y segundo cuartil.....	32
Número de publicaciones colaborativas internacionales en primer y segundo cuartil.....	11
Número de publicaciones colaborativas nacionales en primer y segundo cuartil.....	21
Número de publicaciones colaborativas con otros CIBERs y redes en primer y segundo cuartil.....	4





doctorado en Neurociencias, la realización de un trabajo fin de máster de investigación psicológica, así como la codirección de un trabajo de fin de máster en Antropología Física.

6.2. Publicaciones

A continuación se citan las referencias de las 46 publicaciones científicas de los profesionales de la Fundación CIEN según tipología empleada: 45 publicaciones en revistas (38 artículos originales, tres revisiones, tres *proceedings* y un editorial) y una guía clínica.

6.2.1. Publicaciones en revistas

- Ahmed-Mohamed K, Rojo-Pérez F, Fernández-Mayoralas G, Forjaz MJ, Martínez-Martín P. Associative participation of older adults and subjective quality of life: exploring self-selection bias. *Ageing Soc.* 2015 Aug;35(7):1343-63. WOS:000357882800001.
- Alcolea D, Martínez-Lage P, Sánchez-Juan P, Olazarán J, Antúnez C, Izaguirre A, et al. Amyloid precursor protein metabolism and inflammation markers in preclinical Alzheimer disease. *Neurology.* 2015 Aug;85(7):626-33. PMID: 26180139
- Alonso R, Pisa D, Marina AI, Morato E, Rábano A, Rodal I, et al. Evidence for Fungal Infection in Cerebrospinal Fluid and Brain Tissue from Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Int J Biol Sci.* 2015;11(5):546-58. PMID: 25892962
- Alonso R, Pisa D, Rábano A, Rodal I, Carrasco L. Cerebrospinal Fluid from Alzheimer's Disease Patients Contains Fungal Proteins and DNA. *J Alzheimers Dis.* 2015;47(4):873-6. PMID: 26401766
- Ávila J, Perry G, Strange BA, Hernández F. Alternative neural circuitry that might be impaired in the development of Alzheimer disease. *Front Neurosci.* 2015 Apr;9. PMID: 25954151.
- Belhassen-García M, Rábano A, Velasco-Tirado V, Romero-Alegria A, Pérez-García ML, et al. Atypical Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient with Antisynthetase Syndrome. *Intern Med.* 2015;54(5):519-24. PMID: 25758081.
- Bolos M, Llorens-Martín M, Jurado-Arjona J, Hernández F, Rábano A, Ávila J. Direct Evidence of Internalization of Tau by Microglia In Vitro and In Vivo. *Journal of Alzheimer's disease : JAD.* 2015 Nov 28. PMID: 26638867.
- Calero M, Gómez-Ramos A, Calero O, Soriano E, Ávila J, Medina M. Additional mechanisms conferring genetic susceptibility to Alzheimer's disease. *Front Cell Neurosci.* 2015 Apr;9. PMID: 25914626.
- Camacho FII, Cabañas-Perianes V, Coll JM, Rábano A, Cuartero-Pérez B, De Sampedro JR, et al. CASE REPORT: CEREBRAL LIGHT CHAIN DEPOSITION DISEASE (LCDD). *Haematologica.* 2015 Jun;100:747-8. WOS: 0003612049.
- Cotelo NV, Rodríguez NF, Pérez JA, Iglesias JC, Lago MR. Burden and associated pathologies in family caregivers of Alzheimer's disease patients in Spain. *Pharmacy practice.* 2015 Apr-Jun;13(2):521. PubMed PMID: 26131040.
- Cruz-Orduna I, Agüera-Ortiz LF, Montorio-Cerrato I, León-Salas B, de Juan MCV, Martínez-Martín P. Reliability and validity of the Severe Impairment Battery, short form (SIB-s), in patients with dementia in Spain. *Rev Neurologia.* 2015 Jan;60(1):1-9. PMID: 25522858
- Cubo E, Rivadeneira J, Armesto D, Mariscal N, Martínez A, Cámara RJ, et al. Relationship between Nutritional Status and the Severity of Huntington's Disease. A Spanish Multicenter Dietary Intake Study. *Journal of Huntington's disease.* 2015 Volume: 4 Issue: 1 Pages: 78-85. PMID: 26333259.
- de Pedro-Cuesta J, Rábano A, Martínez-Martín P, Ruiz-Tovar M, Alcalde-Cabero E, Almazán-Isla J, et al. Comparative Incidence of Conformational, Neurodegenerative Disorders. *PLoS One.* 2015 Sep;10(9). PMID: 26335347
- Erro R, Picillo M, Amboni M, Moccia M, Vitale C, Longo K, et al. Nonmotor Predictors for



6. PRODUCTIVIDAD CIENTÍFICA





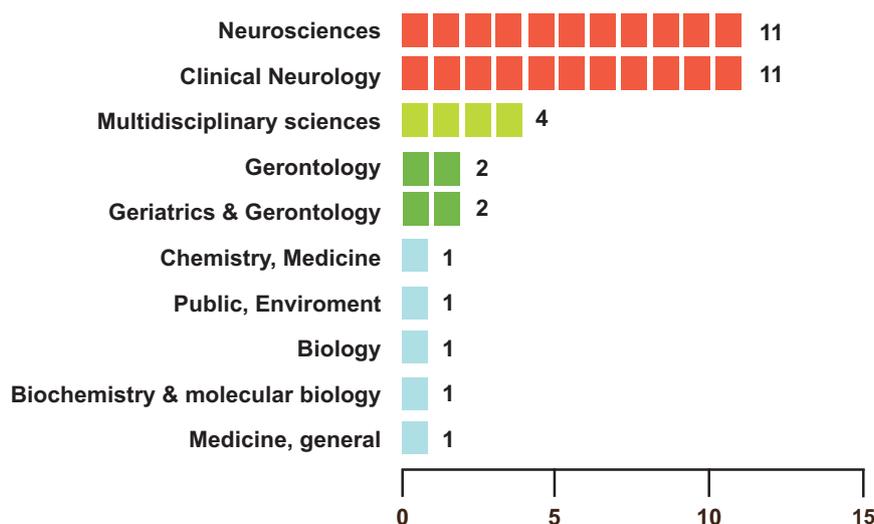
Levodopa Requirement in De Novo Patients With Parkinson's Disease. *MovDisord.* 2015 Mar;30(3):373-8. PMID: 25648938.

