



cièn

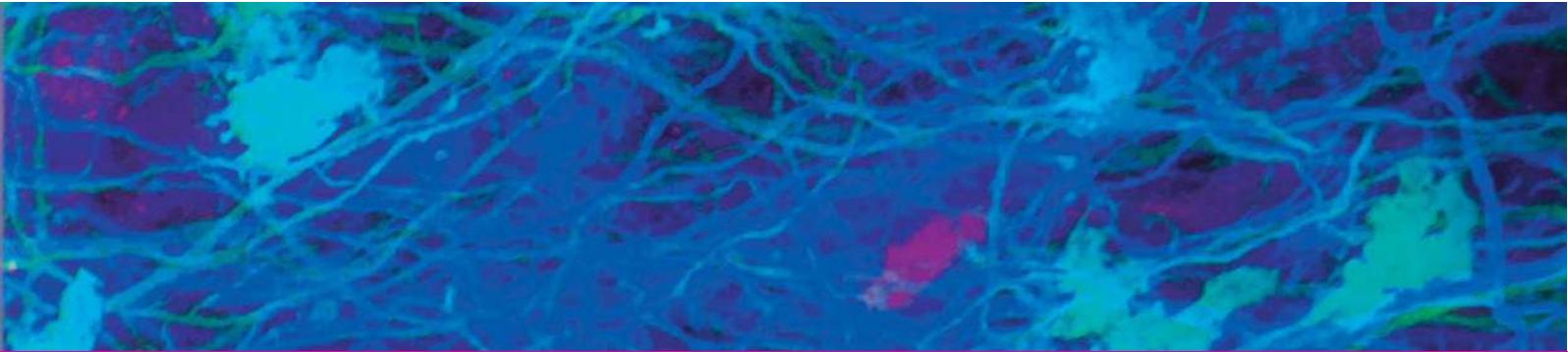
Fundación Centro Investigación
Enfermedades **Neurológicas**

Informe anual 2014

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



Informe anual 2014

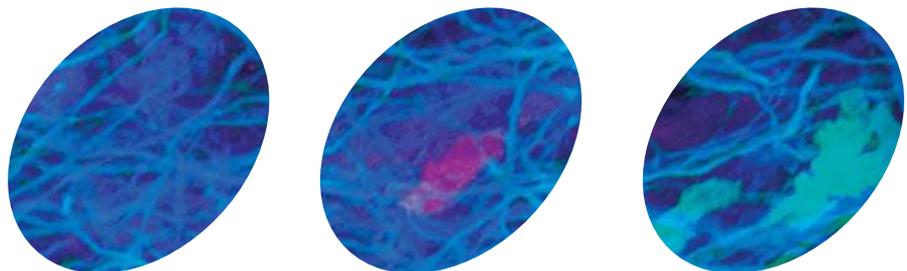


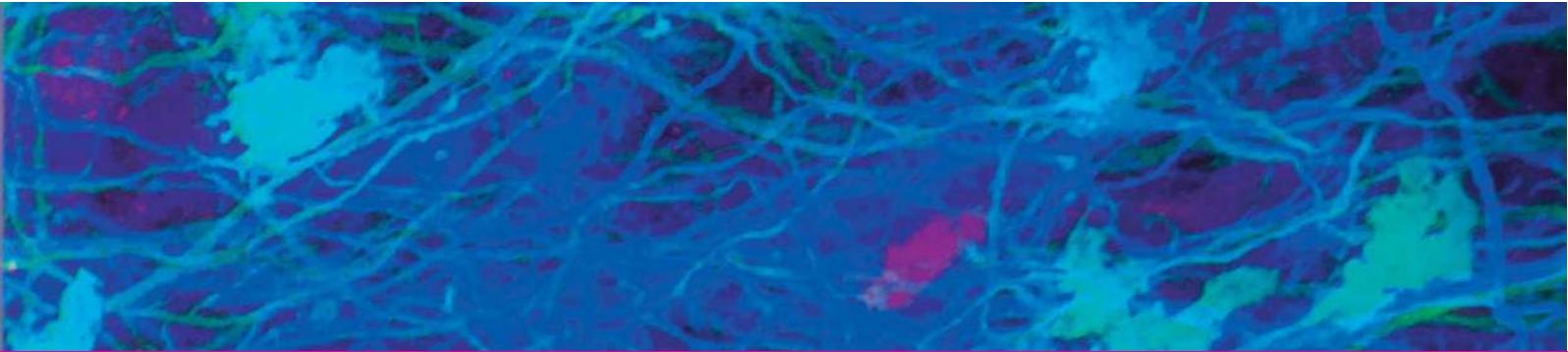
Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía
C/ Valderrebollo, 5. 28031 Madrid
Tel.: (+34) 91 385 22 00 Fax: (+34) 91 385 21 18
www.fundacioncién.es

1.	Perfil y presentación	7
1.1	Quiénes somos	8
1.2	La Fundación CIEN en 2014	10
1.3	Carta de la Directora 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	22
2.2	Gestión de los recursos económico-financieros	24
2.3	Gestión de Recursos Humanos	26
2.4	Proyectos y ayudas	30
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	73
4.1	Introducción	75
4.2	Antecedentes: Proyecto piloto	76
4.3	El Proyecto Vallecas	76
5.	Actividades de cooperación internacional	89
5.1	Introducción	91
5.2	Programa Conjunto de la UE para la Investigación en Enfermedades Neurodegenerativas (JPND)	92
5.3	Red de Centros de Excelencia en Neurodegeneración (CoEN)	94
5.4	Congreso Internacional de Investigación e Innovación en Enfermedades Neurodegenerativas (CIIEN)	96
5.5	Otras actividades de cooperación internacional	97
6.	Productividad científica	103
6.1	Análisis de la productividad científica	105
6.2	Publicaciones	106
6.3	Proyectos financiados	111
6.4	Patentes	112
7.	Divulgación social	115
7.1	II Congreso Internacional de Investigación e Innovación en Enfermedades Neurodegenerativas (CIIEN)	117
7.2	Actividades de difusión	118
7.3	Reuniones conjuntas con la Fundación Reina Sofía	119
7.4	Premios	121
7.5	Presencia en medios de comunicación	123
7.6	Presencia en redes sociales	123

Perfil y presentación

La Fundación CIEN es una fundación del sector público que promueve y coordina la investigación en enfermedades neurológicas, fundamentalmente alzhéimer y otras demencias. Basa su modelo en dos criterios: en el ámbito investigador aplica un modelo traslacional que redundará en beneficio de la sociedad; en la gestión, es un ejemplo de colaboración "público-privada" gracias al apoyo continuado de la Fundación Reina Sofía.





1.1. Quiénes somos

Una fundación de carácter público

La Fundación Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas (Fundación CIEN) se constituyó por acuerdo del Consejo de Ministros el 27 de diciembre de 2002. Somos una fundación sin ánimo de lucro del sector público, de ámbito y competencia estatal en dependencia del Ministerio de Economía y Competitividad a través del Instituto de Salud Carlos III.

Nuestro objetivo fundacional es apoyar, promover y coordinar la investigación en enfermedades neurológicas. Para ello, centramos nuestros esfuerzos especialmente en las enfermedades neurodegenerativas y en la coordinación de destacados grupos de investigación españoles.



Colaboración con la Fundación Reina Sofía

La sede de la Fundación CIEN se encuentra en el Centro Alzheimer de la Fundación Reina Sofía, en virtud del acuerdo suscrito entre ambas instituciones el 18 de enero de 2006. Según este acuerdo, la Fundación Reina Sofía donaba el complejo construido en Vallecas para el desarrollo del Proyecto Alzheimer

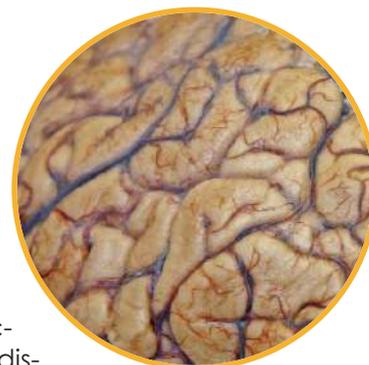
Este es un claro ejemplo de éxito en la colaboración público-privada, ya desde sus inicios la Fundación CIEN gestiona y coordina la Unidad de Investigación del Proyecto Alzheimer (UIPA), creada por la Fundación Reina Sofía y situada en el Centro Alzheimer que lleva su nombre. En el Proyecto Alzheimer se abordan de forma integral las consecuencias que esta enfermedad ocasiona a quienes la padecen y a su entorno familiar.



Un centro de referencia en España sobre la investigación en alzhéimer

En 2011 y a propuesta del ISCIII, la UIPA y el CIBERNED (dos centros gestionados por la Fundación CIEN), fueron designados Centros de Excelencia en Investigación sobre enfermedades neurodegenerativas por la Unión Europea.

UIPA y CIBERNED son las dos únicas instituciones en España que están participando en el "Programa Conjunto para Enfermedades Neurodegenerativas" (Joint Programming Neurodegenerative Diseases o JPND por sus siglas en inglés). Sus excelentes infraestructuras, los adelantos técnicos y tecnológicos con los que cuentan y la masa crítica investigadora de la que dispone CIBERNED, han permitido a ambos organismos integrarse 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 tienen un objetivo común: centrar su análisis sobre la Enfermedad de Alzheimer en la investigación. De este modo, en el Centro Alzheimer de la Fundación Reina Sofía, convergen los principales ejes vertebradores del Proyecto Alzheimer.



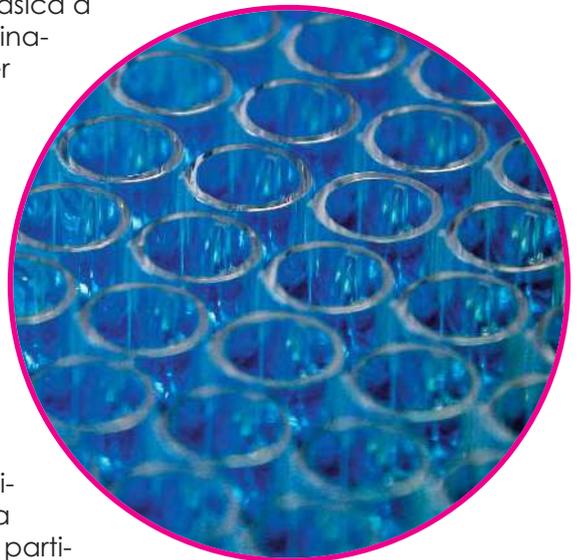
1. Una residencia en régimen de internado para 156 enfermos de alzhéimer.
2. Un centro de día en régimen ambulatorio para 40 enfermos de alzhéimer.
3. Un centro de investigación sobre la enfermedad: la denominada Unidad de Investigación del Proyecto Alzheimer (UIPA), gestionada por la Fundación CIEN.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

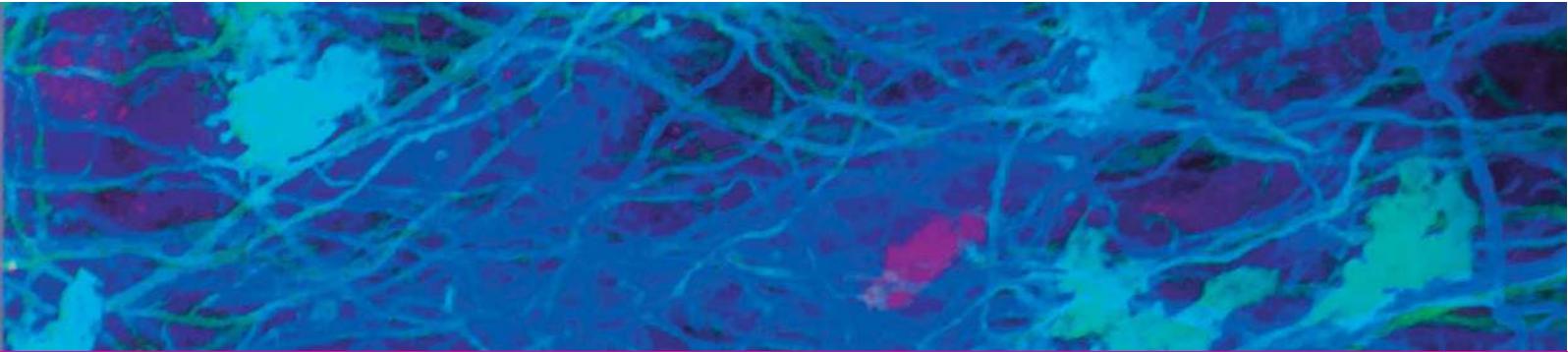
Cuando la Fundación Reina Sofía construyó el Centro Alzheimer en el madrileño barrio de Vallecas, encomendó la gestión de la UIPA a la Fundación CIEN, mientras que la labor asistencial y formativa fue asignada a la Consejería de Familia y Asuntos Sociales de la Comunidad de Madrid. Este modelo ha pretendido en todo momento aunar voluntades e intereses de todas las partes implicadas: Administración (Central, Autonómica y Local) y Sociedad Civil.

Centrados en la investigación de enfermedades neurodegenerativas

Trasladar los avances científicos logrados en la investigación básica a la práctica clínica, fomentar la realización de proyectos coordinados de investigación en enfermedades neurológicas, promover la participación en convocatorias presentadas por agencias financiadoras nacionales e internacionales, y potenciar la formación mediante actividades formativas como: seminarios, ponencias o realización de tesis doctorales, son algunos de los cometidos de la Fundación CIEN.

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 2014

Principales magnitudes

- ▶ El presupuesto de la Fundación CIEN se redujo en 2014 un 17,2% respecto al ejercicio anterior, hasta poco más de 3 millones de euros.
- ▶ El 1,58% 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 que en 2011 aportó más de 2,1 millones de euros, ejecutables en los cuatro años siguientes.

Actividad científica

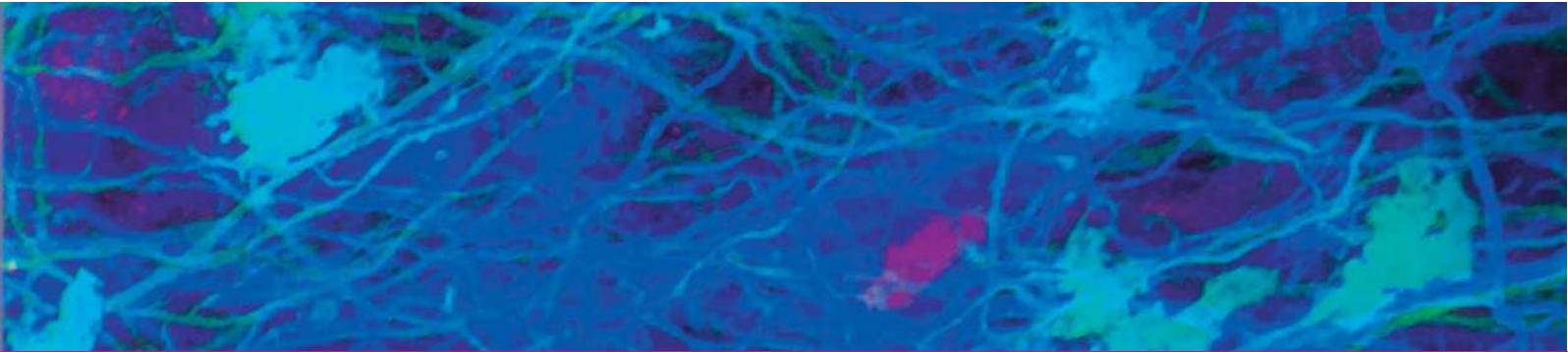
- ▶ Productividad científica total: 47 impactos
Desciende un 44,7% respecto a 2013.
- ▶ Publicaciones en revistas científicas: 46
Desciende un 24,6% respecto a 2013.
- ▶ El factor medio de las publicaciones en primer y segundo cuartil se sitúa en 4,99
Aumenta un 10,2% respecto a 2013.
- ▶ Clinical neurology y Neurosciences siguen siendo las principales categorías científicas según la distribución de las publicaciones.



Acontecimientos significativos

- ▶ Ha finalizado el proceso de reclutamiento de voluntarios en el 'Proyecto Vallecas'. En total participarán 1.213 sujetos en este estudio a cinco años.
- ▶ Durante el año 2014, se ha superado el ecuador del proyecto, simultaneando la segunda, tercera e incluso cuarta visita en algunos de los voluntarios. En 2015 está previsto confirmar y publicar algunas conclusiones preliminares a partir de los datos obtenidos hasta ahora en el estudio.
- ▶ En 2014 la Fundación CIEN ha mantenido la gestión de diferentes proyectos como: el desarrollo de la agenda estratégica del programa conjunto de la Unión Europea "Enfermedades neurodegenerativas, especialmente Enfermedad de Alzheimer (JPND)", en colaboración con el ISCIII.
- ▶ La Red de Centros de Excelencia en Neudegeneración (CoEN) ha aprobado en 2014 la financiación de cinco nuevos proyectos de investigación "Pathfinder", de los que tres contarán con participación española. Estos cinco proyectos contarán con un presupuesto de tres millones de euros, de los que 550.000 euros serán aportados por la Fundación CIEN.
 - ▶ La Fundación CIEN ha firmado un acuerdo de colaboración con la Windesheim University of Applied Sciences en el marco del RAAK International programme, para el desarrollo del proyecto de investigación "New friends, old emotions".
 - ▶ A finales de 2013 y en 2014 finalizaron distintos acuerdos de colaboración de la Fundación CIEN con otras instituciones. Así, han concluido proyectos como: el "Proyecto de refuerzo del sistema de salud y de la prevención para la lucha contra las enfermedades infecciosas prevalentes en la región de Amhara-Etiopía" y el "Proyecto Centro de Referencia para el Control de Endemias en Guinea Ecuatorial".
 - ▶ En enero de 2014 se constituyó la Plataforma Red Nacional de Biobancos, promovida y financiada por el ISCIII, de la que forma parte el Banco de Tejidos de la Fundación CIEN (BT-CIEN).
 - ▶ Sólo en 2014 se inscribieron 106 nuevos donantes al BT-CIEN, que cerró el ejercicio con más de 600 personas inscritas.
 - ▶ Además, el BT.-CIEN renovó en 2014 su certificación de calidad conforme a la norma ISO 9001/2008.
 - ▶ Durante el año 2014, el departamento de Neuroimagen ha realizado más de 5.744 estudios de resonancia magnética a 687 sujetos. Desde la creación del departamento se han realizado más de 38.000 secuencias.





1.3. Carta de la Directora Gerente de la Fundación CIEN



Estimados patronos, benefactores, colaboradores y amigos de la Fundación CIEN, desde hace un lustro, aprovecho la ocasión que me brindan estas páginas para hacer balance de la actividad de la Fundación Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas (CIEN), encargada de la gestión y la coordinación de la Unidad de Investigación del Proyecto Alzheimer (UIPA) y del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED).

En estos años, la Fundación CIEN ha experimentado un crecimiento exponencial sustentado en dos factores: el apoyo constante que nos presta la Fundación Reina Sofía, cuyas aportaciones resultan fundamentales para el desarrollo de nueva labor investigadora, y la calidad personal y profesional de nuestros equipos.

Es el caso del profesor Jesús Ávila, quien en su primer año al frente de la Dirección Científica de la fundación ha aportado su dilatada trayectoria en el campo de las neurociencias. Su experiencia nos permitirá seguir progresando en la investigación de las enfermedades neurológicas y continuar desarrollando las líneas de gestión y de actividad iniciadas en años anteriores: internacionalización de la fundación y compromiso con un modelo de investigación traslacional.

En el ámbito de la internacionalización en 2014, quiero destacar la designación de Alberto Rábano, director del Banco de Tejidos de la Fundación CIEN (BT-CIEN), como miembro del *Ethics Legal and Social Aspects (ELSA) Committee del Human Brain Project*, un proyecto de investigación financiado por la Unión Europea que busca reproducir mediante las últimas tecnologías disponibles las características del cerebro humano. Además, por tercer año consecutivo, nuestros investigadores participan en diferentes proyectos europeos convocados por el *Joint Programme in Neurodegenerative Diseases (JPND)*, y siguen colaborando en el proyecto Registry, un estudio observacional de la Red Europea de la Enfer-

María Ángeles Pérez Muñoz
Directora Gerente de la Fundación CIEN

1. PERFIL Y PRESENTACIÓN

medad de Huntington. Estos hechos consolidan nuestra apuesta por la internacionalización iniciada en años anteriores y refrendada por la designación de la Fundación CIEN y el CIBERNED como únicos centros en España incluidos en la Red Internacional de Centros de Excelencia en la Investigación de Enfermedades Neurodegenerativas (CoEN).

En 2014, se ha consolidado el Congreso Internacional sobre Investigación e Innovación en Enfermedades Neurodegenerativas (CIIEEN), que aúna los esfuerzos de la Fundación Reina Sofía, la Fundación CIEN y el CIBERNED en este campo. Este encuentro científico, presidido por Su Majestad La Reina Doña Sofía, se ha situado como el mayor exponente en la investigación en enfermedades neurodegenerativas en España y, tras el éxito cosechado en sus dos primeras ediciones, goza de un reputado prestigio en el ámbito internacional.

Este año, en el campo de la investigación, destacan varios hitos. En primer lugar, el 'Proyecto Vallecas', una de las iniciativas más ambiciosas puestas en marcha en España para avanzar en el conocimiento de la enfermedad de Alzheimer, continúa cumpliendo los plazos previstos. En 2014 han comenzado las cuartas visitas de evaluación a algunos de los 1.213 voluntarios que participan en este estudio a cinco años.