- Gerenu G, Liu K, Chojnacki JE, Saathoff JM, Martínez-Martín P, Perry G, et al. Curcumin/Melatonin Hybrid 5-(4-Hydroxyphenyl)-3-oxo-pentanoic Acid 2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)-ethyl -amide Ameliorates AD-Like Pathology in the APP/PS1 Mouse Model. *ACS ChemNeurosci.* 2015 Aug;6(8):1393-9. PMID: 25893520.
- González-Rosa JJ, Soto-León V, Real P, Carrasco-López C, Foffani G, Strange BA, et al. Static Magnetic Field Stimulation over the Visual Cortex Increases Alpha Oscillations and Slows Visual Search in Humans. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience.* 2015 Jun 17 Volume: 35 Issue: 24 Pages: 9182-93. PMID: 26085640.
- González-Vélez AE, Forjaz MJ, Giraldez-García C, Martín-García S, Martínez-Martín P, Spanish Res Grp Quality L. Quality of life by proxy and

mortality in institutionalized older adults with dementia. *GeriatrGerontol Int.* 2015 Jan;15(1):38-44. PMID: 24397787

- Heller S, Rebolledo CM, Blázquez CR, Chillón LC, Muñoz AP, Pérez IR, et al. Validation of the multimodal assessment of capacities in severe dementia: a novel cognitive and functional scale for use in severe dementia. *J Neurol.* 2015 May;262(5):1198-208. PMID: 25740664.
- Ismail Z, Smith EE, Geda Y, Sultzer D, Brodaty H, Smith G, et al. Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association.* 2015 Jun 18. PMID: 26096665.
- Llorens-Martín M, Rábano A, Ávila J. The Ever-Changing Morphology of Hippocampal Granule Neurons in Physiology and Pathology. *Frontiers in neuroscience.* 2015 Volume: 9 Issue: Pages: 526. PMID: 26834550.
- Lovestone S, Boada M, Dubois B, Hull M, Rinne

Distribución de publicaciones por categoría científica en 2015



6. PRODUCTIVIDAD CIENTÍFICA

- JO, Huppertz HJ, et al. A Phase II Trial of Tideglusib in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2015;45(1):75-88. PMID: 25537011.
- Martínez-Martín P, Rodríguez-Blázquez C, Forjaz MJ, Frades-Payo B, Agüera-Ortiz L, Weintraub D, et al. Neuropsychiatric symptoms and caregiver's burden in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015 Jun;21(6):629-34. PMID: 25892660.
 - Martínez-Martín P, Rodríguez-Blázquez C, Paz S, Forjaz MJ, Frades-Payo B, Cubo E, et al. Parkinson Symptoms and Health Related Quality of Life as Predictors of Costs: A Longitudinal Observational Study with Linear Mixed Model Analysis. *PLoSOne.* 2015 Dec;10(12). PMID: 26698860.
 - Marventano S, Prieto-Flores ME, Sanz-Barbero B, Martín-García S, Fernández-Mayoralas G, Rojo-Pérez F, et al. Quality of life in older people with dementia: A multilevel study of individual attributes and residential care center characteristics. *Geriatr Gerontol Int.* 2015 Jan;15(1):104-10. PMID: 24456126
 - Medina M, Ávila J. Further understanding of tau phosphorylation: implications for therapy. *Expert Rev Neurother.* 2015 Jan;15(1):115-22. PMID: 25555397
 - Medina M. Recent developments in tau-based therapeutics for Alzheimer's disease and related dementia. *SpringerPlus.* 2015 Jun;4.
 - Moratti S, Strange B, Rubio G. Emotional arousal modulation of right temporoparietal cortex in depression depends on parental depression status in women: first evidence. *Journal of affective disorders.* 2015 Jun 1 Volume: 178 Issue: Pages: 79-87. PMID: 25801520.
 - Nachev P, López-Sosa F, González-Rosa JJ, Galarza A, Avecillas J, Pineda-Pardo JA, et al. Dynamic risk control by human nucleus accumbens. *Brain : a journal of neurology.* PMID: 26428667.
 - Olazarán J, Valentí M, Frades B, Zea-Sevilla MA, Ávila-Villanueva M, Fernández-Blázquez MA, et al. The Vallecas Project: a cohort to identify early markers and mechanisms of Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci.* 2015 Sep;7. PMID: 26483681.
 - Olazarán J, Gil-de-Gómez L, Rodríguez-Martín A, Valentí-Soler M, Frades-Payo B, Marín-Muñoz J, et al. A Blood-Based, 7-Metabolite Signature for the Early Diagnosis of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2015;45(4):1157-73. PMID: 25649659.
 - Olazarán J, Hoyos-Alonso MC, Del Ser T, Garrido Barral A, Conde-Sala JL, Bermejo-Pareja F, et al. Practical application of brief cognitive tests. *Neurologia.* 2015 Sep 14. PMID: 26383062.
 - Oliviero A, Carrasco-López MC, Campolo M, Pérez-Borrego YA, Soto-León V, González-Rosa JJ, et al. Safety Study of Transcranial Static Magnetic Field Stimulation (tSMS) of the Human Cortex. *Brain stimulation.* 2015 May-Jun Volume: 8 Issue: 3 Pages: 481-5. PMID: 25595064.
 - Oreja-Guevara C, García-López J, Sánchez-Sánchez R, Orviz-García A, González-Suárez I, Rábano A, et al. Inhibition of neurogenesis in a Marburg's variant of multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2015 Sep;21:172. WOS:000365729400305.
 - Pastor P, Moreno F, Clarimón J, Ruiz A, Combarros O, Calero M, et al. MAPT H1 Haplotype is Associated with Late-Onset Alzheimer's Disease Risk in APOE epsilon 4 Noncarriers: Results from the Dementia Genetics Spanish Consortium. *J Alzheimers Dis.* 2015;49(2):343-52. PMID: 26444794.
 - Pisa D, Alonso R, Rábano A, Rodal I, Carrasco L. Different Brain Regions are Infected with Fungi in Alzheimer's Disease. *Sci Rep.* 2015 Oct;5. PMID: 26468932.
 - Rieu I, Martínez-Martín P, Pereira B, De Chazeron I, VerhagenMetman L, Jahanshahi M, et al. International Validation of a Behavioral Scale in Parkinson's Disease Without Dementia. *Mov Disord.* 2015 Apr;30(5):705-13. PMID: 25809278.
 - Rodríguez-Blázquez C, Martín-García S, Frades-Payo B, Paris MS, Martínez-López I, Forjaz MJ, et al. Quality of Life and Health Status in Institutionalized Elderly with





- Dementia. *Rev Esp Salud Publica*. 2015 Jan-Feb;89(1):51-60. PMID: 25946585.
- Ruiz-Riquelme A, Sánchez-Iglesias S, Rábano A, Guillén-Navarro E, Domingo-Jiménez R, Ramos A, et al. Larger aggregates of mutant seipin in Celia's Encephalopathy, a new protein misfolding neurodegenerative disease. *Neurobiology of disease*. 2015 Nov;83:44-53. PMID: 26282322.
 - Sánchez-Juan P, Bishop MT, Kovacs GG, Calero M, Aulchenko YS, Ladogana A, et al. A Genome Wide Association Study Links Glutamate Receptor Pathway to Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Risk. *PLoS One*. 2015 Apr;10(4). PMID: 25918841.
 - Schmitz M, Ebert E, Stoeck K, Karch A, Collins S, Calero M, et al. Validation of 14-3-3 Protein as a Marker in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Diagnostic. *Molecular neurobiology*. 2015 May 7. PMID: 25947081.
 - Sierra-Marcos A, Álvarez V, Faouzi M, Burnand B, Rossetti AO. Statins are associated with decreased mortality risk after status epilepticus. *European journal of neurology*. 2015 Feb Volume: 22 Issue: 2 Pages: 402-5. PMID: 24684345.
 - Sierra-Marcos A, Scheuer ML, Rossetti AO. Seizure detection with automated EEG analysis: a validation study focusing on periodic patterns. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2015 Mar Volume: 126 Issue: 3 Pages: 456-62. PMID: 25046981.
 - Smits C, Anisuzzaman S, Loerts M, Valentí-Soler M and Heerink M. Towards Practical Guidelines and Recommendations for Using Robotics Pets with Dementia Patients. *Canadian International Journal of Social Science and Education*. Vol 3, May 2015 Page 656. ISBN / ISSN: 2356-847X.
 - Storch A, Schneider CB, Klingelhofer L, Odin P, Fuchs G, Jost WH, et al. Quantitative assessment of non-motor fluctuations in Parkinson's disease using the Non-Motor Symptoms Scale (NMSS). *Journal of neural transmission (Vienna, Austria: 1996)*. 2015 Dec;122(12):1673-84. PMID: 26264174.
 - Strange BA, Yebra M. The multi-instrumentalist hippocampus: Comment on "The quartet theory of human emotions: An integrative and neurofunctional model" by S. Koelsch et al. *Physics of life reviews*. 2015 Jun Volume: 13 Issue: Pages: 85-6. PMID: 25921634.
 - Valentí-Soler M, Agüera-Ortiz L, Rodríguez JO, Rebolledo CM, Muñoz AP, Pérez IR, et al. Social robots in advanced dementia. *Front Aging Neurosci*. 2015 Sep;7. PMID: 26388764.
 - Valentí-Soler M, M. Heinemann, S. Anisuzzaman, C. Smits, S. D. Vos, A. P. Muñoz et al. Picking New Friends: Caregivers and Dementia Patients Choices of Robotic Pets. *Canadian International Journal of Science and Technology*. 2 (May 2015): 354-357.
 - Zea-Sevilla MA, Bermejo-Velasco P, Serrano-Heranz R, Calero M. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) associated with a Novel C82R Mutation in the NOTCH3 Gene. *J AlzheimersDis*. 2015;43(2):363-7. PMID: 25096610.
 - Zea-Sevilla MA, Fernández-Blázquez MA, Calero M, Bermejo-Velasco P, Rábano A. Combined Alzheimer's disease and cerebrovascular staging explains advanced dementia cognition. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2015 Nov;11(11):1358-66. PMID: 25804997.
 - Zhang Wl, Antonios G, Rábano A, Bayer TA, Schneider A, Rizzoli SO. Super-Resolution Microscopy of Cerebrospinal Fluid Biomarkers as a Tool for Alzheimer's Disease Diagnostics. *J AlzheimersDis*. 2015;46(4):1007-20. PMID: 25881910.
- ### 6.2.2. Guías clínicas
- Forjaz MJ; Ayala A; Frades-Payo C; De Castro E; Díaz A; Fernández-Mayoralas G; et al. *Salud y Calidad de Vida de Personas Mayores Institucionalizadas*. Madrid: Escuela Nacional de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III – Ministerio de Economía y Competitividad; 2015. N.I.P.O. en línea: 725-15-027-X.