En relación con este proyecto, el 21 de febrero hemos celebrado la segunda edición del 'Día del voluntario del Proyecto Vallecas'. Este año, además de los actos organizados para ese día, hemos reforzado nuestro compromiso. En colaboración con la Fundación Reina Sofía y la Fundación de Ferrocarriles Españoles, hemos puesto en marcha dos actividades gratuitas: visitas guiadas al Palacio de Fernán Núñez, sede de la Fundación de Ferrocarriles Españoles, y al Museo del Ferrocarril, ambos en Madrid. En el ámbito de la investigación este año, además, merece mención especial la actividad desarrollada por el BT-CIEN. Nuestro banco de tejidos participa en la Plataforma Red Nacional de Biobancos, cre-

ada en 2014 y financiada por el Instituto de Salud Carlos III, y su director, Alberto Rábano, es miembro del Comité de Dirección de la plataforma. Además, el BT-CIEN participa en el proyecto "Genome wide analysis of splice variants in Huntington's disease", concedido por la Fundación BBVA.

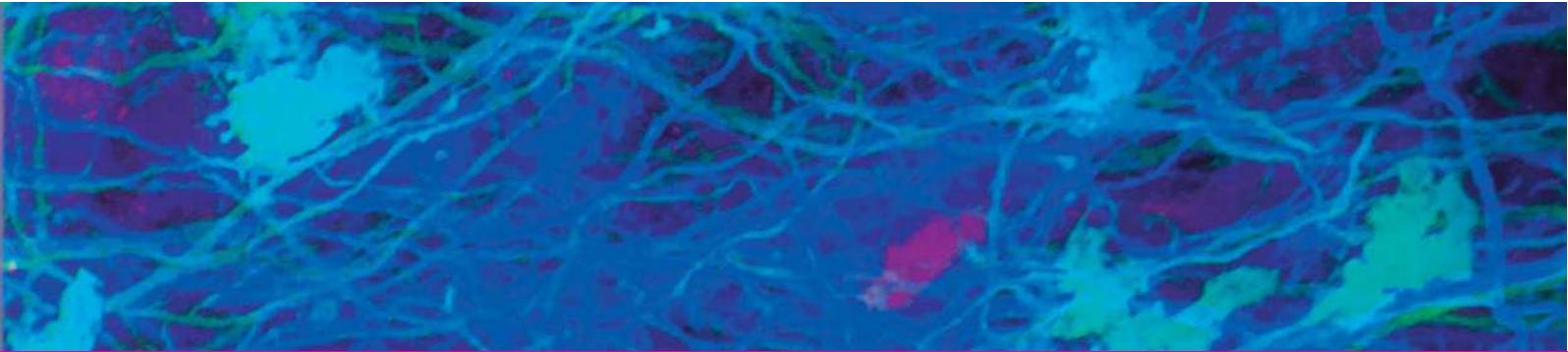
También destaca la puesta en marcha de un proyecto multicéntrico para la detección de la proteína TAU en la lágrima como posible biomarcador de la enfermedad de Alzheimer, en colaboración con las asociaciones Alzheimer León y Alzheimer Soria. Esta colaboración con asociaciones de pacientes es una clara muestra de nuestro compromiso con la sociedad, con un modelo de investigación traslacional que nos permita acercar la investigación que se realiza en el laboratorio a la práctica clínica.

Como en años anteriores hemos querido estar cerca de los ciudadanos y fomentar su compromiso con la investigación con el "Árbol de la Memoria", una iniciativa que pusimos en marcha hace cuatro años en el Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía y que hemos ampliado en esta edición. Gracias al apoyo de la Junta de Distrito Villa de Vallecas, la Dirección General del Mayor de la Comunidad de Madrid y el mercado municipal Villa de Vallecas, hemos podido instalar un segundo árbol en este mercado. La respuesta de los comerciantes y de los vecinos del distrito ha sido magnífica.

No quiero terminar sin mencionar los reconocimientos que han recibido dos de nuestros investigadores en 2014. El profesor Jesús Ávila ha recibido el premio Internacional que concede 'Mano Amiga Alzheimer León' y el doctor Rábano ha sido reconocido por el diario La Razón con el premio 'A tu salud' al investigador del año.

Estos galardones, que reconocen la labor de estos magníficos profesionales, refuerzan nuestro compromiso para luchar contra una de las principales lacras del siglo XXI: la enfermedad de Alzheimer.





1.4. Carta del Director Científico de la Fundación CIEN



Antes de resumir brevemente la actividad desarrollada en la Unidad de Investigación del Proyecto Alzheimer durante el año 2014, querría dedicar mis primeras líneas a agradecer el continuo apoyo que nos prestan tanto la Fundación Reina Sofía, como el Instituto de Salud Carlos III y CIBERNED en el trabajo que desde la Fundación CIEN desarrollamos en el Centro Alzheimer de la Fundación Reina Sofía. Sin su colaboración y la de los investigadores y profesionales de la Fundación, la actividad desarrollada durante este año no habría sido posible.

Los esfuerzos de la Fundación CIEN durante el año 2014 en el aspecto científico e investigador se han centrado en consolidar los objetivos fijados en años anteriores. En este sentido, destacan dos aspectos fundamentales: el Proyecto Vallecas, que por presupuesto económico y por los recursos humanos dedicados es el principal proyecto de investigación de la Fundación, y la consolidación del proceso de internacionalización de la Fundación CIEN iniciado en años anteriores y que nos permite colaborar con algunos de los principales núcleos de investigación en neurodegeneración en Europa.

En 2014, el Proyecto Vallecas, en el que ha tenido una labor relevante el Dr. Pablo Martínez Martín, ha entrado en el ecuador del estudio. Ha finalizado el reclutamiento de voluntarios y ya se ha simultaneado la segunda, tercera e incluso cuarta visita a la gran mayoría de los 1.213 sujetos que participarán en este proyecto. De hecho, la gran labor realizada por los departamentos que integran la Fundación CIEN: la Unidad Multidisciplinar de Apoyo, formada por neurólogos, psiquiatras y neuropsicólogos, el área de Neuroimagen, que lleva a cabo los análisis de Resonancia Magnética estructural y funcional, el departamento de Laboratorio, que realiza estudios genéticos y bioquímicos, y Neuropatología, que integra el Banco de Tejidos, ha dado lugar a varias publicaciones, algunas de alto índice de impacto

Jesús Ávila de Grado
Director Científico de la Fundación CIEN

1. PERFIL Y PRESENTACIÓN

como Strange BA et al Nat Rev Neurosci. 2014 Oct;15(10):655-69.

Además, en el departamento de Neuropatología se están realizando varios proyectos centrados en diferentes enfoques: la aplicación conjunta de criterios neuropatológicos de enfermedad de Alzheimer y patología vascular; la detección de proteínas en la lágrima como biomarcadores de la enfermedad, o los factores protectores que pueden facilitar el mantenimiento de la capacidad cognitiva a partir de los 85 años de edad (estudio 85+CIEN), que también han empezado a traducirse en publicaciones (ver Alzheimer & Dementia, Mar 21, 2015).

En total, en 2014 se han realizado 47 publicaciones con un factor de impacto medio de 4,99 en primer y segundo cuartil, lo que ha supuesto un aumento del 10,2% respecto al año anterior.

En el ámbito de la internacionalización destacan varios hitos significativos. El reconocimiento de la Fundación CIEN y CIBERNED como únicos Centros de Excelencia en neurodegeneración por parte de la Red Internacional COEN, que ha permitido la colaboración y participación de grupos de investigadores españoles, tanto de la Fundación CIEN como de CIBERNED, en la convocatoria de proyectos "Pathfinder".

Me gustaría destacar el acuerdo de colaboración firmado con la Fundación Champalimaud (Portugal) para la búsqueda de intereses comunes y sinergias en el ámbito de la investigación traslacional en el área de las enfermedades neurodegenerativas.

No quiero terminar sin mencionar el éxito de convocatoria de la segunda edición del Congreso Internacional de Investigación e Innovación en Enfermedades Neurodegenerativas (CIIEN), cele-

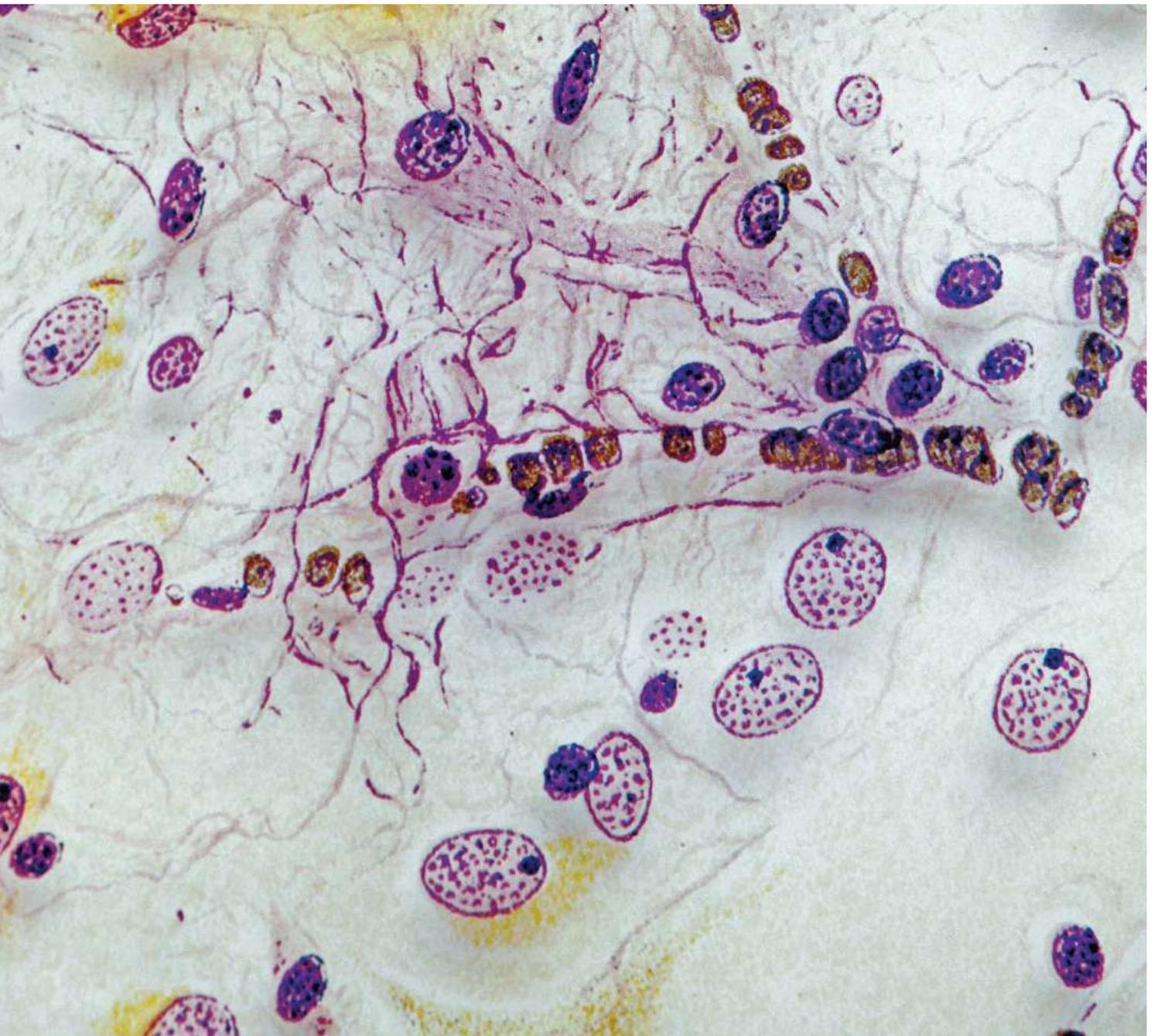
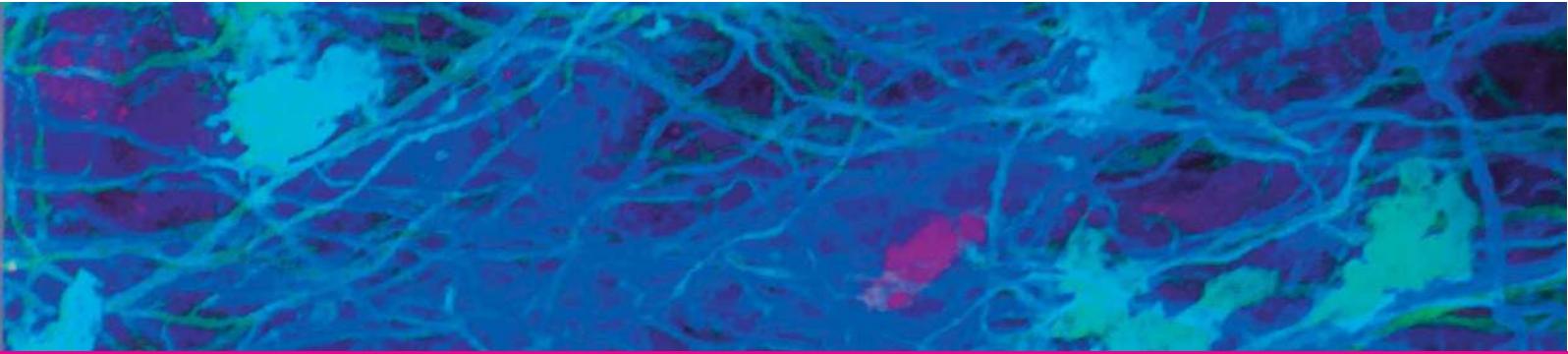
brada en Barcelona en septiembre de 2014 y que, como cada año, contó con la presidencia de Su Majestad la Reina Doña Sofía y con la asistencia de algunos de los investigadores internacionales de referencia en su ámbito de actuación.

Estamos pues en un proceso de consolidación y expansión del proyecto iniciado en su día por S.M. la Reina Doña Sofía, el Proyecto Alzheimer, que ha sido apoyado por el Instituto de Salud Carlos III y otras instituciones públicas y privadas, y que un año más ha presentado unos resultados muy satisfactorios.

Esperemos que con el apoyo de dichas Instituciones y con nuestro trabajo podamos ir mejorando nuestra labor que tiene como objeto prevenir los problemas neurodegenerativos en nuestro país.

para desarrollar su labor. También a todos y cada uno de los profesionales que integran la Fundación CIEN, sin los cuales no podríamos cumplir con nuestros objetivos: profundizar en el conocimiento de las enfermedades neurodegenerativas y hacer que estos avances ofrezcan alternativas de diagnóstico, nuevas terapias, mejoras en la calidad asistencial de los enfermos y un incremento en la calidad de vida de los pacientes afectados por cualquier enfermedad neurológica.





1.5. Organigrama

Patronato de la Fundación CIEN:

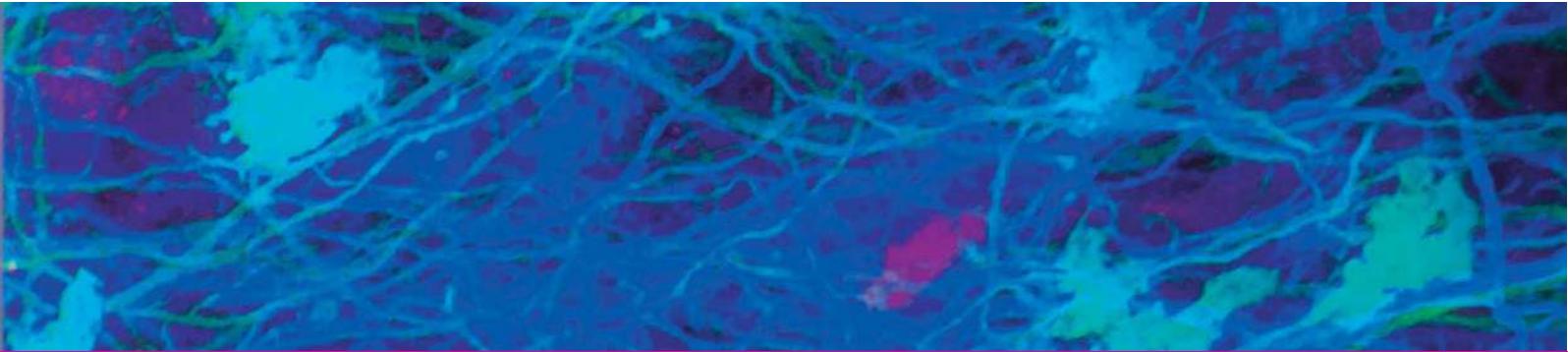
El Patronato se encarga del gobierno y la representación de la Fundación CIEN así como del cumplimiento de los fines fundacionales, la administración y la gestión de sus bienes patrimoniales. Sus miembros representan a todos los sectores implicados en la investigación de enfermedades neurológicas: entidades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

A finales del 2014 el Patronato está formado por los siguientes miembros:

PATRONATO FUNDACIÓN CIEN		
Los miembros del patronato de la Fundación CIEN a 31 de diciembre de 2014 son:		
Posición	Cargo	Nombre
Presidente de Honor	Ministro de Economía y Competitividad	Excmo. Sr. D. Luis de Guindos Jurado
Presidenta	Secretaria de Estado de Investigación, Desarrollo e Innovación	Excma. Sra. D ^a Carmen Vela Olmo
Vicepresidente	Director del Instituto de Salud Carlos III	Dr. D. Antonio Luis Andreu Pérez
Vocal Nato	Secretaria General de Sanidad y Consumo	Sra. D ^a Pilar Farjas Abadía
Vocal Nato	Director General de Investigación Científica y Técnica 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	Sr. D. Jesús Fernández Crespo
Vocal Nato	Directora General de Salud Pública, Calidad e Innovación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad	Sra. D ^a M ^a Mercedes Vinuesa Sebastián
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	Directora General de Ordenación, Evaluación e Investigación Sanitaria	Sra. D ^a María Sol Calzado García *
Vocal electivo Valencia	Directora General de Investigación, Tecnología y Empresa	Sra. D ^a Pilar Viedama Gil de Vergara
Vocal electivo Canarias	Directora General de Programas Asistenciales	Sra. D ^a Soledad Rodríguez Izquierdo *
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
Director Científico	Fundación CIEN	Sr. D. Jesús Ávila de Grado
Directora Gerente	Fundación CIEN	Sra. D ^a María Angeles Pérez Muñoz

*Pendientes de aceptar su cargo D^a. María Sol Calzado García y D^a. Soledad Rodríguez Izquierdo.





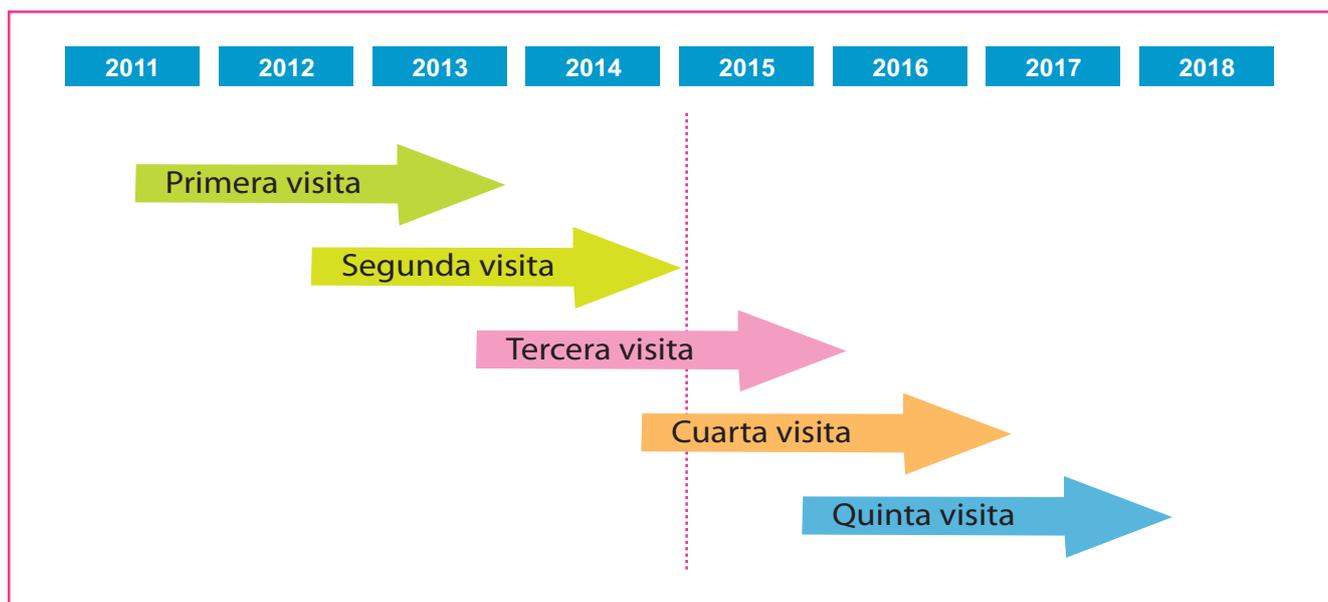
Comité Científico Asesor Externo

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 lo coordinará, D. Javier de Felipe Oroquieta, D. José Ramón Naranjo Orovio, D. Fernando Rodríguez Artalejo y D. Joaquín Arenas Barbero. y a los centros mixtos o asociados reconocidos por el Instituto de Salud Carlos III.

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 2014 se han simultaneado la segunda, tercera y cuarta visitas de los voluntarios, de forma que se ha superado el ecuador de los 5 años previstos en este estudio longitudinal, como se observa en la siguiente figura.

Durante este año se ha procedido además a la validación de los datos recogidos hasta la fecha por las distintas áreas y al establecimiento de una única base de datos integrada y anonimizada de nueva creación, con el objetivo de asegurar la fiabilidad y seguridad de los datos y permitir a su vez un análisis más eficaz de los mismos. Los primeros análisis (aún preliminares) 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. Esperamos presentarlos en congresos in-



1. PERFIL Y PRESENTACIÓN

ternacionales y publicar los primeros artículos científicos a lo largo del año 2015.

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 de la Fundación Reina Sofía y en los usuarios del Centro de Día. En los próximos meses y años la información recogida desde el inicio del Proyecto proporcionará claves importantes sobre la forma en que las dos principales patologías que determinan la demencia en nuestro medio, la patología de Alzheimer y la patología cerebrovascular, interaccionan y dan lugar a itinerarios evolutivos definidos. Una mejor comprensión de las distintas formas de expresión de 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.

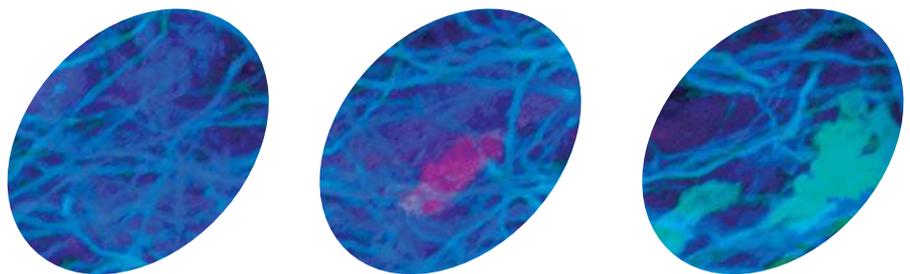
El modelo de investigación desarrollado en el Centro Alzheimer puede ser aplicado igualmente a otras residencias y otros Centros de Día de la Comunidad de Madrid. De hecho, el modelo del Proyecto Alzheimer en otros entornos sociosanitarios se está aplicando a los centros de día de las Asociaciones de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

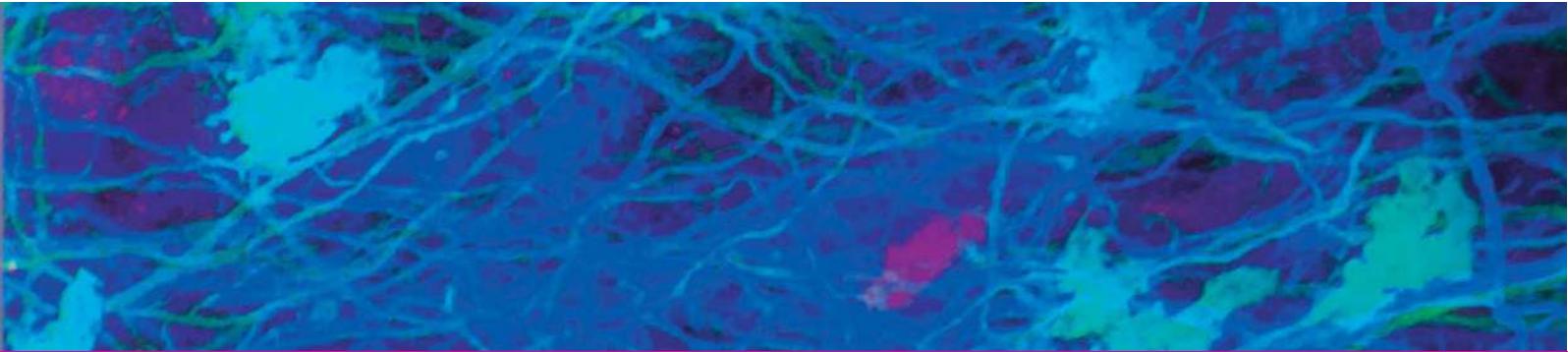
Además, se ha diseñado, en colaboración con la Dirección General del Mayor de la Comunidad de Madrid y con la Universidad Europea de Madrid, el proyecto Madrid+CIEN, dirigido a crear una cohorte de sujetos centenarios en nuestra Comunidad. El estudio tiene como objetivos el establecimiento del perfil cognitivo de las personas centenarias que no presentan demencia, el estudio de la evolución de este perfil a lo largo de un periodo de 3 años y el establecimiento de una cohorte de centenarios en los que sea posible plantear estudios de terapias no farmacológicas.



Informe *e* de gestión

El modelo de gestión de la Fundación CIEN se articula en torno a tres ejes: la optimización de los recursos y racionalización de los gastos, la formación multidisciplinar y continuada de sus profesionales como valor estratégico y diferencial y una apuesta por la internacionalización.





2.1. Aspectos generales de gestión

El presupuesto gestionado por la Fundación CIEN durante el ejercicio 2014 ha experimentado una apreciable reducción respecto al de ejercicios anteriores, superando ligeramente los tres millones de euros.

Esta disminución del presupuesto se ha debido a diferentes factores relacionados con la finalización de varios acuerdos de colaboración entre Fundación CIEN y otras instituciones.

En primer lugar la extinción del acuerdo con el Instituto de Salud Carlos III relativo a la colaboración en la gestión de la Oficina de Proyectos Europeos (OPE), así como los proyectos asociados a dicha oficina. El 3 de enero de 2011 el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y la Fundación CIEN formalizaron el acuerdo de colaboración en la gestión del proyecto denominado Oficina de Proyectos Europeos, indicando como objeto la colaboración en el mantenimiento y gestión de la OPE. El 29 de noviembre de 2011 y el 20 de diciembre de 2012 se firmaron las adendas correspondientes a los ejercicios 2012 y 2013 respectivamente. El acuerdo de colaboración finalizó el 31 de diciembre de 2013.

También ha finalizado la colaboración para la gestión de los proyectos "Prevención para la lucha contra las enfermedades infecciosas prevalente en la Región de Amhara-Etiopía" (Proyecto de Amhara-Eth). El convenio de colaboración, formalizado con el Instituto de Salud Carlos III en diciembre de 2011, regulaba la colaboración entre el ISCIII y la Fundación CIEN para la gestión económico-presupuestaria de actividades de carácter técnico previstas en el "Proyecto de Refuerzo del Sistema de Salud y de la Prevención para la lucha contra las enfermedades infecciosas prevalentes en la Región de Amhara-Etiopía" (Proyecto de Amhara-Eth). Con fecha 2 de abril de 2012 se renovó para las actividades a realizar hasta mayo de 2013. Un mes antes de la finalización de esta renovación, el 3 de abril de 2013,

se solicitó una ampliación del plazo de ejecución para otros nueve meses. El proyecto finalizó el 23 de diciembre de 2013.

Además, en 2014 también ha finalizado el Proyecto Centro de Referencia para el Control de Endemias en Guinea Ecuatorial (CRCE), formalizado en enero de 2011, ampliado a una segunda fase a desarrollar en 2012 y hasta mayo del año 2013, y renovado hasta el 14 de febrero de 2014 en aplicación de la resolución de 14 de mayo de 2013 del Director de la Agencia Española de Cooperación Internacional para el Desarrollo (AECID). El 14 de noviembre de 2011 se dictó Resolución de Encomienda de Gestión del Director de la AECID por la que se encomendaba al ISCIII la realización de las actividades objeto de la ayuda en especie.

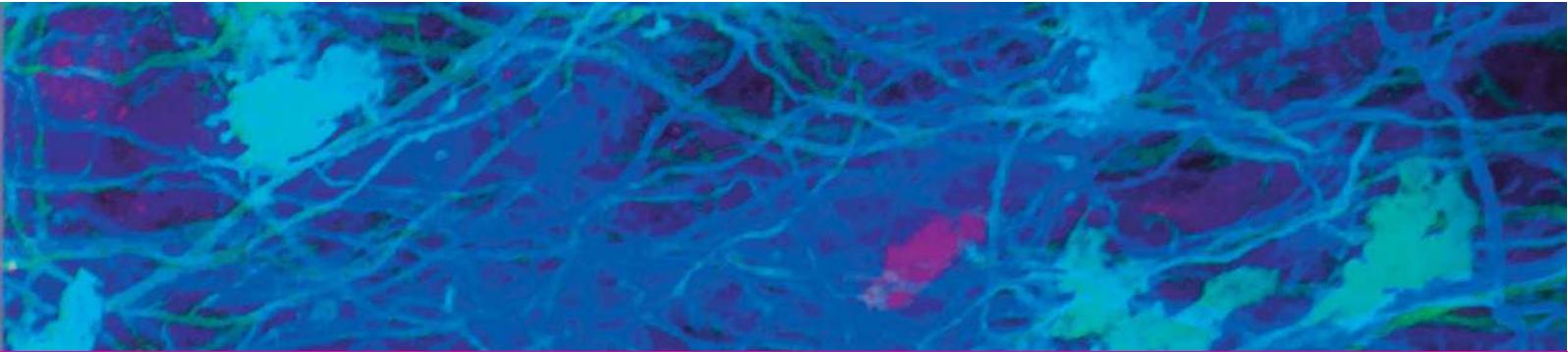
Durante 2014 la Fundación CIEN mantiene la gestión de las siguientes actuaciones:

- **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 Centro de Excelencia (CoEN).**

La Red Internacional de Centros de Excelencia en Investigación sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CoEN) ha aprobado la financiación de cinco proyectos "Pathfinder" por un importe de alrededor de tres millones de euros. La convocatoria se resuelve con la aprobación de cinco proyectos, tres de ellos con participación española. La Fundación 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.

- Acuerdo entre la Fundación CIEN y Windesheim University of Applied Sciences en el marco del

RAAK International programme, para la colaboración en el desarrollo del proyecto de investigación "New friends, old emotions".

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 una asignación nominativa para gastos corrientes del ejercicio 2014 de 50.000 euros.

El detalle de los ingresos totales obtenidos en 2014 y 2013 ha sido el reflejado en la tabla que se muestra más abajo:

Ingresos de la Fundación CIEN en el año 2014

	2014	2013
Subvenciones donaciones y legados imputados al excedente del ejercicio	2.521.736,66 €	3.069.526,43 €
Reintegro de ayudas y subvenciones	828,61 €	30.883,32 €
Ventas y otros ingresos de la actividad mercantil	103.121,94 €	178.977,61 €
Otros ingresos	1.465,65 €	9.190,85 €
Subvenciones, donaciones y legados de capital traspasadas al excedente del ejercicio	529.505,06 €	524.966,77 €
Ingresos financieros	6.728,54 €	11.013,59 €
TOTAL	3.163.386,46 €	3.824.558,57 €



Ingresos derivados de la prestación de servicios en 2014

	2014	2013
Producción de energía	8.028,32 €	8.166,66 €
Ingresos obtenidos por la realización de resonancias magnéticas y colaboración en proyectos Investigación	95.093,62 €	170.810,95 €
TOTAL	103.121,94 €	178.977,61 €

Además, la Fundación ha obtenido ingresos adicionales por la prestación de servicios como consecuencia de varias actividades, como se muestra en la tabla superior.

Es significativo el descenso en los ingresos procedentes de la propia actividad mercantil desarrollada por la Fundación, principalmente a través del departamento de Neuroimagen, debido a la profunda reestructuración experimentada por este departamento en 2014.

La distribución de gastos en el ejercicio mantiene las proporciones de años anteriores, centrando los esfuerzos en el mantenimiento de la actividad científ

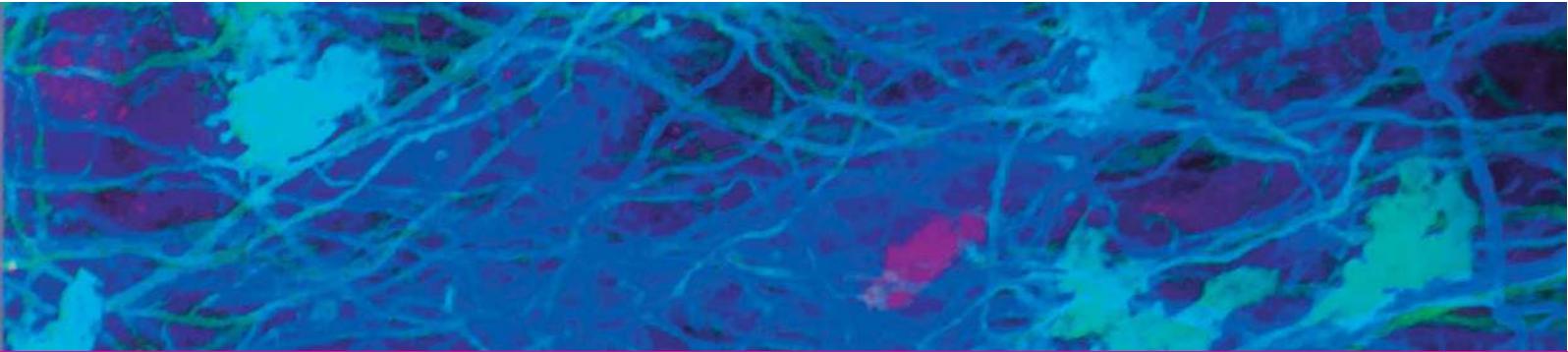
fica habitual. En 2014 se ha destinado un 25,56% al gasto en personal, disminuyendo de forma notable respecto a 2013 por la finalización de los acuerdos de gestión de la OPE (y los proyectos que dependían la misma) y un 30,07% a los gastos de explotación y aprovisionamiento.

El incremento en la partida 'Ayudas monetarias' responde al importe de los pagos a becarios, investigadores y otras entidades beneficiarias para el fomento de la actividad investigadora, correspondientes a las convocatorias de becas de Cooperación Internacional de la Escuela Nacional de Salud y Becas Mapfre y al convenio con CIBERNED para la gestión de la convocatoria CoEN.

Distribución de los gastos de la Fundación CIEN en 2014

	2014	%	2013	%
Ayudas monetarias y otros	871.813,84 €	27,71%	240.094,34 €	6,29%
Aprovisionamientos	203.325,46 €	6,46%	391.619,64 €	10,26%
Gastos de personal	804.343,96 €	25,56%	1.564.373,15 €	40,99%
Otros gastos de la actividad	742.897,00 €	23,61%	1.097.724,90 €	28,76%
Dotaciones para amortización de inmovilizado	508.804,38 €	16,17%	521.519,31 €	13,66%
Deterioro y resultados por enajenación del inmovilizado	15.175,15 €	0,48%	1.240,74 €	0,03%
Diferencias de cambio	92,53 €		-	
TOTAL GASTOS	3.146.452,32 €		3.816.572,08 €	





2.3. Gestión de Recursos Humanos

El valor estratégico y diferencial de la Fundación CIEN son las personas que conforman la institución. Partiendo de esta premisa, la Fundación CIEN tiene un firme compromiso con el mantenimiento de la inversión en investigación. Concebimos la investigación como un modelo aplicado que nos permita traducir los avances logrados en un beneficio para la sociedad. En la implementación de este modelo resulta fundamental la formación continuada de nuestros profesionales y la retención del talento, dos pilares en los que sustentamos la evolución futura de la Fundación CIEN.

Nuestros investigadores realizan una investigación ágil, flexible, dinámica y adaptada a las necesidades del momento. Estas características nos permiten

desarrollar una investigación de prestigio, referente tanto en España como en el ámbito internacional, gracias a los resultados de excelencia que se obtienen. Y, sobre todo, sensible con la sociedad, accesible al ciudadano, cercana. Un aspecto fundamental en un modelo traslacional de investigación.

La Fundación CIEN es consciente de que la actuación en un ámbito altamente competitivo como el de la investigación, requiere una aportación de valor añadido a la sociedad a través de sus capacidades técnicas y económicas. Todo ello enmarcado en unos valores de profesionalidad, responsabilidad, eficiencia y eficacia en el desarrollo del trabajo, de compromiso con la sociedad, la investigación y el progreso científico, y la gestión de calidad.



Relación de personal de la Fundación CIEN en 2014

Gerencia

- 1 Directora Gerente
- 1 Director Científico UIPA

Personal facultativo e investigador por departamentos

- 1 Neuropatólogo
- 2 Psiquiatras
- 3 Neurólogos
- 3 Neuropsicólogos (Proyectos de Investigación)
- 1 Responsable Neuroimagen (Convenio Universidad Politécnica de Madrid)
- 1 Biólogo (CIBERNED)
- 1 Biólogo (Hospital Universitario 12 de Octubre)
- 1 Doctor Multimodal Neuroimaging, (Convenio Comunidad de Madrid M+VISION)
- 1 Diplomado Universitario en Enfermería (D.U.E.)
- 2 Técnicos APA
- 3 Técnicos Neuroimagen
- 3 Técnicos de laboratorio (1 convenio colaboración empresa)
- 1 Técnicos Laboratorio en Formación (Convenio actividad docente I.E.S)
- 11 Becarios (convenio de colaboración universidades)
- 1 MIR
- 5 Auxiliares departamento

Gestión y Administración

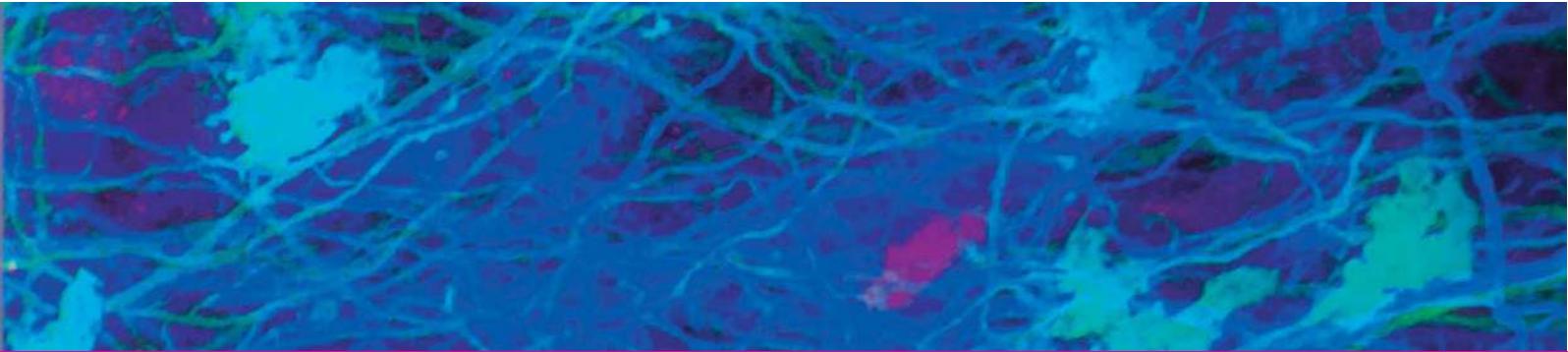
- 1 Secretaria de Gerencia
- 1 Oficial Administrativo
- 2 Diplomados (CIBERNED)
- 2 Auxiliares Administrativos (CIBERNED)

Otro personal

- 3 Voluntarios

Total personal contratado por Fundación CIEN: 29. De ellos, 18 son con cargo a Subvención y 11 a Proyectos.
Nota: del total de personal contratado, 17 empleados son a jornada completa y 12 a jornada parcial.





El liderazgo, la responsabilidad, el esfuerzo y la pasión por lo que se hace son atributos que comparan cuantos forman parte de la Fundación CIEN.

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

La Fundación CIEN, de acuerdo con la política seguida en años anteriores, 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 se han provisto mediante el procedimiento de concurso abierto, bajo criterios de capacidad, mérito y publicidad, siendo publicadas en la página web de la Fundación CIEN, el ISCIII y CIBERNED, respetándose el principio de libre concurrencia y valorándose objetivamente los méritos de los concursantes. Este procedimiento es acorde al punto 6.2 de la norma ISO 9001:2008.

La Fundación CIEN, siguiendo las directrices del Ministerio de Economía y Competitividad, ha ajustado el número de convocatorias y de personal contratado. Todas las plazas ofertadas son definidas con un perfil concreto, titulación exigida, requerimientos de la plaza y funciones a desarrollar.

En 2014 la Fundación CIEN ha contado con un total de 47 profesionales, de los que 29 son contratados con cargo tanto a subvenciones como a concurrencia competitiva, once son becarios, tres voluntarios que han colaborado desinteresadamente en las actividades de la Fundación CIEN, un MIR en formación y cinco 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.

Los departamentos que componen la Fundación CIEN, 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**
- **Departamento de Laboratorio de Biología celular y Neuropatología**
- **Unidad Multidisciplinar de Apoyo (UMA)**
- **Unidad de Orientación Diagnóstica**

Los recursos humanos dedicados a la realización de las actividades de la Fundación en 2014 quedan reflejados en el cuadro de la página anterior.

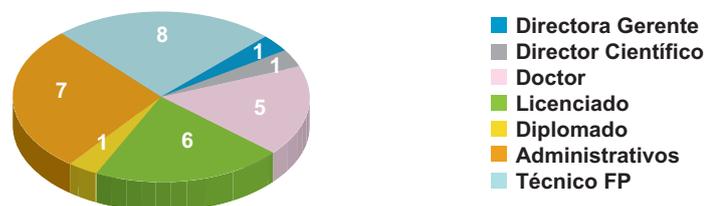
2.3.1 Plan de formación

El reciclaje y la formación profesional continua son dos pilares fundamentales para lograr los objetivos de eficacia y capacitación profesional. La formación no sólo constituye un factor relevante para alcanzar los niveles exigidos de competitividad y calidad, sino que además es un instrumento de motivación y creación de valores, de progreso personal y profesional, y de transmisión y conservación del conocimiento. Todos estos factores son signos distintivos de las organizaciones más avanzadas y eficientes e influyen de forma directa en el mejor desempeño de los miembros de nuestra organización.