6. PRODUCTIVIDAD CIENTÍFICA

6.3. Proyectos financiados

Durante el año 2015 los profesionales de la Fundación CIEN han participado en siete proyectos de investigación, obtenidos en diversas convocatorias competitivas nacionales e internacionales y financiados 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: 2011-2016
Presupuesto total: 1.800.000 €
Presupuesto 2015: 302.320,12 €

- **Código: PI12/03018**

Investigador Principal: Dr. Alberto Rábano
Título: Perfil de la patología de Alzheimer





asociado a la edad (Estudio 85+CIEN)
Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III
Duración: 2013-2015
Presupuesto total: 19.965 €
Presupuesto 2015: 4.840,00€

• **Código: PT13/0010/0045**

Investigador Principal: Dr. Alberto Rábano
Título: Plataforma de Biobancos
Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III
Duración: 2014-2016
Presupuesto total: 46.500 €
Presupuesto 2015: 44.178,26€

• **Código:**

Proyecto IPT-2012-0769-010000 (INNPACTO)

Investigador Principal: Dr. Alberto Rábano
Título: Diseño y construcción de un sistema para el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer basado en espectroscopía raman láser
Entidad financiadora: Ministerio de Economía y Competitividad
Duración: 2012-2015
Presupuesto: 720.218 €; Fundación CIEN: 93.320€
Presupuesto 2015: 17.295,00€

• **Código: Universidad Ulm**

Investigadora Principal: Dra. María Ascensión Zea Sevilla
Título: The multi-site prospective neural history cohort study entitled "Registry"
Entidad financiadora: Grupo Europeo de Huntington
Duración: 2013-2016
Presupuesto: 5.280 €

• **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 2015: 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 2015: 22.500 €

6.4. Patentes

Durante 2015 se mantienen tres patentes en curso, activas en fases nacionales e internacionales, las cuales tienen en este momento un acuerdo de co-titularidad 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: P201131370 PCT/ES2012/070613
Fecha presentación: 08/08/2011
Tipo: Nacional/Europea
Acuerdo de licencia con Biocross
- **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: EP12382330.4
PCT/EP/2013/067304



6. PRODUCTIVIDAD CIENTÍFICA

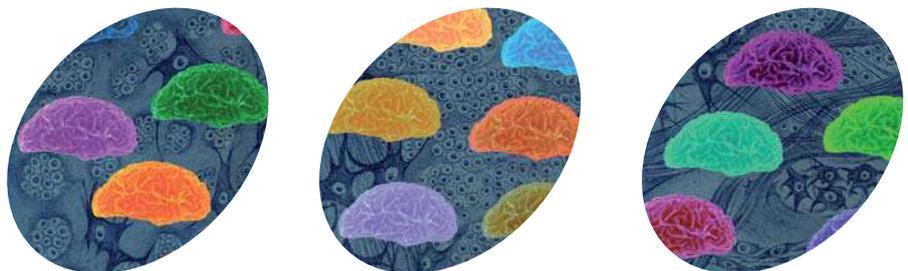
Fecha presentación: 20/08/2012
Tipo: Nacional/Europea
Acuerdo de licencia con Biocross
En 2015 se han iniciado las fases nacionales en los siguientes países: Australia, Brasil, Canadá, China, EEUU, Israel, Nueva Zelanda, Sudáfrica, Japón y Rusia.

- **Inventores:** José Ramón Naranjo Orovio, Britt Mellström, **Alberto Rábano Gutiérrez del Arroyo.**
Título: Methods for the prognosis and diagnosis of neurodegenerative diseases
Nº Registro: EP13382108.2 PCT/EP2014/055928
Fecha presentación: 25/03/2013
Tipo: Nacional/Europea



Divulgación social

La Fundación CIEN ha continuado promoviendo en 2015 diferentes actividades para acercar a la sociedad los últimos avances en investigación de enfermedades neurológicas, completadas con acciones específicas que fomentaran la participación ciudadana y permitieran recaudar fondos para la investigación de la enfermedad de Alzheimer. Así, a las más tradicionales, como el 'árbol de la memoria' y el 'Día del voluntario del Proyecto Vallecas', hay que añadir numerosos encuentros con asociaciones de pacientes, coloquios, exposiciones o conciertos. Esta labor se ha visto reconocida en el ejercicio con diferentes premios.





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 neurológicas.

Por este motivo, los responsables de los departamentos de la Fundación CIEN han organizado, como cada año, 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 neurológicas en estudio.

Durante 2015, la Fundación CIEN ha continuado desarrollando acciones de difusión de la labor investigadora de sus profesionales, que tan buenos resultados han aportado en ediciones anteriores. Es el caso del Día Mundial del párkinson. El 10 de abril de 2015, M^a Ángeles Pérez, gerente de la Fundación CIEN y CIBERNED, participó en la jornada principal, organizada por la Asociación Catalana para el Parkinson (ACAP). Durante la jornada, que tuvo lugar en CaixaForum Barcelona, el neurólogo del Hospital Clínico y miembro del Comité de Dirección de CIBERNED, Eduardo Tolosa, habló del papel del enfermo y las asociaciones en la investigación en párkinson y se celebraron tres mesas redondas dedicadas a los tratamientos complejos en la enfermedad de Parkinson fluctuante: apomorfina, duodopa y estimulación cerebral profunda. Asimismo, tuvo lugar una conferencia dedicada a la revisión de los nuevos tratamientos y tecnologías que conforman el futuro de la investigación y tratamiento de la enfermedad, que afecta a entre 120.000 y 150.000 personas en España.