En este sentido, la Fundación CIEN desarrolla el Plan de Formación como una pieza clave que atienda a los requerimientos de competitividad, eficacia y calidad y que, a la vez, satisfaga las aspiraciones de desarrollo profesional y personal de sus



Distribución del personal laboral por categoría en 2014

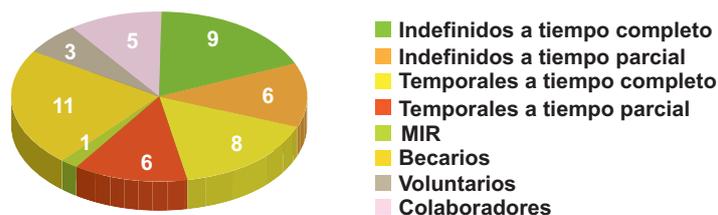


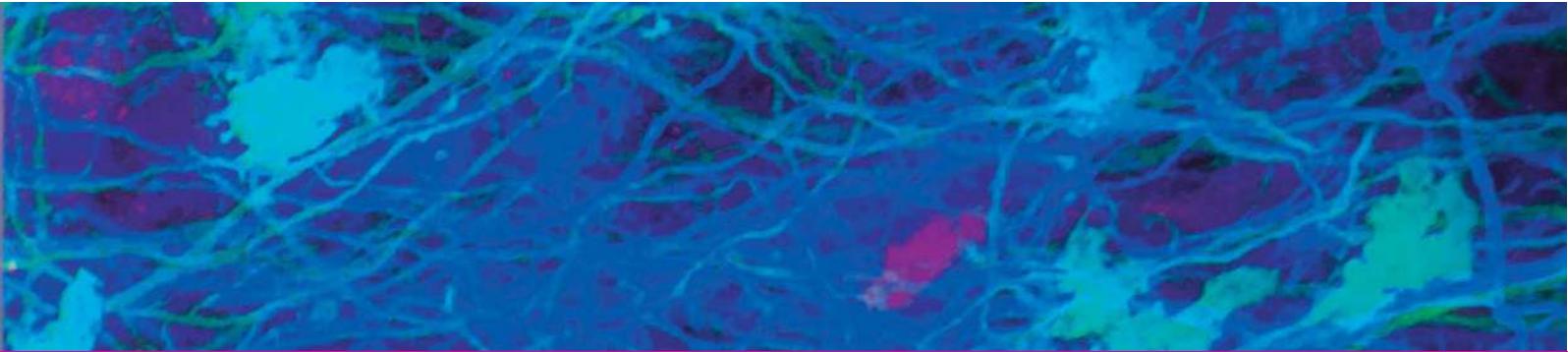
trabajadores. Se trata de estimular y promover todas aquellas acciones formativas que potencien el desarrollo de los profesionales para la plena integración de éstos en la organización, con el compromiso del establecimiento de un entorno y sistema de trabajo motivador.

En 2014 la Fundación CIEN ha ofertado los siguientes cursos, becas, prácticas y jornadas:

- Curso "Investigación en Pacientes con Trastorno Cognitivo: Evaluación Neuropsicológica e Intervención". Del 14 de febrero al 8 de marzo de 2014. Fundación CIEN y Asociación de Alzheimer de León. León. España.
- Curso "IV Curso de Demencias neurodegenerativas". Del 24 al 28 de febrero de 2014. 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". Mayo y octubre de 2014. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el trabajo. Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas Fundación CIEN. Madrid. España.
- Curso "IV Curso Teórico-práctico en Técnicas de Neuroimagen con Resonancia Magnética" 6, 7 y 8 de junio de 2014. Fundación CIEN, Ministerio de Economía y Competitividad, Fundación DIM y Ruber Internacional. Madrid. España.
- Jornada "Día Internacional de la Radiología" 12 de noviembre de 2014. Fundación CIEN, Fundación Reina Sofía y la Sociedad Española de Graduados en Radiología. Madrid. España.
- Prácticas de Neuropatología. IES Moratalaz. De enero de 2014 a junio de 2014. Madrid. España.
- Prácticas de fin de Grado en Psicología. Universidad Rey Juan Carlos. De enero de 2014 a marzo de 2014. Madrid. España.
- Prácticas de fin de Grado en Psicología. Universidad Autónoma de Madrid. De octubre de 2014 a enero de 2015. Madrid. España.

Personal Fundación CIEN 2014





- Becas estancia extranjero de seis meses, prorrogable por un período similar (máximo, 12 meses). De enero de 2014 a enero de 2015.
- Prácticas de Derecho. Universidad Carlos III. Febrero 2014 - mayo 2014. Madrid. España.

2.3.2 Prevención de Riesgos Laborales

Las actividades relacionadas con la seguridad y la salud laboral realizadas por la la Fundación CIEN en 2014 se pueden resumir en las enumeradas a continuación:

- En colaboración con el Servicio de Prevención Ajeno, a principios de 2014 se ha revisado la Evaluación de Riesgos de las instalaciones y de todos los puestos de trabajo, con el objetivo de contemplar la situación actual y real de la Fundación para el ejercicio. Se han elaborado nuevas fichas informativas, relativas a los riesgos específicos del puesto de trabajo y las medidas a aplicar en cada caso, y una nueva planificación de la actividad preventiva.
- En cuanto a las actuaciones relacionadas con situaciones de emergencia, se ha impartido formación presencial específica en prevención de incendios y emergencias previa al simulacro anual de incendios, que se realizó en el mes de mayo. Todo el personal recibió información sobre: "Normas básicas de actuación en caso de emergencias", "Instrucciones básicas de actuación para Equipos de Intervención", "Normas básicas de Prevención de Incendios y normas básicas de actuación para Equipos de Evacuación". Además, se designaron formalmente los trabajadores encargados de la coordinación y actuaciones en caso de emergencia. Como complemento a esta campaña de emergencias, se realizó una segunda campaña para abordar de modo específico las lesiones musculoesqueléticas. Cada empleado recibió la "Guía para el cuidado de la espalda".
- En relación con la vigilancia de la salud, se han realizado 15 reconocimientos médicos específicos.

Los exámenes de salud han incluido una historia laboral con descripción detallada del puesto de trabajo, el tiempo de permanencia en el mismo, los riesgos detectados en el análisis de las condiciones de trabajo y las medidas de prevención adoptadas, 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

Los proyectos de investigación, becas y ayudas que gestiona la Fundación CIEN buscan apoyar y promocionar los trabajos de investigación y estudio de la enfermedad de Alzheimer y enfermedades relacionadas, así como potenciar la movilidad en formación de sus investigadores facilitando que una parte de la formación sea realizada en centros de investigación de reconocido prestigio. Además también promueve la investigación de carácter clínico, investigación en resultados de salud e investigación traslacional.

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 habrá 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.

La Fundación CIEN es consciente de la importancia de la investigación y de la colaboración entre todos los estamentos de la sociedad, en su afán por me-

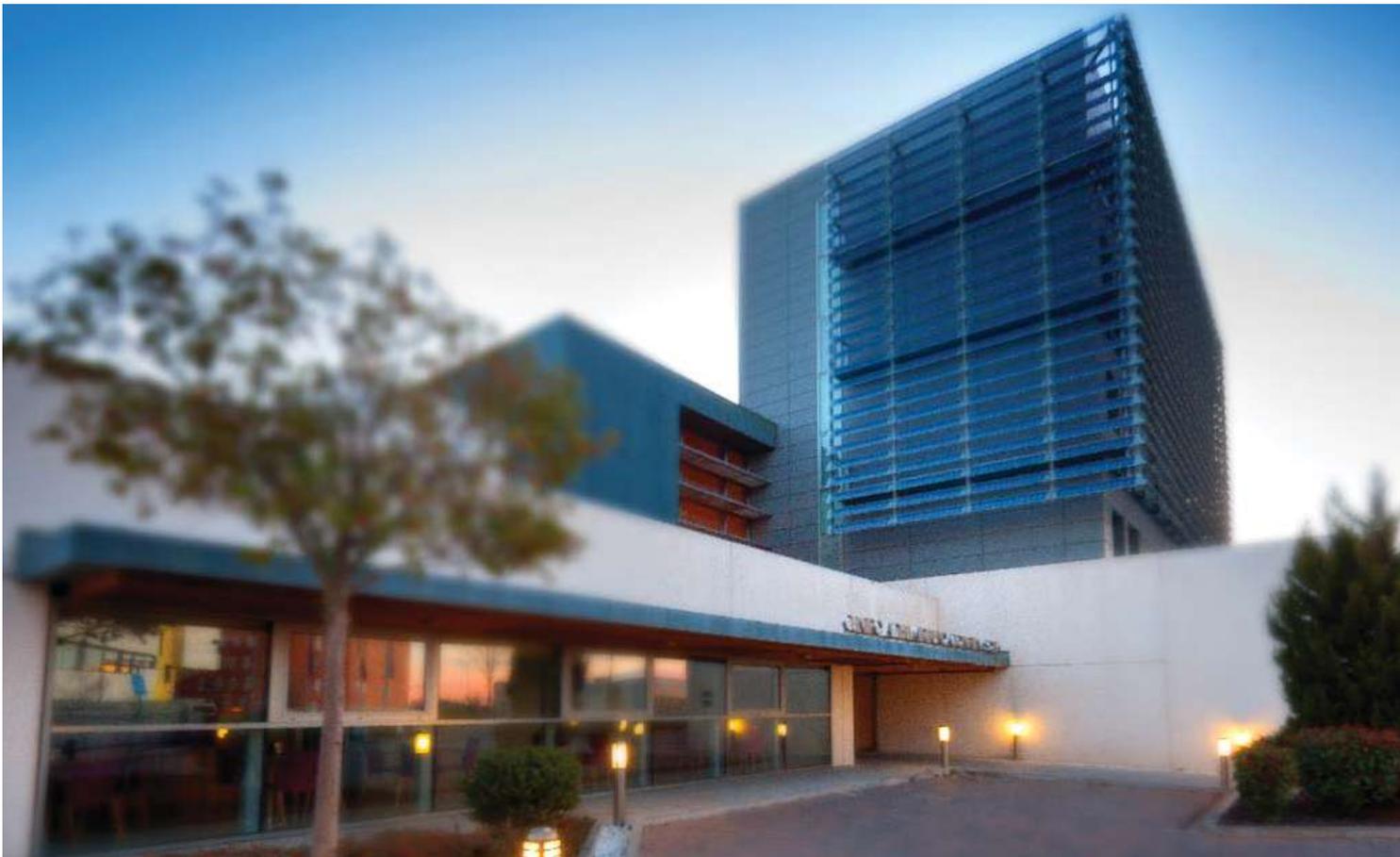


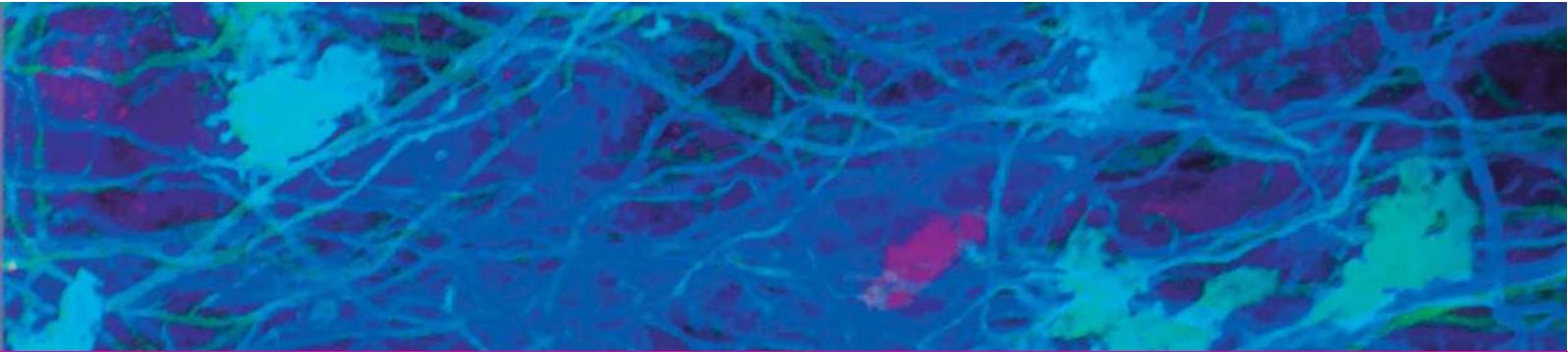
2. INFORME DE GESTIÓN

jorar las condiciones de vida de la sociedad actual y en su continuo interés por profundizar en el conocimiento de las enfermedades causantes de la demencia. Además, es consciente del profundo trastorno que generan tanto en el individuo como en su entorno y la sociedad en general, por eso promueve la colaboración con diversas entidades que comparten esta preocupación.

Con este objetivo ha trabajado durante 2014 en una serie de actuaciones financiadas con fondos propios junto con otras donaciones y subvenciones recibidas, y cuyos principales proyectos son:

- Proyecto Vallecas: Estudio multidisciplinar para la detección precoz de la enfermedad de Alzheimer. Presupuesto para el ejercicio 2014: 329.039,60 euros.
- Proyectos de investigación concedidos en concurrencia competitiva vigentes en 2014:
 - PI12/03018: Perfil de la patología de Alzheimer asociado a la edad (Estudio 85+CIEN). Proyecto de tres años financiado por el Instituto de Salud Carlos III y liderado por el doctor Alberto Rábano Gutiérrez. El presupuesto en 2014 asciende a 7.865,00





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 INNPACTO). 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 2014 asciende a 41.062,50 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 Instituto de Salud Carlos III con un presupuesto de 46.500,00 euros para el año 2014. 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 2014 la Fundación CIEN ha concedido / realizado las siguientes becas:

- Beca Mapfre-Fundación Reina Sofía 2013-2014. Estancia de seis meses, prorrogable por un periodo similar (máximo 12 meses). 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.).
- Prórroga estancia Beca Mapfre-Fundación Reina Sofía 2012-2013. Ejecución de la prórroga beca concedida en 2012: Estancia de seis meses, de enero a julio 2014. Programa de

Investigación del Departamento de Patología y Psiquiatría del Alzheimer's Disease Center de la New York University School of Medicine, New York (EE.UU.), dirigido por el profesor B. Frangione.

2.5. Política de calidad

Durante 2014 se ha superado satisfactoriamente el seguimiento 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 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.
- Indicadores de calidad de los procesos.
- Objetivos de calidad.



2. INFORME DE GESTIÓN

- 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, sitos 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.

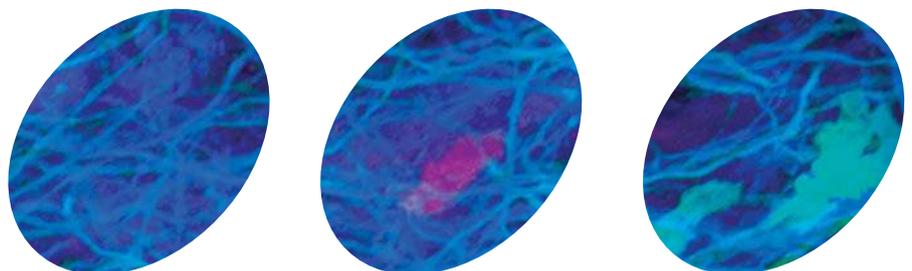


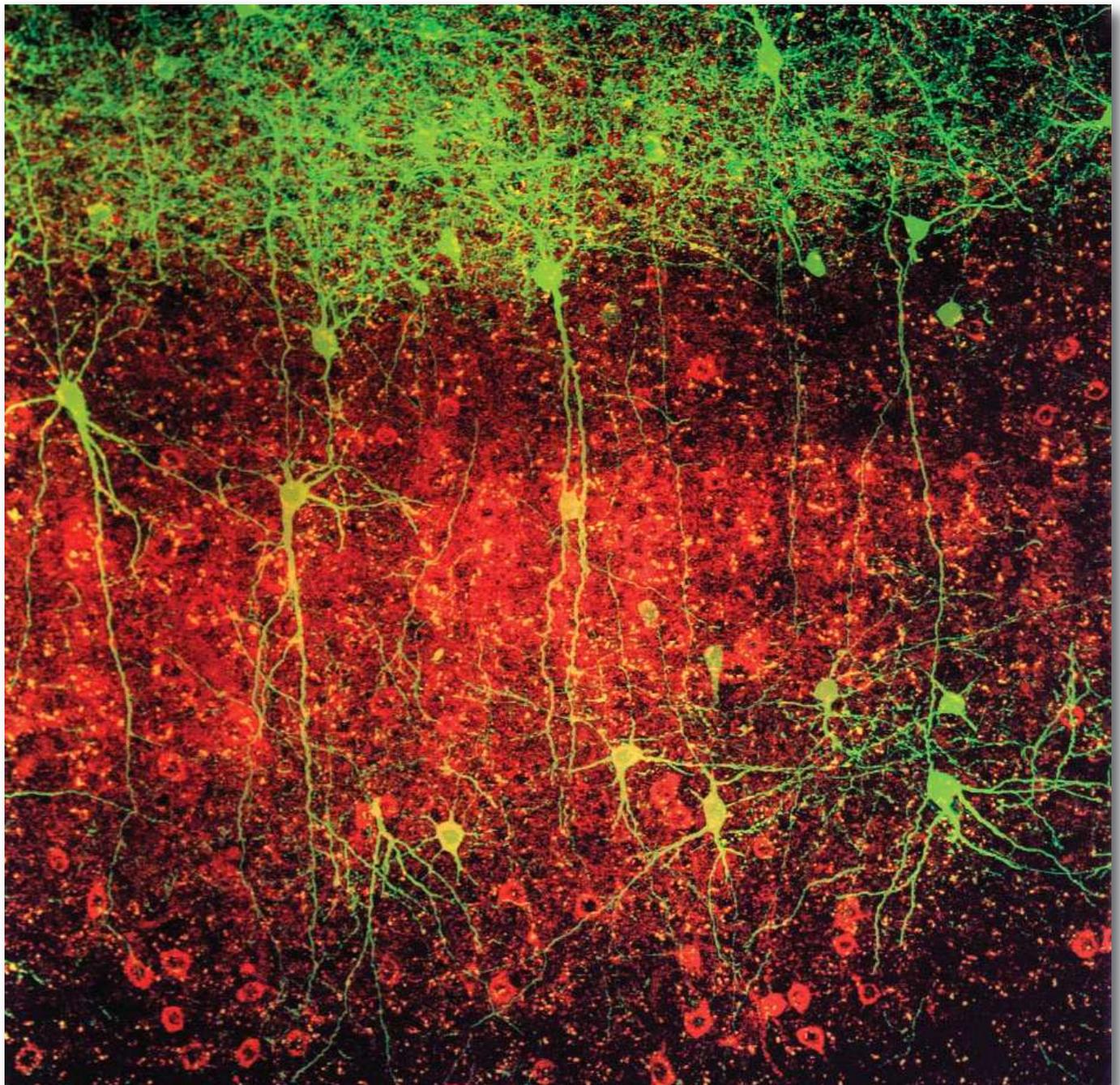
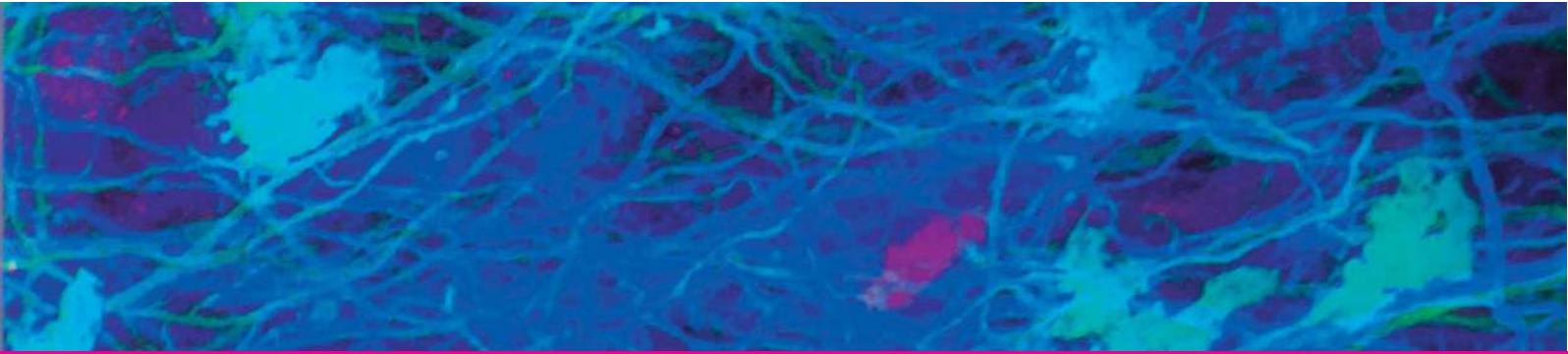
Equipo de administración de la Fundación CIEN - CIBERNED



Actividad científica

La UIPA está compuesta por 4 áreas departamentales: Unidad Multidisciplinar de Apoyo, Neuroimagen, Neuropatología y Laboratorio y una Unidad de Orientación Diagnóstica. Entre los nuevos proyectos de investigación puestos en marcha en este ejercicio destacan: el estudio 'Detección de proteínas en la lágrima como biomarcadores de la EA' y la participación del BT-CIEN en la Plataforma Red Nacional de Biobancos promovida y financiada por el ISCIII.





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, sito en Vallecas y que consta de una Residencia para enfermos de alzhéimer y enfermedades relacionadas, un Hospital de Día y una Unidad 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 destacan: el procesamiento y la gestión de muestras biológicas, la realización de estudios de dichos tejidos y el desarrollo de proyectos de investigación en 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 los remedios 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, en el ámbito clínico y en 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.

Conceptos como la investigación traslacional en Medicina se han gestado a partir del desarrollo de ambas vertientes: la biológica y la clínica. 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.

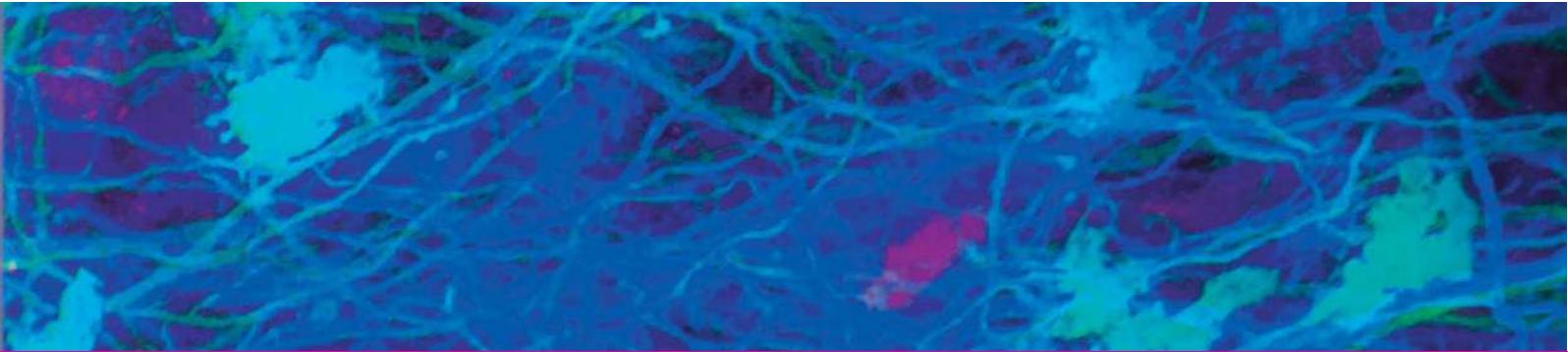
3.2. Estructura departamental

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) mantienen un 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. 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 resultarán 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 sociosanitarios.

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, Psicología y Sociología, 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 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

Entre las diferentes actividades desarrolladas en la UMA, los profesionales de la unidad 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 contacto diario con los pacientes que 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,



3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA

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.

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

En 2014 hubo 45 ingresos en Centro de Día y Residencia, de los cuales 30 firmaron el consentimiento para participar en las evoluciones periódicas multidisciplinares. Junto a las 30 evaluaciones basales, se hicieron en total 268 evaluaciones clínicas (periodicidad semestral), 42 estudios de RM cerebral (perio-

dicidad anual) y durante este periodo se realizaron 352 analíticas.

La tabla inferior recoge las evaluaciones periódicas multidisciplinares en 2014

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, durante el año 2014, se han llevado a cabo los siguientes proyectos de investigación:

Nuevos amigos, viejas emociones (Nieuwe vrienden, oude emoties)

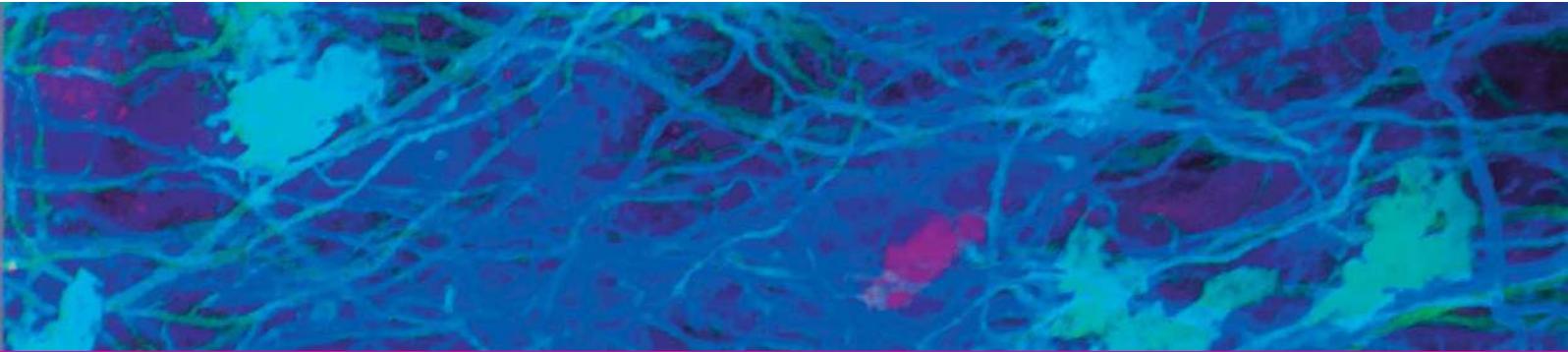
La Fundación CIEN colabora con la Universidad de Windesheim Flevoland y otros centros como: Zuyd University of Applied Sciences, La Salle, Zorggroep Almere, Woonzorg Flevoland y Dignis Lentis, en la realización de una guía para el uso de animales robot en la atención a personas mayores con demencia, destinada para profesionales de la salud y cuidadores.

En la actualidad, existen instrucciones técnicas sobre el uso de los robots pero no existen guías sobre su uso en terapia para personas con demencia. En

EVALUACIONES PERIÓDICAS MULTIDISCIPLINARES EN 2014

Ingresos en Centro de Día y Residencia	45
Consentimientos informados	30
Evaluaciones basales	30
Evaluaciones clínicas	268
Estudios de Resonancia Magnética cerebral	42
Analíticas	352





este proyecto los terapeutas e investigadores de la Fundación CIEN y del Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía aportan su conocimiento y experiencia adquiridos a lo largo de los años de duración del ensayo 'Roboterapia en demencia'.

Proyecto REGISTRY

REGISTRY es un estudio observacional multicéntrico internacional llevado a cabo por el Grupo Europeo de Enfermedad de Huntington (EHDN) 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.



3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA

- 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. Entre esos centros se encuentra la Fundación CIEN, donde durante 2014 se registraron 33 participantes.

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

Estudio para valorar la contribución de la patología vascular a la correlación clínico-patológica en demencia avanzada

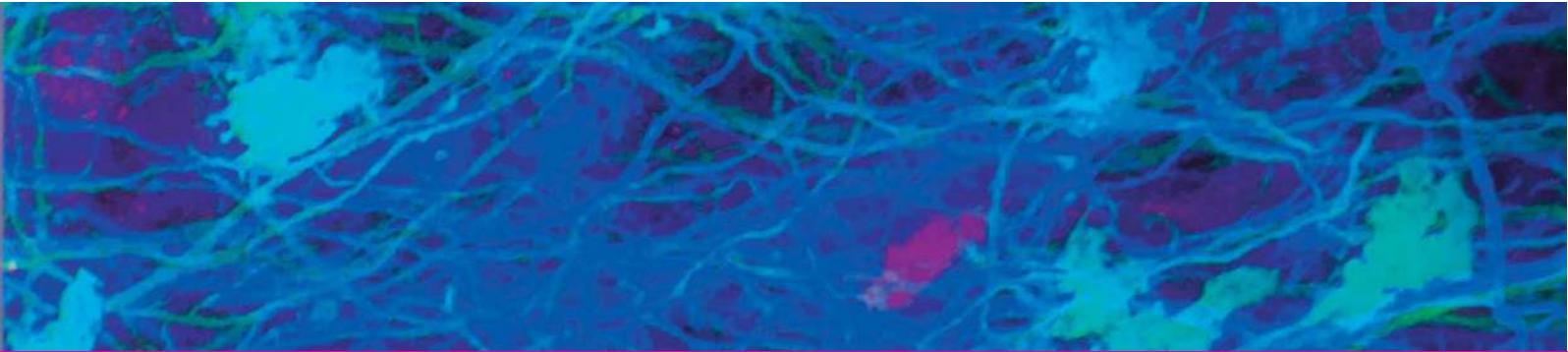
La enfermedad de Alzheimer es el tipo de demencia más prevalente en nuestro entorno. Sin embargo, tanto las técnicas de neuroimagen como el análisis post mórtem del tejido cerebral han evidenciado que con relativa frecuencia la patología de Alzheimer se acompaña de lesiones vasculares concomitantes.

De este modo, en la actualidad se empieza a pensar que el deterioro cognitivo de los pacientes con demencia podría ser consecuencia directa de ambos tipos de patología. Esta hipótesis resulta especialmente interesante en la medida en que si fuéramos capaces de identificar perfiles cognitivos específicos para la enfermedad de Alzheimer y para la patología vascular, mejoraría tanto el diagnóstico como la intervención con estos pacientes.

No obstante, al contrario de lo que ocurre con los criterios neuropatológicos para la enfermedad de Alzheimer, no se dispone de criterios de consenso para la patología vascular. La aplicación conjunta de un sistema de clasificación que combine ambos tipos de lesiones permitiría cuantificar el déficit cognitivo subyacente a cada tipo de patología.

Con esa idea, durante 2013 se puso en marcha un estudio para aplicar de manera conjunta criterios





neuropatológicos de enfermedad de Alzheimer y de patología vascular.

La combinación de ambos criterios en 70 cerebros donados del CAFRS al BT-CIEN, ha permitido clasificar una cohorte de residentes en nuestro centro con demencia avanzada (64,1% con enfermedad de Alzheimer exclusiva, 6,3% con demencia vascular y 29,6% con demencia mixta). Además, se ha estudiado la relación entre el diagnóstico y una serie de pruebas cognitivas y motoras.

En concreto, se apreciaron diferencias significativas en las pruebas de valoración cognitiva en la medida en que el grupo vascular mostró un rendimiento cognitivo superior a los otros dos. Así mismo, el hecho de que no se apreciaran diferencias entre los grupos de enfermedad de Alzheimer y demencia mixta sugiere que una vez que la patología Alzheimer se ha extendido por la corteza cerebral el daño vascular apenas tiene efecto añadido sobre el estado cognitivo del paciente. Por tanto, estos resultados apoyan el uso combinado de escalas de patología de Alzheimer y vascular para caracterizar el perfil cognitivo de pacientes con demencia avanzada.

El trabajo fue enviado a la prestigiosa revista *Alzheimer & Dementia*, siendo aceptado a finales de año para su publicación en 2015: Zea-Sevilla MA, Fernández-Blázquez MA, Calero M, Bermejo-Velasco P, Rábano A.) Combined Alzheimer's disease and cerebrovascular staging explains advanced dementia cognition. *Alzheimers Dement*. 2015 Mar 21. pii: S1552-5260(15)00059-X. doi: 0.1016/j.jalz.2015.01.004. [Epub ahead of print]

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

Actualmente, numerosos investigadores creen que tanto el desarrollo de las placas amiloides, 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 (tau, p-tau y Abeta42) requieren la 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).

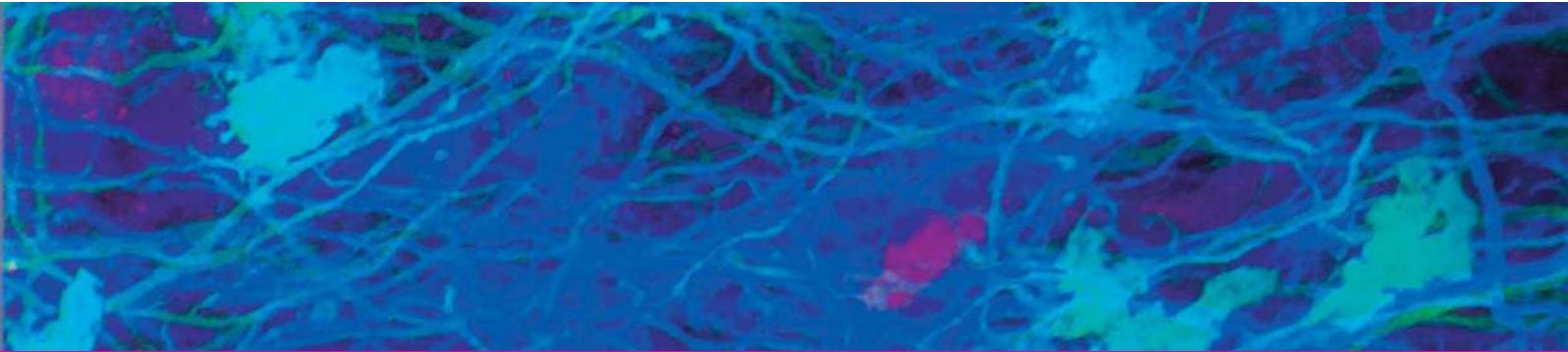
Las terminales nerviosas parasimpáticas, que proceden del ganglio ciliar, estimulan la glándula lagrimal principal a través de los receptores muscarínicos M1 y M3, y como consecuencia, la acetilcolina favorece la producción del componente acuoso de la lágrima así como la secreción de las proteínas que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



3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA





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, en pacientes con 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 proyecto se inició en 2014 y tendrá continuidad 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 Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. A finales de 2014, se habían recogido 60 muestras



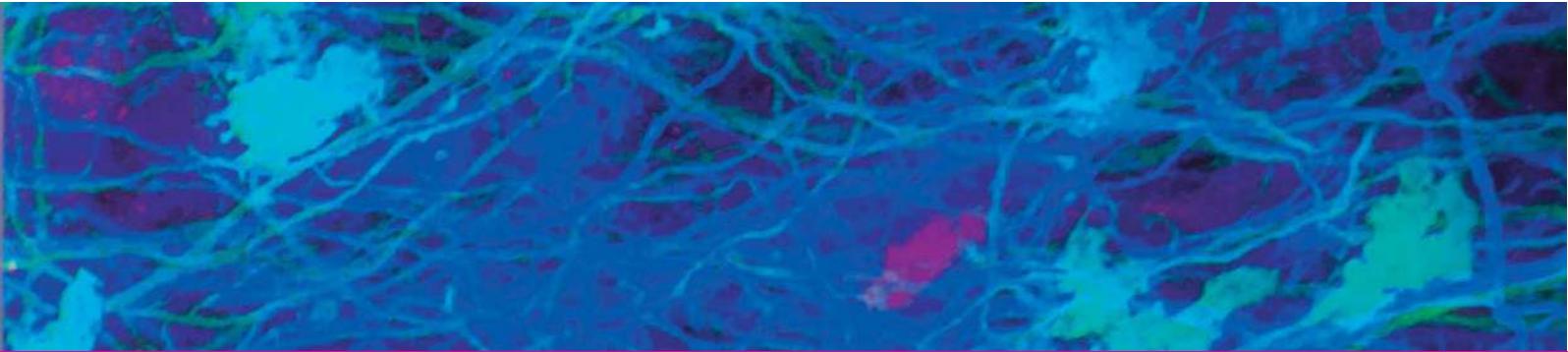
3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA

de lágrimas, cifra que seguirá aumentando durante el año 2015.

Entre las actividades del área de neuropsiquiatría de la UMA, destacan las siguientes:

- **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. Se sabe que los distintos pacientes con demencia tienen distintas necesidades, pero no existen actualmente métodos de detección adecuados que cubran todas esas necesidades. Para el estudio se ha recogido información de 20 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.
- **Estudio "Tratamiento mediante música personalizada de los estados de agitación en demencia":** Se ha realizado un proyecto piloto para valorar la eficacia, seguridad y tolerabilidad del empleo de una modalidad individual de musicoterapia, la música personalizada, en 32 pacientes tanto en régimen de Centro de Día como en régimen residencial en el Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía (CAFRS). El objetivo es explorar la utilidad de una modalidad de tratamiento no farmacológico (TNF) que es barata, fácil de aplicar y no requiere de un profesional cualificado para su aplicación. Actualmente el proyecto está en la fase de análisis de los resultados.
- **Apatía:** El estudio de la apatía en las demencias es una de las principales y más antiguas líneas de investigación del área de psiquiatría de la UMA. A lo largo de este año se ha publicado el artículo de revisión Apatía en la demencia. De la neurobiología a la clínica. López-Álvarez J, Agüera-Ortiz L. *Informaciones psiquiátricas*. 2014 (216):15-34. ISBN:0210-7279., y se ha continuado la elaboración de un artículo sobre apatía en pacientes con demencia moderada y/o grave y distintas técnicas de neuroimagen (estudio volumétrico, FLAIR y tensor de difusión) y se han ejercido labores de asesoramiento para el análisis de resultados del estudio de Robototerapia en demencia.
- **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.
- **Fármacos en el Proyecto Vallecas:** Cada vez hay mayor evidencia científica acerca de los efectos deletéreos de la polifarmacia y de fármacos concretos en la cognición de las personas ancianas. Existen datos contradictorios acerca de un supuesto efecto "demenciante" de los fármacos con acción anticolinérgica, desde trabajos con hipótesis más "benignas", donde estos fármacos se relacionarían con peor rendimiento transversal en los test cognitivos, pero sin inducir deterioro ni demencia longitudinalmente, hasta trabajos





con hipótesis más "duras", en los que se encuentra un riesgo real de que estos fármacos incrementen con el tiempo la probabilidad de padecer deterioro cognitivo y demencia. En una primera fase se realizó una actualización del estado del conocimiento, con un primer artículo de revisión indexado en 2014: López-Álvarez A, Zea-Sevilla MA, Agüera-Ortiz L, Fernández-Blázquez MA, Valentí-Soler, M, Martínez-Martín P. Effect of anticholinergic drugs on cognitive impairment in the elderly. Revista de psiquiatría y salud mental. 2015 January-March; 8 (1): 35-43. PubMed PMID: 25087132. Epub 2014/08/05. Se ha recogido información exhaustiva de la medicación recibida por todos los participantes en la primera visita del Proyecto Vallecas y se ha encontrado una correlación entre el consumo de determinados fármacos y el no recuerdo de la medicación (pendiente de publicación). El siguiente objetivo es la búsqueda de correlaciones entre la polifarmacia y/o el consumo de fármacos concretos, como los anticolinérgicos y variables neuropsicológicas.

- 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.

Equipo de trabajo

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

Área de Neurología

- Pablo Martínez Martín (Dr. Medicina, especialidad Neurología) Director Científico de la UIPA Hasta marzo de 2014
- Javier Olazarán Rodríguez (Dr. Medicina, especialidad Neurología) Coordinador de la UMA
- Meritxell Valentí Soler (Lic. Medicina, especialidad Neurología)
- María Ascensión Zea Sevilla (Dr. Medicina, especialidad Neurología)

Área de Psiquiatría

- Luis Agüera Ortiz (Dr. Medicina, especialidad Psiquiatría) Hasta noviembre de 2014
- Jorge López Álvarez (Lic. Medicina, especialidad Psiquiatría)



3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA

Área de Neuropsicología

- Miguel Ángel Fernández Blázquez (Lic. Psicología, especialidad Neuropsicología) Coordinador de Neuropsicología
- Belén Frades Payo (Lic. Psicología, especialidad Neuropsicología)
- Marina Ávila Villanueva (Lic. Psicología, especialidad Neuropsicología)

Administración de la UMA

- Francisca Martínez Lois (Administrativa)

Colaboradores

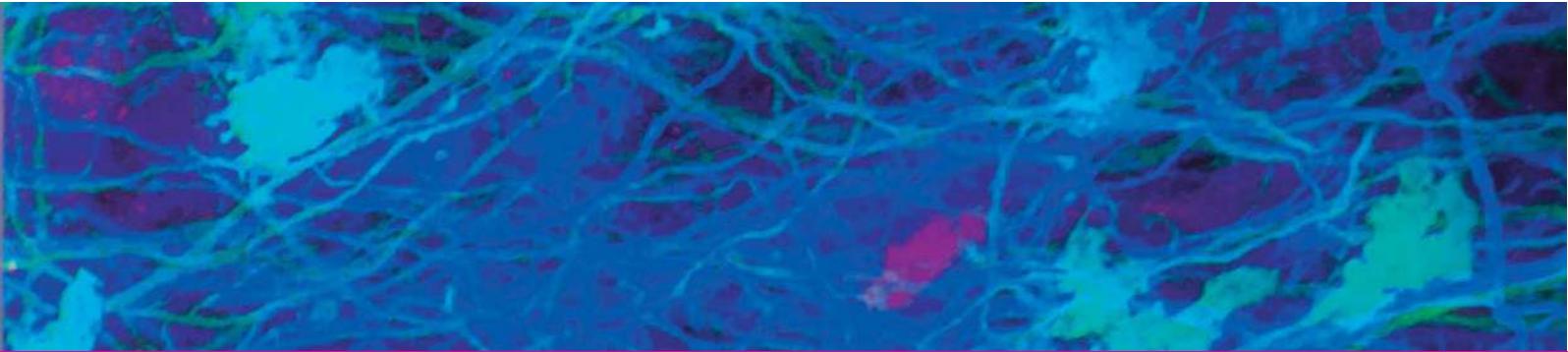
Durante el año 2014 colaboró el siguiente equipo de trabajadores del CAFRS:

- Irene Rodríguez Pérez (Dipl. Terapia ocupacional)
- Almudena Pérez (Dipl. Terapia ocupacional)
- Laura Carrasco Chillón (Dipl. Terapia ocupacional)
- Cynthia Pérez Muñano (Técnico de formación y Dipl. Terapia ocupacional)
- Emma Osa Ruiz (Dipl. Fisioterapia)
- Silvia Felipe Ruiz (Dipl. Fisioterapia)
- Ester Huélamo Sáez (Dipl. Fisioterapia)
- Carolina Mendoza Rebolledo (Lic. Psicología, especialidad Neuropsicología)
- Gema Melcón Borrego (Dipl. Trabajo social)
- Lidia Espada Raboso (Dipl. Trabajo social)
- Belén González Lahera (Lic. Medicina, especialidad Geriatría)