También es el caso de varias reuniones organizadas por instituciones de toda España en las que participó el responsable de Neuropatología y director del Banco de Tejidos de la Fundación CIEN, Alberto

Rábano. Un ejemplo es la 'Reunión de familias de enfermedad de Huntington', celebrada en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid, el 3 de noviembre de 2015. O el "NeuroMeeting: Diálogo de expertos sobre Enfermedades Neurodegenerativas", organizado por la Alianza Española de Enfermedades Neurodegenerativas (Neuroalianza) el 25 de junio de 2015 en el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, y dirigido a todos los agentes implicados en la mejora de la calidad de vida de las personas afectadas por patologías neurodegenerativas: responsables y trabajadores de las asociaciones de pacientes, personal socio-sanitario, los propios afectados y sus familiares, representantes de la administración, etc. En el encuentro, instituciones públicas, autoridades sanitarias, especialistas, asociaciones y personas afectadas analizaron, por una parte, las iniciativas sociales que existen para la protección y mejora de la calidad de vida de las personas afectadas por alguna enfermedad neurodegenerativa y, por otra, los avances y las líneas de investigación actuales para el abordaje integral de estas patologías. El objetivo de esta reunión era establecer un punto de encuentro y generar debate en torno a la realidad, la situación actual y el abordaje de las enfermedades neurodegenerativas en nuestro país, gracias a la participación de las principales autoridades implicadas en estas patologías.

Las conclusiones extraídas de la jornada servirán a Neuroalianza para continuar con su misión de representar y defender los intereses de las personas a las que representa. La reunión tuvo formato de debate o diálogo y en ella hubo representantes institucionales y del sector sanitario, social y científico.

Además, en mayo de 2015, el Dr. Rábano participó en Salamanca en la III Reunión del Grupo Estatal de Demencias, del que somos miembros desde su creación en 2014. En ella se abordaron, entre otros temas, las conclusiones y propuestas para avanzar





en la definición de la política de Estado de Alzheimer, al tiempo que se analizó el informe técnico de evaluación externa sobre esta enfermedad en España. Este grupo nace con la misión de desarrollar una Red de Cooperación Estatal en Demencias que permita ofrecer a la sociedad española una respuesta a la realidad social de estas enfermedades y con la visión de situar a España como referente internacional, en el abordaje social, sanitario, jurídico y de investigación en demencias, a través de una estrategia estatal compartida. El grupo busca impulsar el intercambio de conocimientos, experiencias y buenas prácticas entre profesionales. Para ello, el Imerso, de quien depende el Centro de Referencia Estatal de Atención a Personas con Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias (CRE

Alzheimer) de Salamanca, ha creado el Entorno Colaborativo. El objetivo de este entorno es incorporar y clasificar la documentación, para que sea accesible a todos los participantes de este grupo. El encargado de incorporar los documentos que cada organización miembro del grupo considere de relevancia será el CRE Alzheimer para gestionar y controlar la subida de documentación.

Entre las actividades de difusión realizadas en el ejercicio también destaca la elaboración de una serie de vídeos de interés general, para que todo el mundo conozca y se implique en las investigaciones que se están realizando en España sobre el cerebro. Esta iniciativa es fruto de la colaboración de la Fundación CIEN con el Consejo Español del Cerebro. En



7. DIVULGACIÓN SOCIAL

el vídeo dedicado a la Fundación CIEN, investigadores de la casa de las cuatro grandes áreas de trabajo, como Ascensión Zea, neuróloga de la UMA, Alberto Rábano, director del Banco de Tejidos, Miguel Calero, responsable de Laboratorio, Alba Sierra, neuróloga del área de Neuroimagen, y Marina Ávila, neuropsicóloga de la UMA, dan una visión clara y concisa de la labor que se desempeña en este centro de indiscutible referencia.

Además, durante 2015 se han programado una serie de actividades con el doble objetivo de fomentar la participación ciudadana y recaudar fondos para la investigación en Enfermedad de Alzheimer. Entre estas actividades de difusión planteadas con esa dualidad, destacan: dos mercadillos de la 'Edición Recuerda' y la quinta edición de 'El árbol de la memoria'.

Mercadillos 'Edición Recuerda'

En el marco de la 'Edición Recuerda', proyecto impulsado por la Fundación Reina Sofía, la Fundación CIEN y la Junta de Distrito de Villa de Vallecas, unieron sus esfuerzos de nuevo para poner en marcha la celebración de dos mercadillos 'Edición Recuerda'. El primero tuvo lugar los días 17 y 18 de abril en el Distrito de Villa de Vallecas. Las personas interesadas pudieron comprar productos antiguos reeditados por las empresas españolas participantes. Productos con memoria destinados a apoyar y ayudar a quien ya no la tiene.

Los días 9 y 10 de mayo, de nuevo con la intención de recordar y colaborar con los que ya no pueden hacerlo, la Fundación CIEN y la Fundación Reina Sofía organizaron otra venta solidaria de productos antiguos reeditados, en esta ocasión en el popular Mercado de Motores, emplazado en el Museo del Ferrocarril, que abre sus puertas en el Paseo de las Delicias de Madrid el segundo fin de semana de cada mes.

'El árbol de la memoria'

Debido al éxito de la campaña anterior, la Fundación CIEN ha vuelto a trasladar su tradicional "Árbol de la memoria", colocado en ediciones anteriores en el Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía, al mercado de Villa de Vallecas, en una campaña de sensibilización que, por segundo año consecutivo, permite no sólo acercar la realidad del alzhéimer a la sociedad en general, sino también potenciar el protagonismo del distrito Villa de Vallecas en esta labor.

Del 2 de diciembre de 2015 al 5 de enero de 2016, todas las personas que visitaron el mercado pudieron dejar escrito un recuerdo especial sobre las navidades de años anteriores, que quedaron colgados como adornos del árbol. Durante la campaña, los comerciantes del mercado dispusieron en sus puestos de un pequeño expositor para la venta de pulseras solidarias. Además, se habilitó un local en el mercado para la venta de excedentes de la campaña 'Edición Recuerda' de la Fundación Reina Sofía.

Los fondos obtenidos con la venta de estos productos han sido destinados a los proyectos de investigación en alzhéimer que lleva a cabo la Fundación CIEN, como entidad gestora de la Unidad de Investigación del Proyecto Alzheimer Fundación Reina Sofía, especialmente al "Proyecto Vallecas".