Equipo de la UMA





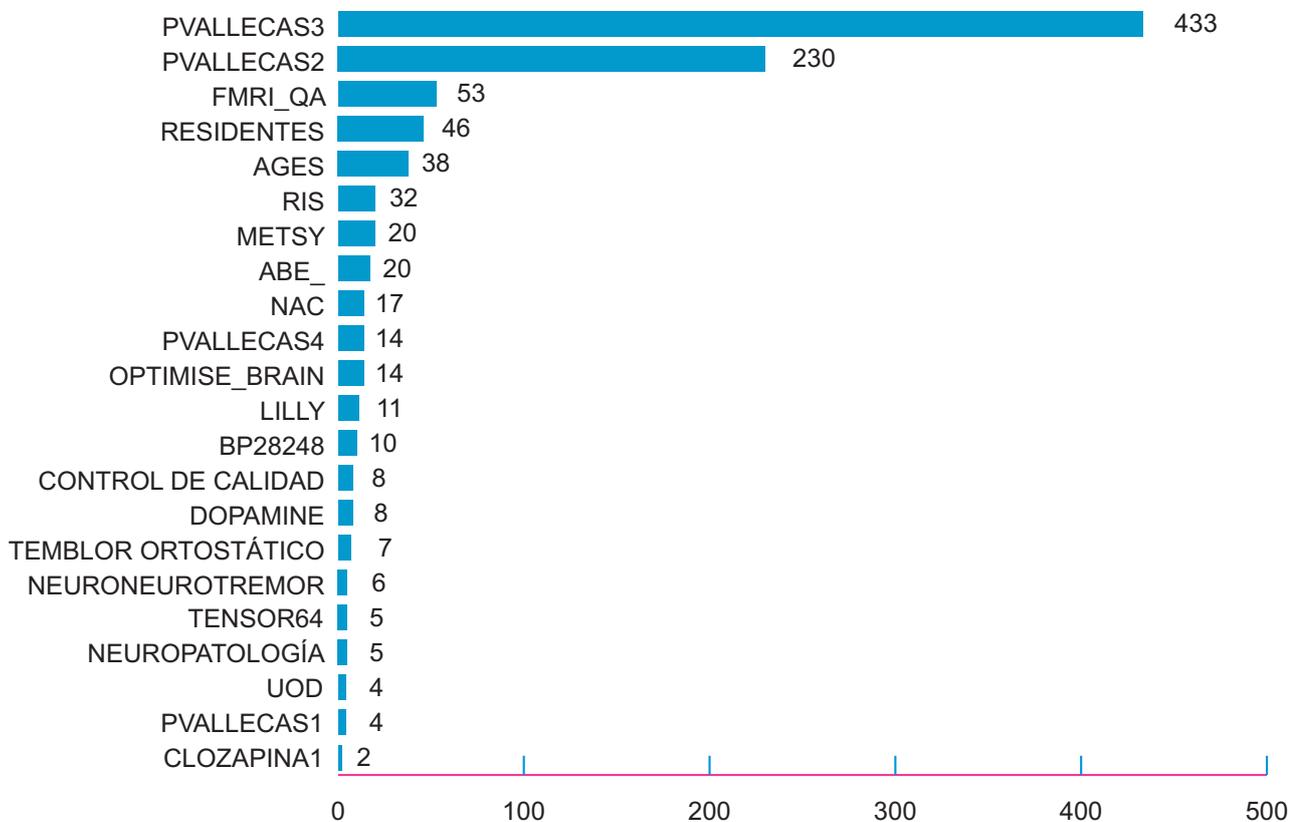
3.2.2. Departamento de Neuroimagen

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

Número de visitas por procedencia 2014



3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA

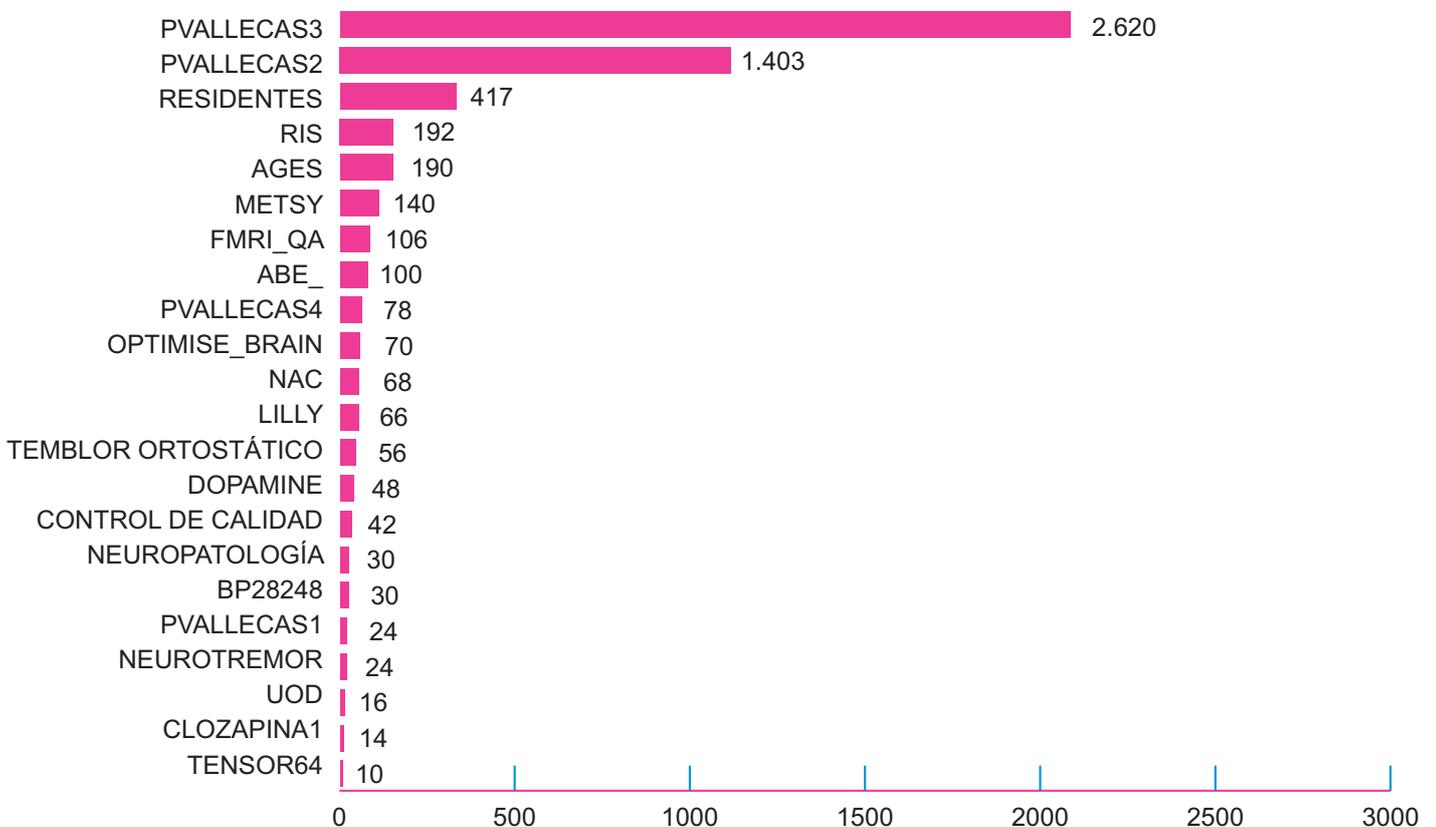
detectar y cuantificar cambios microestructurales dependientes de la edad que sí han sido descritos en estudios post mórtem del tejido cerebral.

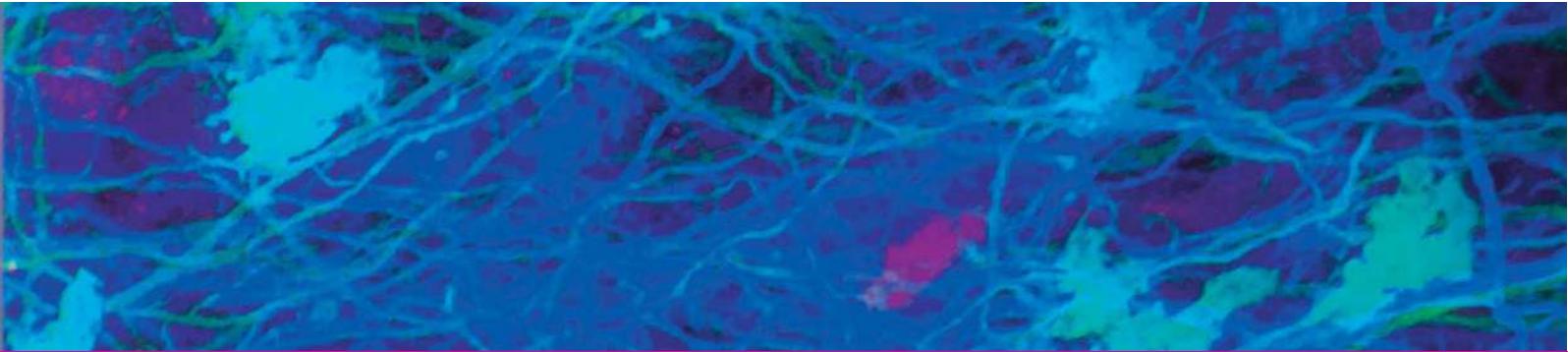
Por este motivo, el departamento de Neuroimagen dispone de un equipo de RM de última generación de 3 Tesla (T), así como un acuerdo de colaboración para la investigación con General Electric, la empresa suministradora.

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.

Número de estudios por procedencia 2014





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 2014 el departamento de Neuroimagen ha participado en la realización de estudios de RM en los siguientes ensayos clínicos:

- "Lilly" Ensayo de Lilly (Multicéntrico Europeo) "Eli Lilly H8A-MC-LZAN" Extensión "Eli Lilly Protocol H8A-MC-LZAO" Efecto de la inmunización pasiva sobre la evolución de la enfermedad de Alzheimer: LY2062430 frente a placebo.
- "Optimise". IP: R. Kahn. University Medical Center Utrecht. 2011-2013. CIBERSAN.
- "Clozapina en Primeros Brotes de Esquizofrenia como Posible Tratamiento Preventivo de Deterioro Cerebral y Clínico". Código protocolo: CLOZAPINA-1, N° EudraCT: 2006-00200-34. IP: Dr. Francisco Javier Sanz Fuentenebro. 2010-2013. CIBERSAN.
- "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) GENENTECH. Inc.

- "NAC" Estudio en Fase III: "Efecto del tratamiento Adyuvante con N-acetilcisteína durante 48 semanas sobre la pérdida de sustancia gris y el metabolismo oxidativo en pacientes con primeros episodios psicóticos de inicio temprano: Ensayo Clínico Aleatorizado, Doble Ciego, Controlado con Placebo." Código del ensayo clínico: FIBHGM-ECNC002-2012, Número EudraCT: 2012-005435-87. Centro Promotor: Fundación para la Investigación Biomédica Hospital Gregorio Marañón. IP: Celso Arango.
- "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° de Protocolo BP 28248, Promotos F. Hoffmann- La Roche Ltd.

En 2014 se ha completado la adquisición de imágenes de RM de un total de 687 sujetos. En total se han realizado 5.744 estudios de Resonancia Magnética, distribuidos entre los distintos proyectos de investigación

Desde la creación del departamento se han realizado 38.378 secuencias de RM.

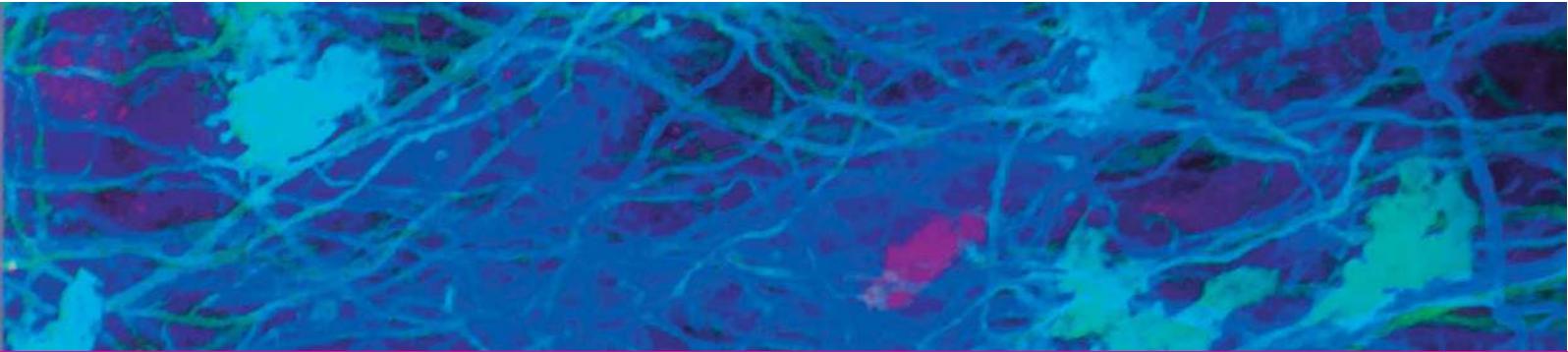
Prestación de servicios

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



3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA





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 5 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 y FSL.

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:

Research fellows

- Dr. Christopher Long
(Investigador en imágenes de biomedicina Madrid-Massachusetts Institute of Technology)
- Alba Sierra-Marcos
(Licenciada en Medicina, Especialista en Neurología)



3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA

Especialista en Radiodiagnóstico

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

Sección de adquisición

- Eva Alfayate Sáez (Coordinador Técnico en Radiodiagnóstico)
- Felipe García Fernández (Técnico Superior en Imagen para el Diagnóstico)

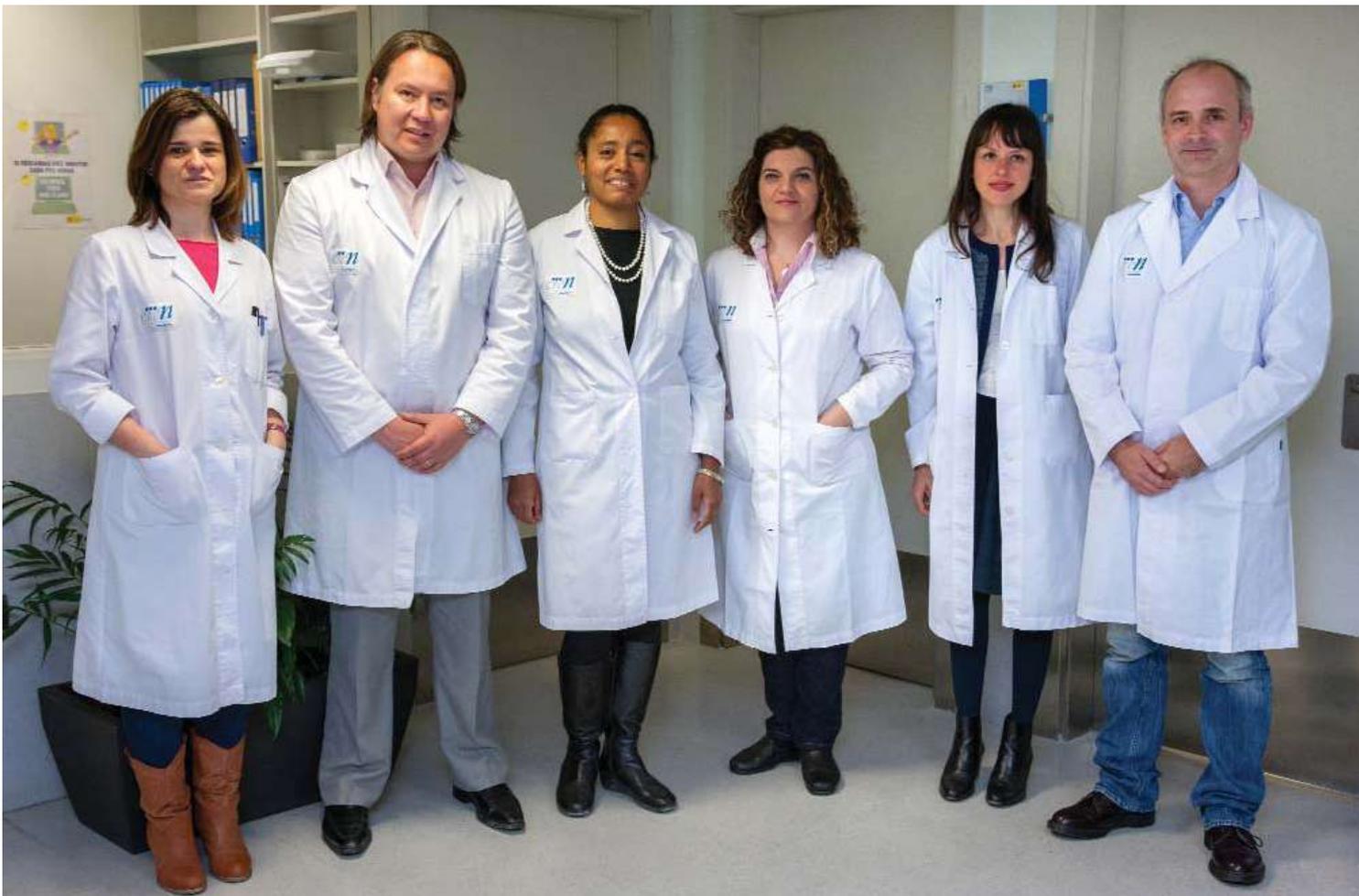
- Carmen Rojas Obregón (Técnico en Radiodiagnóstico)

Administración

- Arantza Narciso (Auxiliar administrativo)
- Corina Ghinea (Auxiliar administrativo)

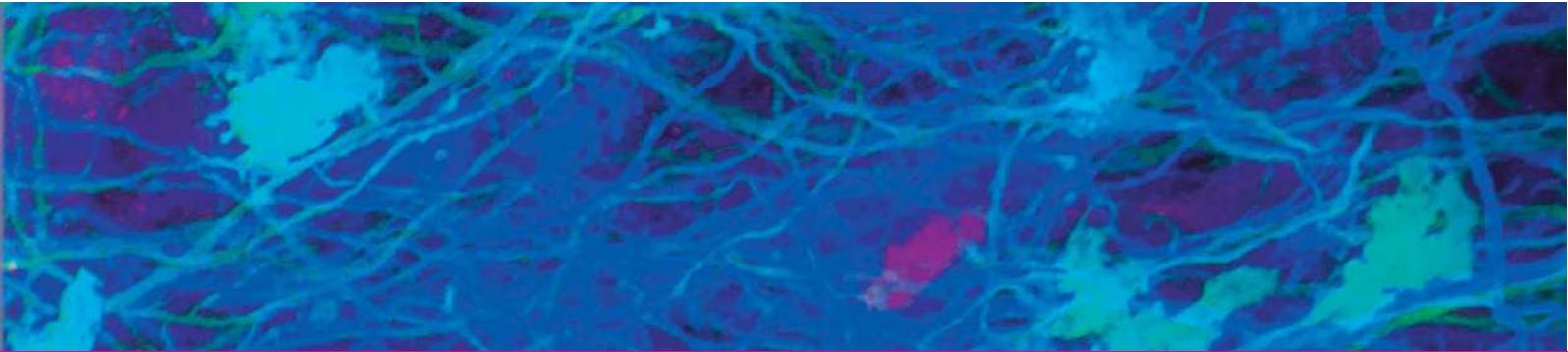
Otros colaboradores

- Roberto García Álvarez (Dr. CC, Físicas)



Equipo de Neuroimagen





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 el diagnóstico definitivo 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 inmunotinción y nuevas técnicas moleculares ha permitido establecer los límites y la heterogeneidad interna de entidades como la demencia con cuerpos de Lewy y las demencias frontotemporales, y ha dado lugar 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-pa-

tológicas, posibles en la mayoría de los casos gracias 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 muestras biológicas.

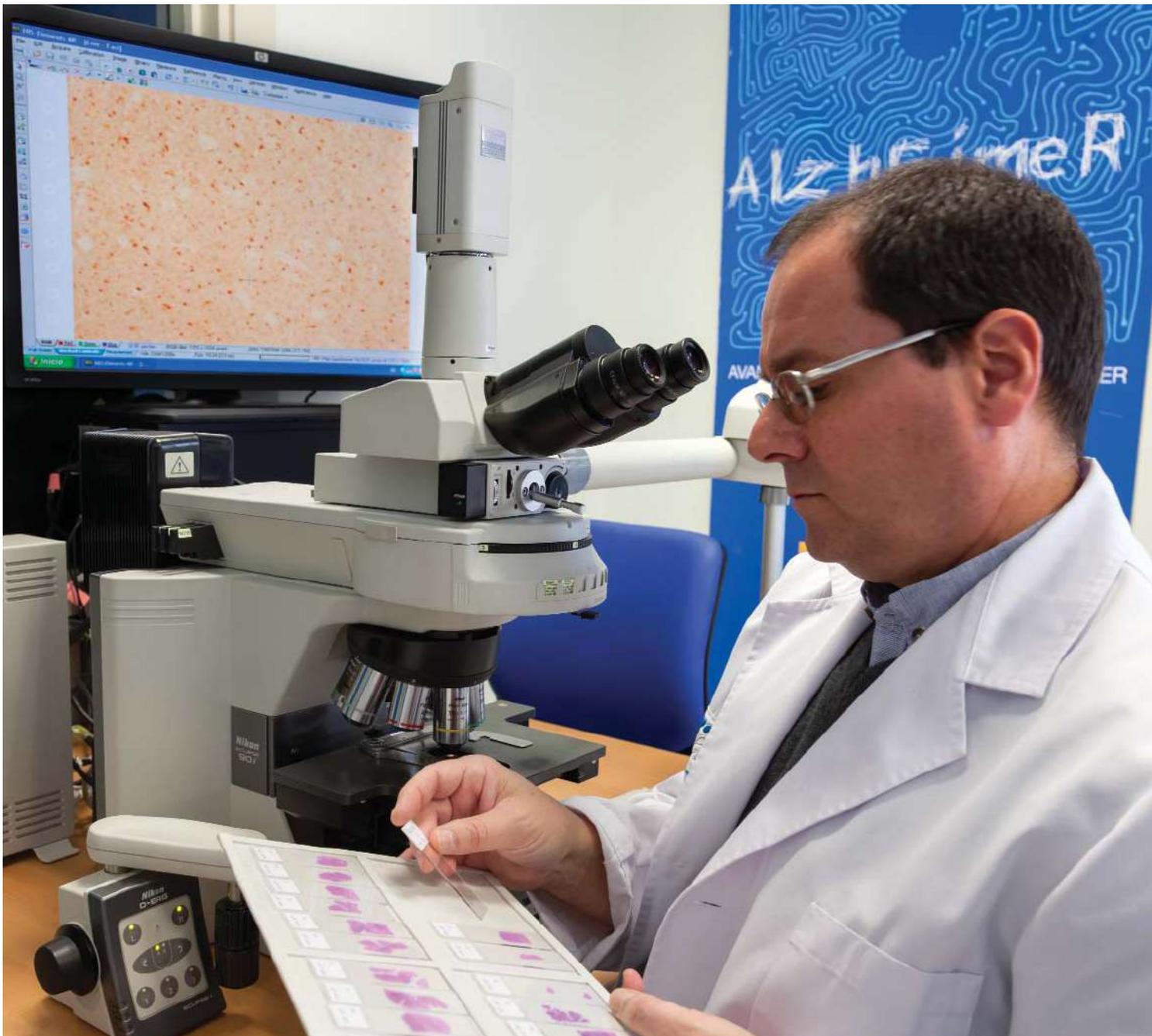
Asimismo, el departamento participa en numerosas colaboraciones con proyectos de investigación externos y desarrolla sus propios proyectos internos, basados, principalmente, en series de casos de donación post mórtem.

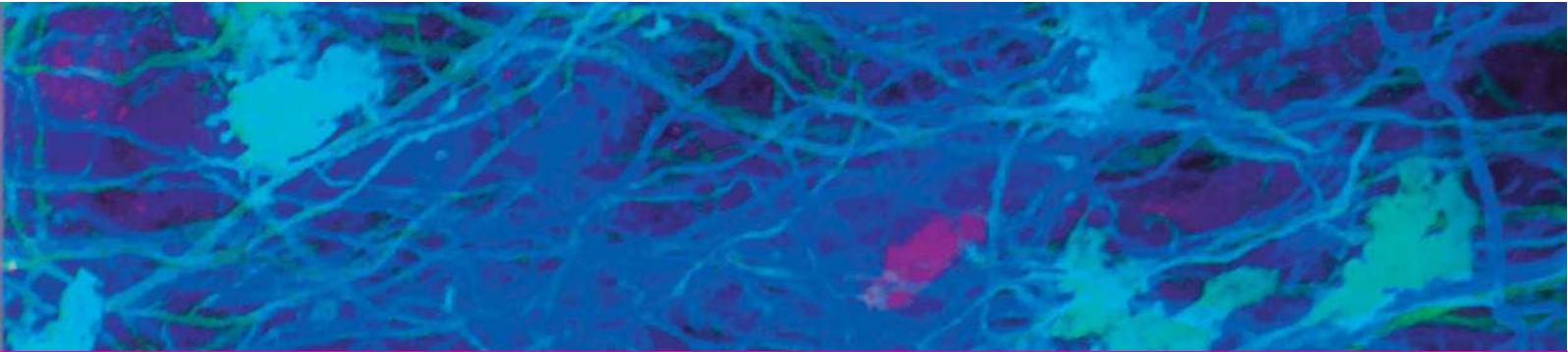
Entre las líneas de investigación activas en el departamento se incluyen las siguientes:

- Estudio neuropatológico y molecular de las taupatías, incluyendo la taupatía de la enfermedad de Alzheimer. Significado



3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA





patogénico y propagación de las lesiones celulares asociadas.

- Perfiles clínico-patológicos en la demencia avanzada. Caracterización de la patología vascular cerebral de pequeño vaso.
- 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)

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, taupatías). El presente proyecto pretende abordar este conjunto

de problemas en una amplia serie de cerebros post mórtem procedentes de donaciones a cuatro biobancos de tres comunidades autónomas. Se estudiarán 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.

Prestación de servicios

El rango de actividades desarrolladas por el departamento deriva de la capacidad de sus miembros para la obtención, el procesamiento, la evaluación y el 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.
- 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



3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA

- 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.

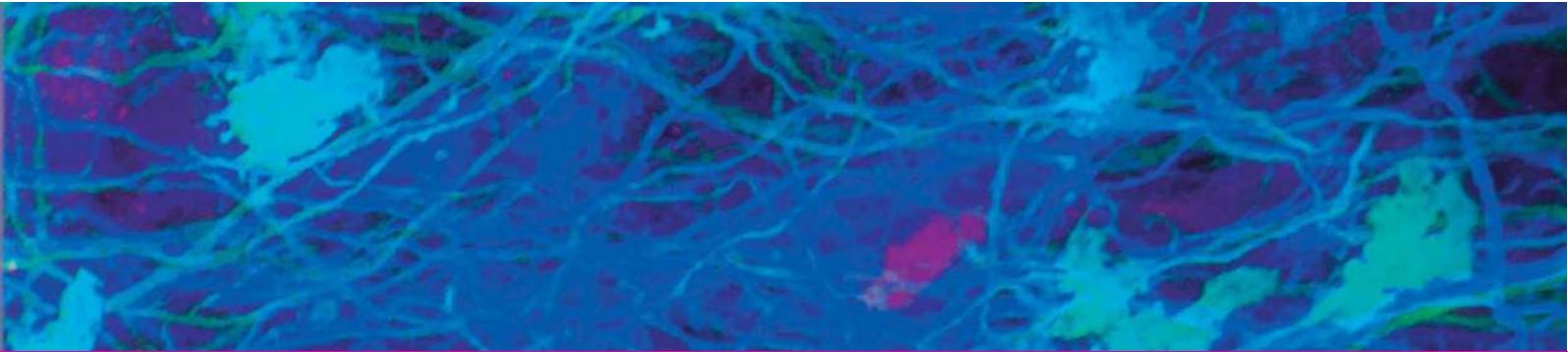
También son cada vez más los grupos de investigación que solicitan muestras biológicas al BT-CIEN, entre los que destacan los grupos integrados en el Centro de Investigación en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED).

Una de las misiones del BT-CIEN 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 2014 el registro del BT-CIEN contaba con más de 600 donantes inscritos. Sólo en 2014 se inscribieron 106 nuevos donantes.

El laboratorio de Neuropatología procesó 115 casos en 2014. La distribución según la procedencia es:

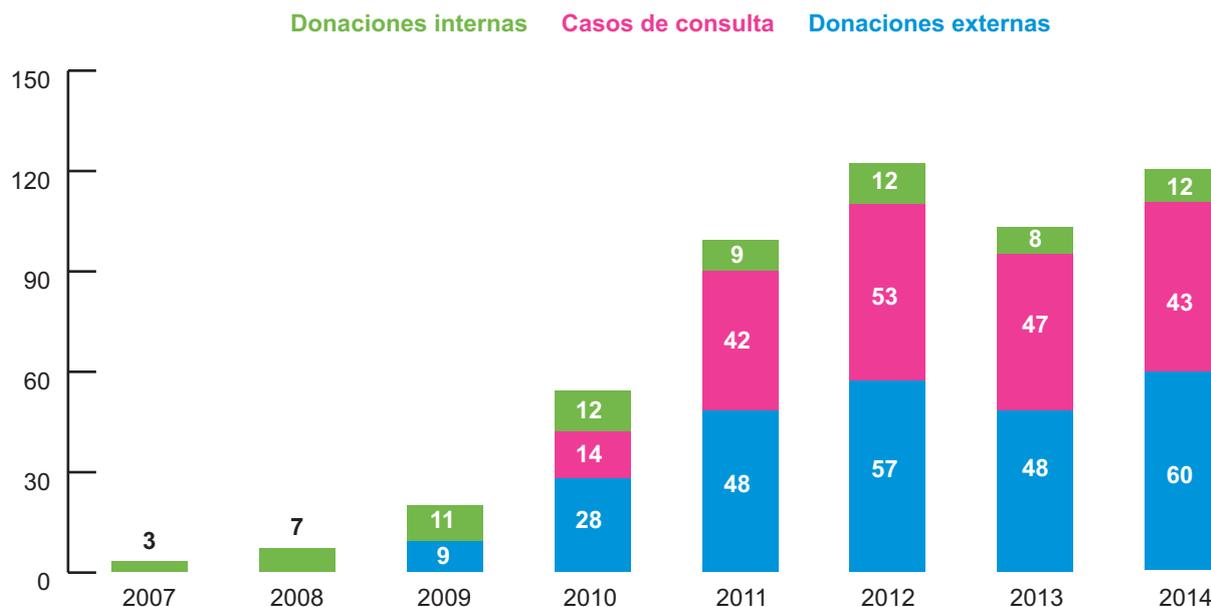
- 60 donaciones del Programa Externo.
- 12 donaciones del Programa Interno
- 43 casos de consulta

Según estos datos, el número de casos de donación extraídos y procesados íntegramente en la UIPA en 2014 ascendió a 72. Se observa, pues, una estabilización de los casos estudiados anualmente en el BT-CIEN en el rango de 100 - 120, y de las donaciones extraídas en el BT-CIEN en el rango de 50 – 75.

En 2014 el intervalo post mórtem medio obtenido es de 5,9 horas, ligeramente superior al observado en años anteriores, debido a una mayor proporción de casos de donación procedente de otras comunidades autónomas.

Los centros de investigación receptores de muestras del BT-CIEN en 2014 han sido:

Distribución de casos de donaciones por origen en 2014



3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA

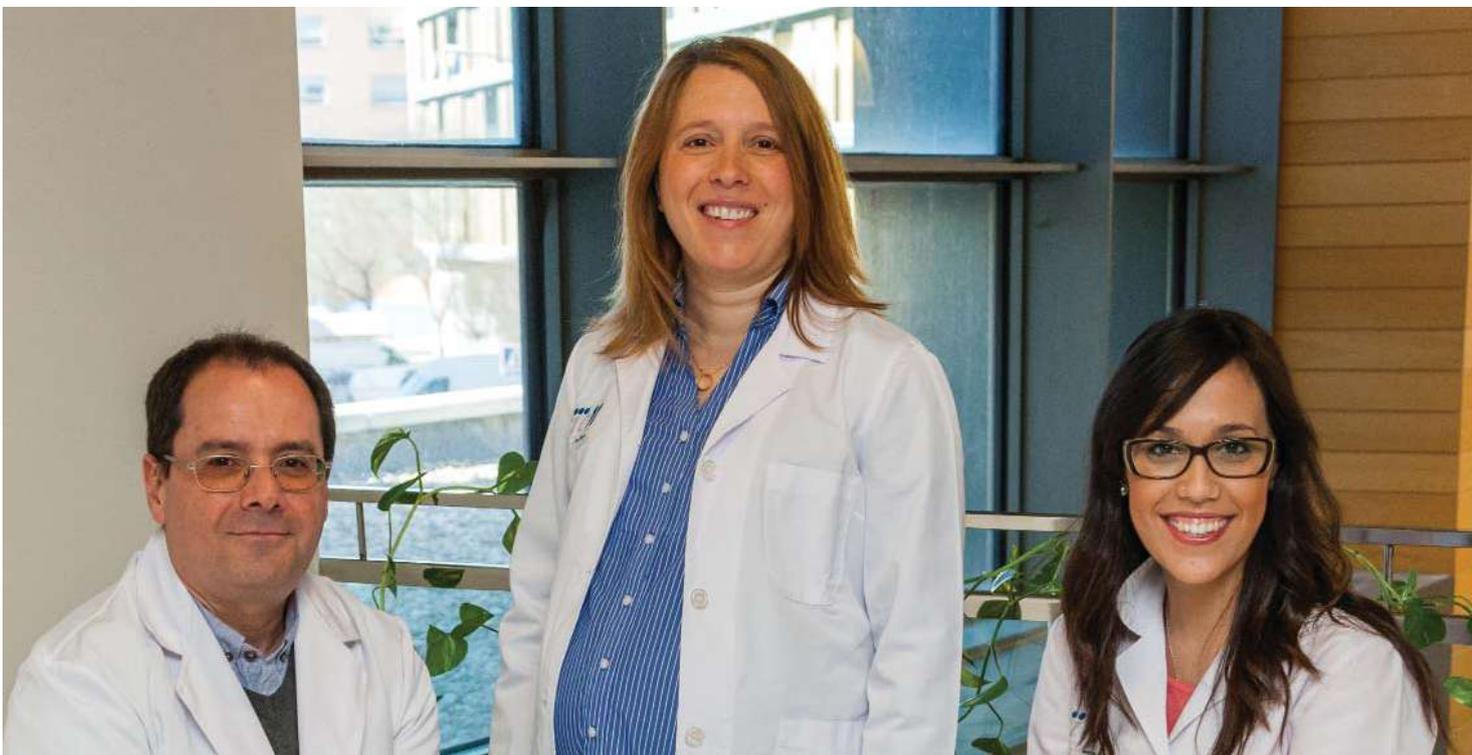
- Instituto de Investigaciones Biomédicas, CSIC, Madrid
- Centro Nacional de Microbiología, ISCIII, Madrid
- Hospital Nacional de Parapléjicos, Toledo, SESCAM (2 grupos de investigación).
- Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.
- Universidad de Vigo.
- Instituto de Investigación Sanitaria I+12, Madrid.
- Grenoble Institut des Neurosciences, Grenoble.
- Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa", CSIC, Madrid.
- Centro de Tecnología Biomédica (Universidad Politécnica de Madrid).

A finales de 2014, el número de donaciones acumuladas por el BT-CIEN era de 328, de las que en torno al 50% corresponden a casos con patología de tipo Alzheimer.

Equipo de trabajo

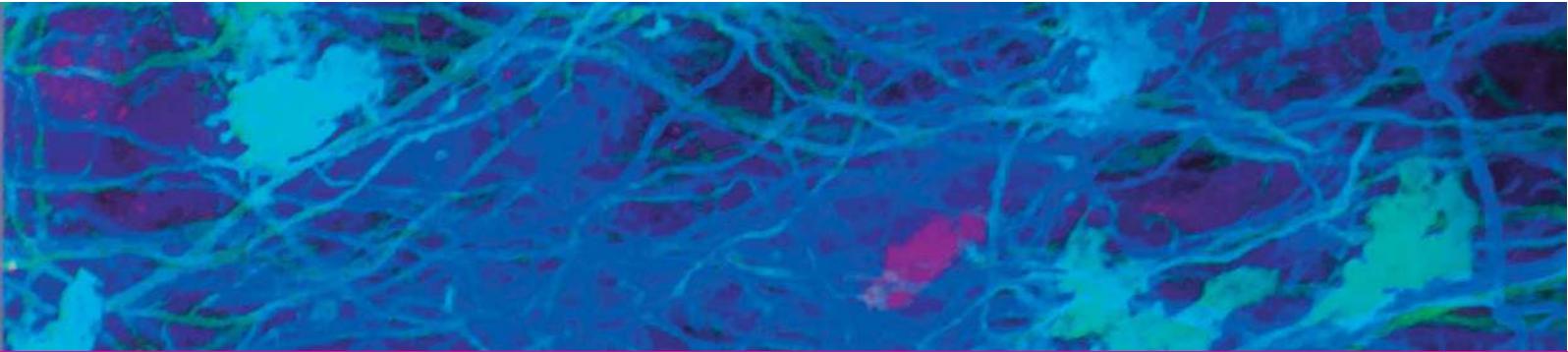
Durante el año 2014 el equipo de trabajo del departamento de Neuropatología ha estado compuesto por los siguientes profesionales:

- Dr. Alberto Rábano (Neuropatólogo), responsable de Neuropatología y Banco de Tejidos
- Luis Javier Martín Lentijo (Técnico de Neuropatología)
- Elena Gómez Blázquez (Técnico de Neuropatología)
- Izaskun Rodal González (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 amiloides, ovillos neurofibrilares, pérdida neuronal y anormalidades 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, bioquímicos y de neuroimagen 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 (PV-EA) y el Proyecto básico del Centro asistencial de 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 (PA) está enfocado en el seguimiento regular y protocolizado de una cohorte de pacientes con demencia del CAFRS, tanto residentes del Centro como asistentes al Centro de Día, con el objetivo principal investigar la fase final de la enfermedad de Alzheimer. Los pacientes se incor-



3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA

poran al programa de seguimiento tras la firma de un Consentimiento Informado (CI) por parte de un familiar o tutor. El programa del PCA 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.

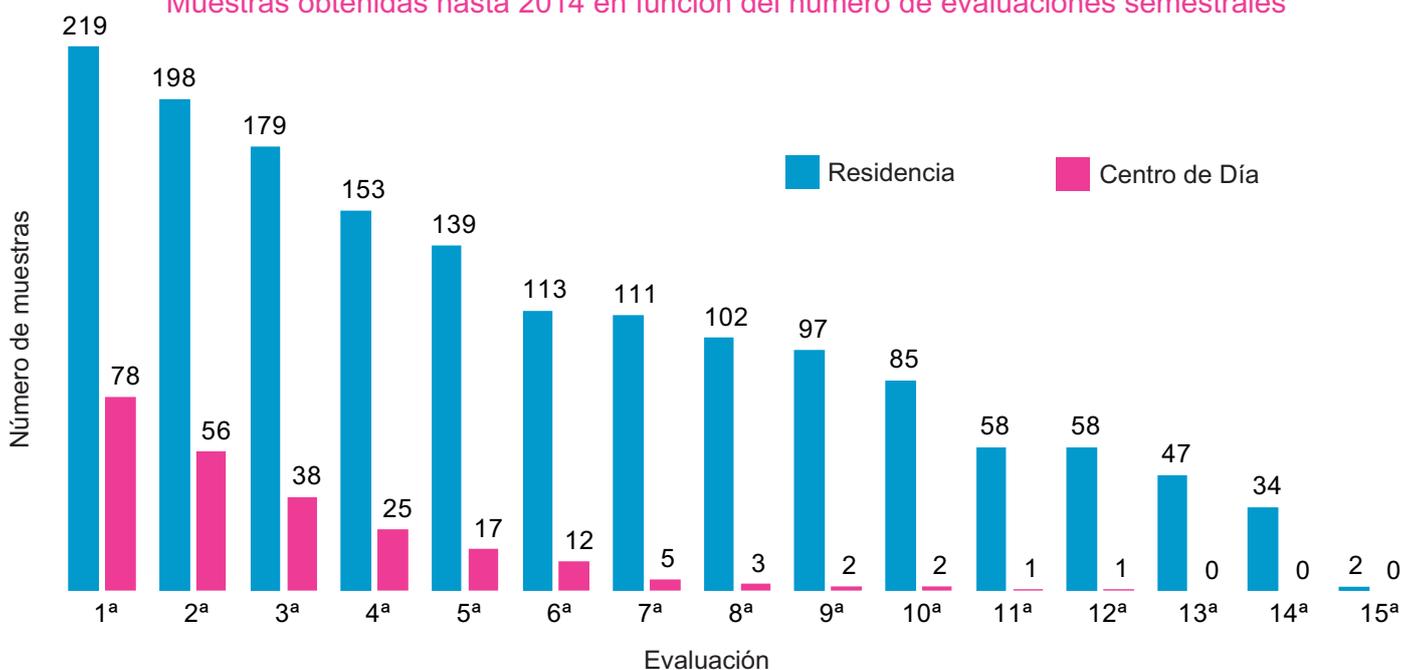
El programa de seguimiento del Proyecto Alzheimer incluye la obtención de una muestra de sangre semestral, coincidiendo con la toma realizada de forma rutinaria en el centro para analítica convencional. De este modo, se evita la realización de una

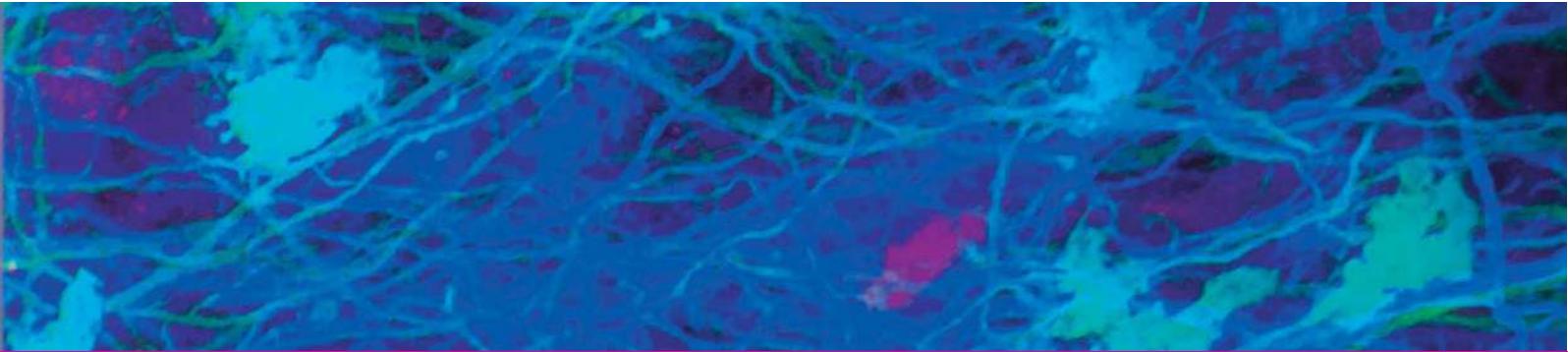
venopunción en los pacientes exclusivamente con fines de investigación. Tras la extracción, cada muestra de sangre se procesa inmediatamente y da lugar a 14 alícuotas que incluyen diversos derivados hemáticos (sangre total, plasma, suero, etc.), incluyendo extracción de ADN para estudios genéticos.

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, es de 1.595 (13,1% correspondientes a pacientes del Centro de Día), que han dado lugar a un total de 25.690 alícuotas.