Otras acciones

Durante 2015, la Fundación CIEN ha continuado desarrollando otras acciones de difusión entre las que destacamos:

- Con motivo del estreno de la película norteamericana "Siempre Alice", el 16 de enero de 2015, Grupo SENDA y Golem organizaron unos días antes en Madrid su preestreno y posterior coloquio, en el que participaron M^a





Ángeles Pérez, gerente de la Fundación CIENT, Ascensión Zea, neuróloga de la UMA, Rosa Brescané, presidenta de la Federación de Asociaciones de Familiares de Enfermos de Alzheimer (FAFAL), y José Luis Nogueira, secretario de la Fundación Reina Sofía. "Siempre Alice" ha contado con gran éxito de taquilla y crítica. Julianne Moore, que interpreta el papel protagonista, aporta una visión universal de cómo se comportan las familias ante la enfermedad y ante la vejez. Según la actriz, lo que más le atrajo de la película fue "esa idea de darle a la gente el espacio para ser quiénes son y no juzgarlos por lo que les está ocurriendo con su enfermedad. Eso era algo que realmente me conmovió".

- En el mes de marzo de 2015, la Fundación CIENT recibió la visita de alumnos de 2º de la ESO del Programa de enriquecimiento educativo para alumnos de altas capacidades (PEAC) de la Consejería de Educación, Juventud y Deporte de la Comunidad de Madrid (CAM). Este programa proporciona a los alumnos oportunidades de profundización en diferentes áreas del saber a través de la experimentación, investigación y creación, implementándose a través de variadas estrategias metodológicas. En la visita, los investigadores de la Fundación CIENT impartieron una serie de charlas y talleres muy didácticos de las diferentes áreas de trabajo: anatomía patológica, neuropsicología o neuroimagen.



7. DIVULGACIÓN SOCIAL

- Desde el mes de octubre de 2015, pudimos disfrutar de la exposición "FromBubble", creada por Daniel Bagnon, con la intención de concienciar a toda la sociedad de lo que supone la enfermedad de Alzheimer en el ámbito personal, familiar y social, mediante la interacción del arte contemporáneo con otras disciplinas científicas y sociales. La Reina Doña Sofía inauguró la exposición el 30 de octubre, acompañada de la alcaldesa de Madrid, Manuela Carmena, la directora del proyecto artístico, M^a Paz Cotorelo, y la gerente de la Fundación CIEN y miembro del comité de Arte y Ciencia del Proyecto, M^a Ángeles Pérez, que junto con el artista creador de esta propuesta artística, Daniel Bagnon, realizaron una visita por la muestra.
- La exposición estuvo abierta al público hasta el 24 de enero de 2016 en la tercera planta de CentroCentro Cibeles de Cultura y Ciudadanía, espacio cultural del Ayuntamiento de Madrid situado en el Palacio Cibeles, que además albergó numerosas conferencias como la del Dr. Miguel Medina, director científico adjunto de la Fundación CIEN, o la del Dr. Javier de Felipe, así como actividades relacionadas con la enfermedad de Alzheimer. Entre otras obras del proyecto destacaba como pieza principal 'el Cerebro', una gran escultura ubicada en la sala central de la exposición. Con "FromBubble", Daniel Bagnon equiparaba el cerebro dañado por el alzhéimer con una burbuja, elemento con el que representa la complejidad de la enfermedad. De esta manera, buscaba mostrar no sólo la realidad de los enfermos sino también aquella que viven las personas que los acompañan en este trance. Además, para trasladar el mensaje de esta propuesta artística a un público mucho más numeroso, "FromBubble" tomó las calles de Madrid. Se colocaron en puntos culturales e históricos de la ciudad 3.000 *bubbles*, creando una ruta de más de siete kilómetros. Manuela Carmena, fue la encargada de poner en la plaza de Cibeles la primera de estas

burbujas, en una acción urbana que contó con la participación de 100 voluntarios. Entre estos puntos, destacamos la 'Performance conferencia multidisciplinar' acerca de la Enfermedad de Alzheimer desde una perspectiva del arte, científico y social, impartida en la Plaza de Callao de Madrid por los miembros del Comité de Arte y Ciencia, entre ellos el Dr. Miguel Medina.

7.2. Premios y reconocimiento

Candidatura de Su Majestad la Reina Doña Sofía al Premio Nobel de la Paz

Por su compromiso personal durante años con la investigación del alzhéimer, Su Majestad la Reina Doña Sofía ha sido una de las candidatas al Premio Nobel de la Paz 2015, después de haber sido seleccionada entre las 273 candidaturas iniciales propuestas por organizaciones nacionales e internacionales.

La nominación de la Reina Sofía, formulada por una universidad del sur de Estados Unidos, se debe a su impulso continuo a la investigación en alzhéimer, una labor a la que desde la Fundación CIEN, unidad gestora del área de investigación del Proyecto Alzheimer de la fundación que preside, hemos querido mostrar nuestro mayor apoyo.

El Proyecto Vallecas recibe el Premio INESE en la XV edición de los Premios Solidarios del Seguro.

El "Proyecto Vallecas", desarrollado por la Fundación CIEN con el apoyo de la Fundación Reina Sofía, ha sido uno de los 25 seleccionados entre las 243 propuestas que concurrieron a la XV edición de los Premios Solidarios del Seguro 2015, que, bajo el lema "Nos mueve el corazón", fueron fallados el pasado 24 de noviembre en Madrid.





A propuesta de la Fundación Reina Sofía, el proyecto ha sido elegido para ser apoyado por una de las 25 empresas aseguradoras que participan en los Premios, y que aportan una dotación económica de 4.500€ al proyecto que patrocinan.

INESE, empresa organizadora de los Premios, fue la organización que apoyó al 'Proyecto Vallecas', un estudio puesto en marcha en 2011 por la Fundación CIEN y la Fundación Reina Sofía, para encontrar patrones comunes en el desarrollo del alzhéimer que permitan avanzar en la identificación de marcadores tempranos para el diagnóstico precoz de la enfermedad. En el 'Proyecto Vallecas' se está estudiando la evolución de más de 1.200 personas de entre 70 y 85 años cognitivamente sanas.

Los Premios Solidarios del Seguro 2015 muestran el apoyo del sector asegurador hacia las organizaciones que trabajan para mejorar la calidad de vida de las personas desde diversos ámbitos. Así, 25 ONGs, fundaciones y asociaciones han recibido aportaciones económicas por parte de 25 compañías aseguradoras y empresas de servicios, para desarrollar proyectos en materia de infancia, discapacidad, exclusión social, mujer y cooperación en el marco de sus acciones de Responsabilidad Social Corporativa.

Cena solidaria de la AEHTF

En su cuarta edición, celebrada el 25 de abril de 2015, la Asociación de Empresarios de Hostelería y Turismo de Fuerteventura (AEHTF) eligió a la Asociación de familiares de enfermos de alzhéimer y otras demencias de Lanzarote y Fuerteventura (AFALF) y a la Fundación CIEN como beneficiarias a partes iguales del dinero recaudado (48.000 €). El dinero dirigido a la Fundación CIEN se ha destinado a la Beca Fuerteventura, que financia una de las líneas de investigación que se está llevando a cabo para erradicar la patología de Alzheimer.

'Día del voluntario del Proyecto Vallecas'

La Fundación CIEN es consciente del papel del voluntario, fundamental para llevar a cabo nuestros proyectos de investigación. Por ello, desde la Fundación CIEN 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, 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" y se organizan actividades dirigidas a las personas residentes del CAFRS, muchas de ellas voluntarios también en el Proyecto Alzheimer de la Fundación Reina Sofía.

El acto, presidido por S.M. la Reina Doña Sofía, tuvo lugar el 20 de febrero de 2015, en el Teatro La Latina de Madrid. Con Irma Soriano como maestra de ceremonias, el homenaje incluyó dos acciones: la actuación del coro "Las Voces de la Memoria", único en España formado por enfermos de alzhéimer, pertenecientes a la Asociación de Familiares de Enfermos de Alzheimer de Valencia (AFAV); y la obra "¿Quién dijo amor?" de la compañía Forja Teatro.

Concierto de Navidad "La Música del Reciclaje"

La Reina Doña Sofía asistió el 18 de diciembre al concierto de Navidad celebrado en el Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía, sede de la Fundación CIEN, interpretado por un grupo de niños y varios profesores del proyecto "La Música del Reciclaje" junto al Trío Oberón.

El proyecto, impulsado por Ecoembes y apoyado por la Fundación Reina Sofía, educa musicalmente y en valores a 80 niños y jóvenes que proceden del Centro de Acogida Villapaz (Pozuelo de Alarcón) y



7. DIVULGACIÓN SOCIAL

del colegio público Núñez de Arenas (Vallecas), quienes están aprendiendo a construir sus propios instrumentos con materiales reciclados e interpretar música con ellos.

El concierto estuvo dirigido a los enfermos de alzhéimer que residen en el Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía, bajo la gestión de la Comunidad de Madrid. En el centro residen 156 personas con alzhéimer y se atiende a 40 enfermos más a través del Centro de Día.

M^a Ángeles Pérez, gerente de Fundación CIEN, comentó que "apoyar proyectos solidarios es una maravillosa forma de dar la bienvenida a la Navidad en el centro Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía".

José Luis Nogueira, secretario de la Fundación Reina Sofía, mostró su agradecimiento a Ecoembes "por incluir a la Fundación Reina Sofía en la maravillosa iniciativa" que supone el proyecto La Música del Reciclaje", "a la Fundación CIEN y a la Comunidad de Madrid por hacer posible el Proyecto Alzheimer de la Fundación Reina Sofía", y "a los protagonistas, que son los niños y niñas que forman parte del proyecto y sus profesores, por traer alegría y recuerdos a los residentes del Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía".

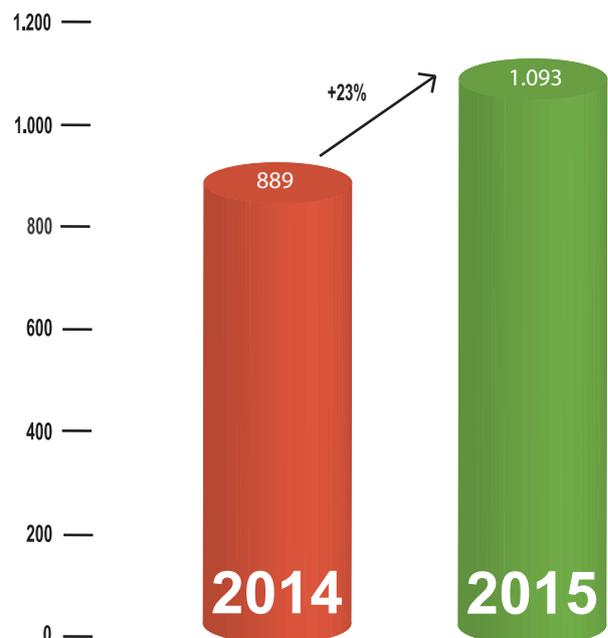
Óscar Martín, consejero delegado de Ecoembes, mostró su agradecimiento a la Reina Doña Sofía por ser "el aliento que nos sigue motivando a que esta iniciativa siga viva cada día"; a la Fundación Reina Sofía por su apoyo desde el inicio del proyecto y a la Fundación CIEN y a la Comunidad de Madrid "por la oportunidad de dar este concierto, dirigido a los enfermos de alzhéimer, y por la encomiable labor que realizan en favor de nuestros mayores". "Queremos contagiar la alegría de la Navidad", afirmó, "compartir y celebrar la magia que resulta de la unión entre música y reciclaje".

Acompañaron además a Su Majestad durante el concierto el consejero de Políticas Sociales y Familia de la Comunidad de Madrid, Carlos Izquierdo Torres; el director general de Atención a la Dependencia y al Mayor, Carlos González Pereira; el director general de la Familia y el Menor, Alberto San Juan; la directora del Área Asistencial del Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía, Laura Fernández Pérez; y la gerente de la Fundación CIEN, M^a Ángeles Pérez; así como Javier Urrea y María Franco, miembros del Comité Protector de "La Música del Reciclaje".

7.3. Presencia en medios de comunicación

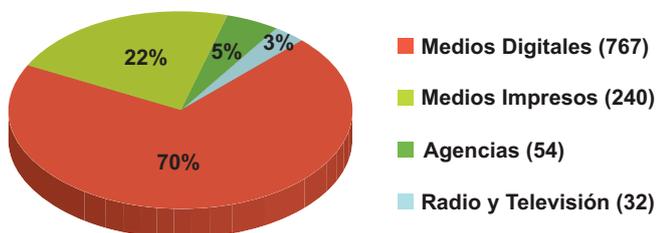
Durante el año 2015 se produjeron 46 contenidos web, 26 notas de prensa y se gestionaron un total

Evolución de impactos en 2015



7. DIVULGACIÓN SOCIAL

de 28 entrevistas en medios de comunicación, lo que redundó en la generación de un total de 1.093 impactos en medios de comunicación, distribuidos de la siguiente manera:



Con respecto al año 2014, observamos una evolución general positiva, habiéndose incrementado un 23% el número de impactos en medios de comunicación, gracias al incremento del 109% en medios impresos y del 13% en medios digitales.

7.4. Presencia en redes sociales

La Fundación CIEN tiene una presencia consolidada en las redes sociales y es reconocida como una fuente de información fiable sobre investigación en demencias y especialmente en la enfermedad de Alzheimer. Además, es muy valorado su esfuerzo por promover el envejecimiento saludable y los resultados que se están obteniendo en el "Proyecto Vallecas" y el Proyecto Alzheimer.

La presencia digital de la Fundación CIEN se ha afianzado por el gran interés y seguimiento de las publicaciones en el blog sobre la labor de los investigadores y la gran interacción a través de las redes sociales tanto con profesionales del sector como con el público en general.

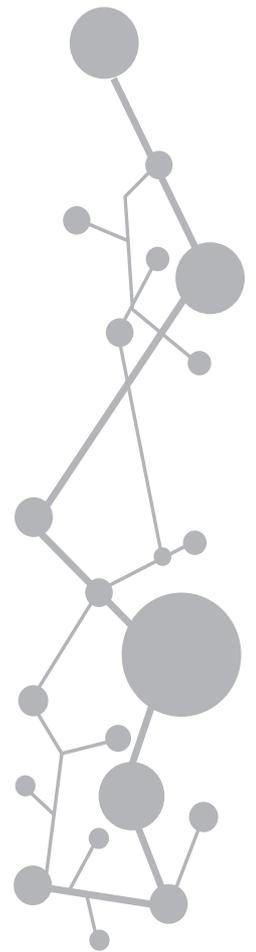
A través de la web y las redes sociales también se consigue la participación del público online en los eventos realizados en la Fundación CIEN y retransmitidos en directo *por streaming*, como el Congreso

Internacional sobre Investigación e Innovación en Enfermedades Neurodegenerativas o el Día Internacional de la Radiología. Cientos de personas de diferentes países pudieron asistir virtualmente a ambos eventos. Destacar la repercusión obtenida con la retransmisión por primera vez del Día Internacional de la Radiología: la conversación #IdorSPAIN obtuvo más de 1,5 millones de impresiones, todo un récord de visibilidad en beneficio de la Radiología Médica en España, donde la Fundación CIEN tuvo un papel fundamental al alojar esta celebración. Además, también se dió cobertura en Twitter en tiempo real de otras conferencias y eventos.

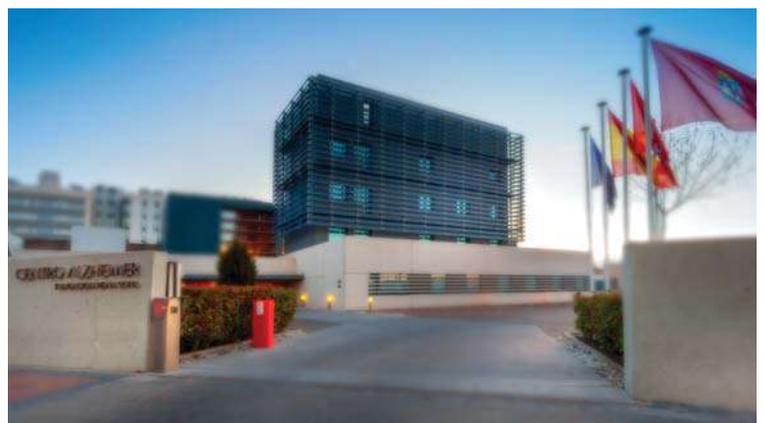
En 2015 se adaptó la página web de la Fundación CIEN a un diseño *responsive*, optimizando su funcionalidad en dispositivos móviles y favoreciendo así su posicionamiento en buscadores. La web fue visitada por unos 100.000 usuarios que vieron 128.400 páginas.

- **Facebook:**
El ejercicio 2015 se cerró con un total de 3.956 fans que seguían la página con un alto número de publicaciones compartidas, *likes* y comentarios.
- **Twitter:**
A finales de 2015 el perfil contaba con 11.800 seguidores con los que tiene constante interactividad, recibiendo numerosos comentarios, *retweets* y publicaciones marcadas como favoritas.
- **LinkedIn:**
Un perfil más dedicado al público profesional en el que se publica contenido de interés sobre demencias en diversos grupos, promoviendo la divulgación científica y el debate.
- **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. En 2015 se lograron 123.329 visitas.





Informe anual 2015



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