En consonancia con otros estudios, el análisis del polimorfismo del gen APOE en los pacientes del CAFRS

Muestras obtenidas hasta 2014 en función del número de evaluaciones semestrales





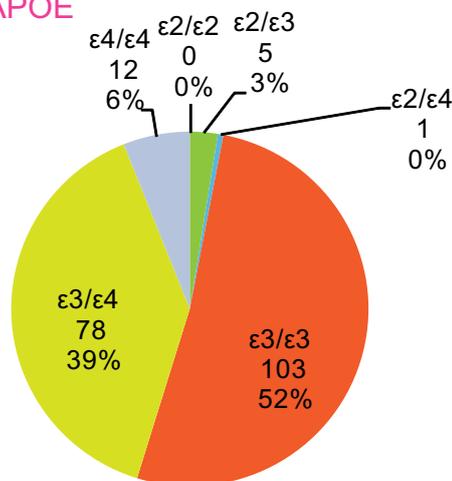
revela una elevada presencia del alelo $\epsilon 4$ y una menor presencia del alelo $\epsilon 2$ (ver figura inferior). Estos datos se asocian además con un fenómeno de adelantamiento de la edad de inicio de la enfermedad de Alzheimer para el alelo $\epsilon 4$, y el fenómeno inverso de retraso de la 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.

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

Genotypes APOE



En este contexto se enmarca el Proyecto Vallecas que se constituye como un proyecto longitudinal de 5 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= 1.213). El proyecto comprende actividades de la Unidad Multidisciplinar de Apoyo (UMA), Neuroimagen y Laboratorio. Durante el 2014 se han estudiado 161 voluntarios para concluir la primera visita de seguimiento del estudio, 527 voluntarios en la segunda visita y 15 de la tercera visita.

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 en cifras se muestra en la tabla de la página siguiente.

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

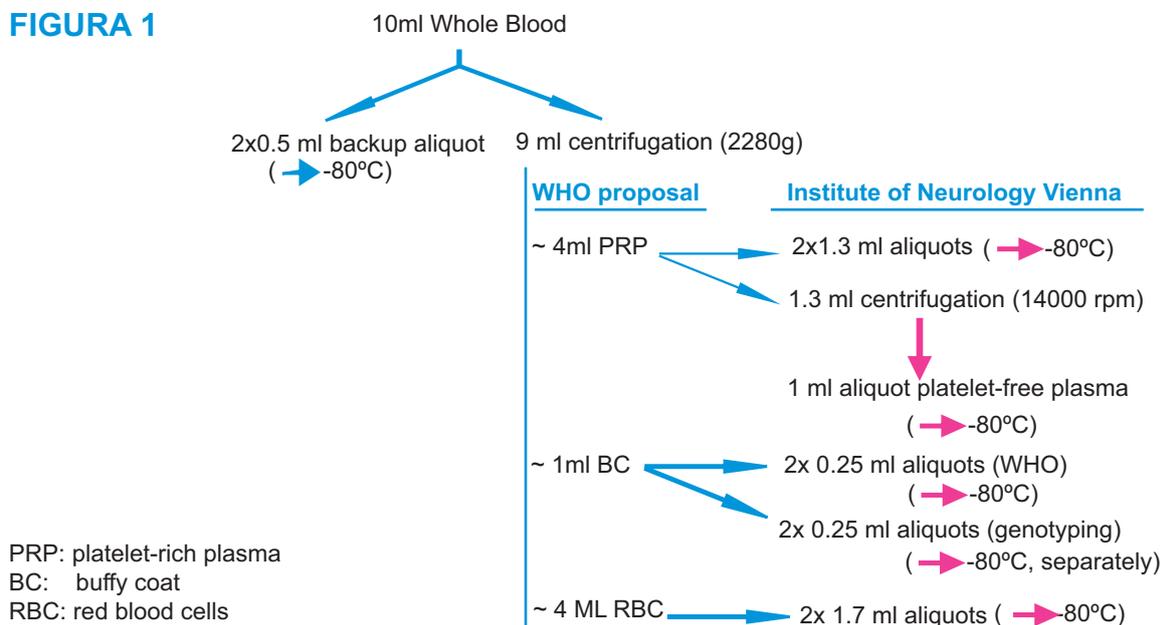
- Sangre Total (ST)
- Plasma Rico en Plaquetas (PRP)
- Plasma Pobre en Plaquetas (PPF)
- Capa leucoplaquetaria (Buffy Coat, BC)
- Eritrocitos (RBC)
- Suero (Suero)
- Leucitos Mononucleados (LM)



3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA

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

FIGURA 1



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. 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.

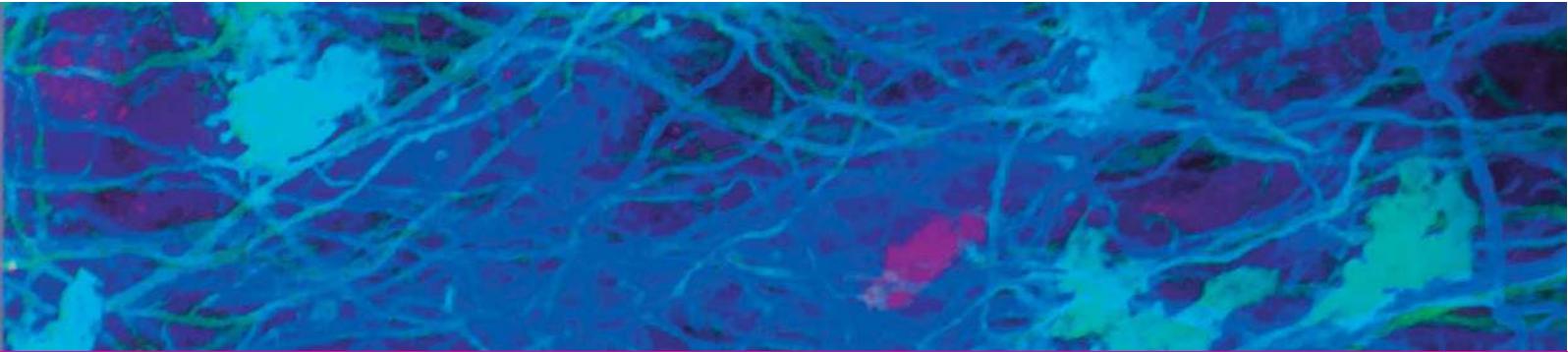
En todos los casos, se ha medido también el hematocrito en muestras de sangre por su posible relación con la perfusión cerebral determinada en los estudios de neuroimagen.

El análisis de gen APOE nos ha permitido determinar que la presencia del alelo ε4 es un buen predictor de la presencia de disfunción cognitiva de tipo

La actividad del Proyecto Vallecas en cifras

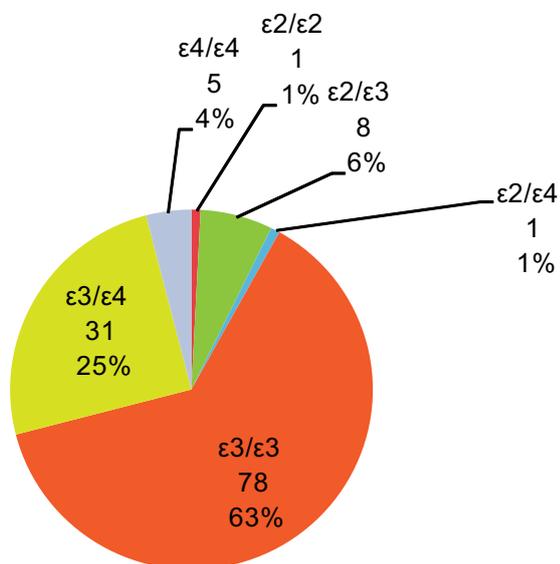
Evaluación	1º	2º	3º	4º	TOTAL
Extracciones (n)	1.212	829	577	15	2.633
Alícuotas (n)	16.968	11.606	8.078	210	36.862



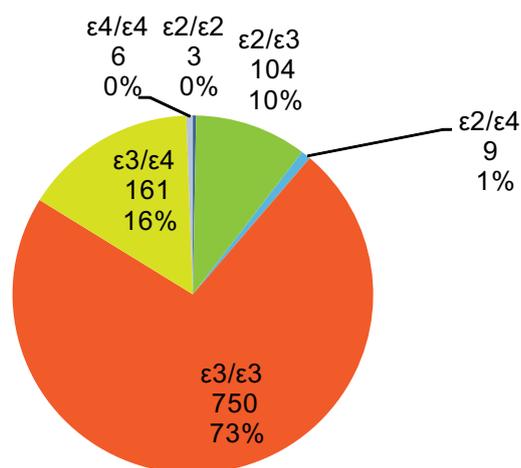


Genotipo APOE	2/2	2/3	2/4	3/3	3/4	4/4	Total
Normal	3	104	9	750	161	6	1.033
Disf. Cogn tipo enf Alzheimer	1	8	1	78	31	5	124
Total	4	112	10	828	192	11	1.157

Distribución de los alelos del gen APOE en los voluntarios del Proyecto Vallecas en función de la presencia de disfunción cognitiva tipo alzheimer (deterioro cognitivo leve amnésico, o multidominio o demencia)



Disfunción cognitiva tipo Enfermedad de Alzheimer



Normal



3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA

Alzheimer en nuestra población (ver figura de la página anterior). En esta figura podemos observar que entre los voluntarios sin disfunción cognitiva sólo el 17% son portadores de al menos un alelo $\epsilon 4$, mientras que el 29,8% de los que presentan disfunción cognitiva en la visita basal o primera revisión tiene un alelo $\epsilon 4$ (OR=1.75, $p < 0.01$).

El estudio de gen APOE en estos conversores (voluntarios que en la evaluación basal no presentaban síntomas de deterioro cognitivo y en la primera o segunda evaluación de seguimiento sí) indica una mayor prevalencia del alelo $\epsilon 4$ como es esperable de un factor de riesgo y de adelantamiento de la enfermedad.

Finalmente, en este contexto, es 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 5 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:

- 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)

Asimismo, durante este año, la Fundación CIEN ha entrado a formar parte del 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.

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 figuras 2 y 3).

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

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



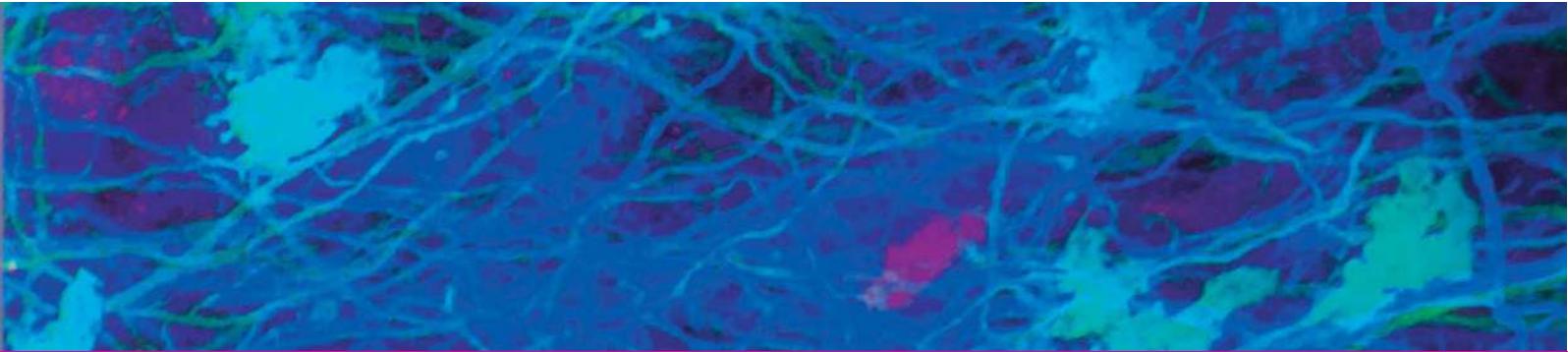


Ilustración del concepto de endofenotipos para la definición de poblaciones homogéneas de riesgo en función de determinadas variantes genéticas y biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer. Modificado de During et al. 2011

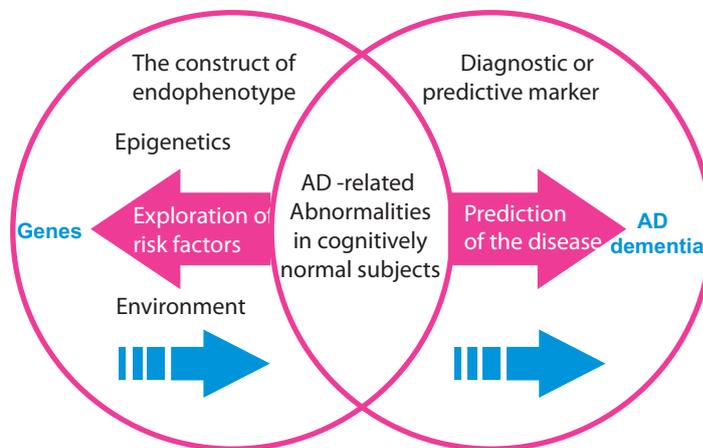


FIGURA 2 Tabla cruzada

Recuento

	DIAGNÓSTICO_1		Total
	CONTROL	AD	
ABCA7_rs3764650 TT	559	146	705
TG	151	35	186
GG	8	5	13
Total	718	186	904

ABCA7

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	2,904 ^a	2	,234
Razón de verosimilitud	2,541	2	,281
Asociación lineal por lineal	,062	1	,804
Nº de casos válidos	904		

^a0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2,67.

Tabla cruzada

Recuento

	DIAGNÓSTICO 1		Total
	CONTROL	AD	
PICALM_rs3851179 GG	356	94	450
AG	268	76	344
AA	65	17	82
Total	689	187	876

PICALM

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	,189 ^a	2	,910
Razón de verosimilitud	,188	2	,910
Asociación lineal por lineal	,038	1	,845
Nº de casos válidos	876		

^a0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 17,50.



3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA

FIGURA 3 Tabla cruzada

Recuento

	DIAGNÓSTICO_1		Total
	CONTROL	AD	
BIN1_rs744373 TT	430	92	522
CT	225	81	308
CC	68	14	72
Total	713	187	900

BIN1

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	9,256 ^a	2	,010
Razón de verosimilitud	9,032	2	,011
Asociación lineal por lineal	3,951	1	,047
Nº de casos válidos	900		

^a0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 14,96.

CLU_rs11136000DIAGNÓSTICO_1
tabulación cruzada

Recuento

	DIAGNÓSTICO_1		Total
	CONTROL	AD	
CLU_rs11136000 GG	243	81	324
TC	334	89	423
AA	107	18	125
Total	684	188	872

CLU

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	6,124 ^a	2	,047
Razón de verosimilitud	6,418	2	,040
Asociación lineal por lineal	5,910	1	,015
Nº de casos válidos	872		

^a0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 26,95.

Tabla cruzada

Recuento

	DIAGNÓSTICO_1		Total
	CONTROL	AD	
CR1_rs3818361 CC	476	112	588
TC	205	63	268
TT	26	12	38
Total	707	187	894

CR1

Pruebas de chi-cuadrado

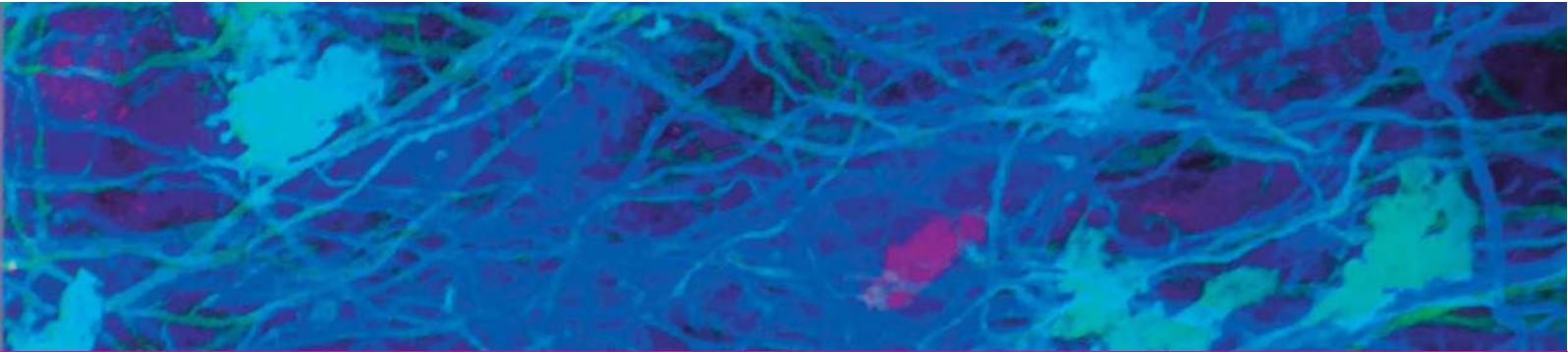
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	4,941 ^a	2	,085
Razón de verosimilitud	4,683	2	,096
Asociación lineal por lineal	4,752	1	,029
Nº de casos válidos	894		

^a0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 7,95.

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 Hospital 12 de Octubre de Madrid. Estos trabajos demostraron la potencial utilidad del análisis de san-

gre 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 de





terminado 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.

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, lo que permitirá el desarrollo de un sistema de diagnóstico para una enfermedad socialmente muy relevante como es el Alzheimer.

Contribución al BT-CIEN

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

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

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

se encuentran 160 muestras de líquido cefalorraquídeo procedentes de donantes de cerebro.

Equipo de trabajo

En 2014, el equipo de trabajo 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).
Desde noviembre de 2014.
- Andrés Rodríguez Martín
(Técnico de laboratorio adscrito al Convenio Fundación CIEN-Biocross)



3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA



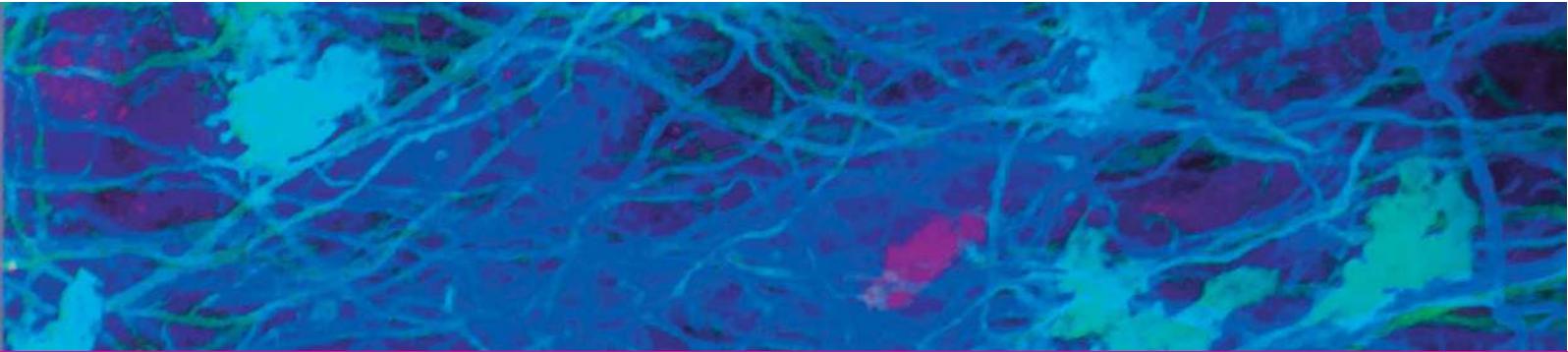
Equipo de Laboratorio

3.2.5. Unidad de Orientación Diagnóstica

La demencia conlleva por definición el deterioro de las funciones cognitivas y con ello la pérdida de la independencia y funcionalidad en la realización de

las actividades básicas de la vida diaria. El progresivo envejecimiento de la población en las últimas décadas hace prever un incremento de las demencias en todo el mundo. En este sentido, la Organización Mundial de la Salud (OMS) está





avisando de las posibles consecuencias del aumento de la población con diagnóstico de demencia y sugiriendo a los gobiernos la necesidad de tomar medidas que reduzcan el impacto socio-sanitario de esta patología tan devastadora.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la principal causa de demencia en nuestro medio. Se calcula que aislada o en combinación con patología cerebrovascular constituye más del 75% de la etiología de las demencias, y en el momento actual su prevalencia se estima en torno a un 7,3% de la población mayor de 65 años (Antón Jiménez M. 2010, Jellinger KA et al 2010).

El diagnóstico del deterioro cognitivo es un proceso complejo que requiere una serie de pasos tales como la confirmación de su presencia, caracterización, estudio de las potenciales causas, establecimiento de su intensidad y diagnóstico final y una actuación multidisciplinar debidamente coordinada.

Habitualmente, ante la sospecha de posible deterioro cognitivo se aplican, tras la pertinente anamnesis y exploración física general y neurológica, unas pruebas de detección ("screening"), que sirven para confirmar la existencia real de un déficit. Si se determina que el paciente presenta un déficit cognitivo general interviene a continuación personal especializado (neurólogos y neuropsicólogos, por lo general) que estudian al paciente en profundidad para averiguar la causa del deterioro, su magnitud y sus características.

Una serie de pruebas complementarias (análisis, neuroimagen, etc.) son fundamentales para identificar la patología causal y, sobre todo, para descartar causas tratables. Finalmente, con toda la información disponible y la aplicación de criterios internacionalmente admitidos se emite el diagnóstico clínico de presunción, que conlleva el correspondiente seguimiento, tratamiento y pronóstico.

En nuestro medio, la actividad de los profesionales de la salud implicados en estas tareas (desde médicos de familia y geriatras a biólogos moleculares y genetistas) y la tecnología disponible permite realizar diagnósticos de alta calidad. Es necesario recalcar que, hasta el momento, ninguna prueba complementaria sirve para hacer un diagnóstico de deterioro cognitivo o demencia. Dicho diagnóstico solo resulta de la actuación clínica experta y debidamente informada. Por tanto, el núcleo fundamental del proceso es clínico y se inicia con el clásico acto médico (historia y exploración), con apoyo del neuropsicólogo idealmente.

¿Por qué una Unidad de Orientación Diagnóstica?

Cuando una persona comienza a apreciar problemas con sus habilidades cognitivas como pérdida de memoria, dificultad para retener nuevos datos, para utilizar las palabras oportunas, para realizar operaciones matemáticas comunes etc., el temor y la incertidumbre ante la posibilidad de padecer una demencia en general y una demencia tipo Alzheimer, en particular, aparecen.

La saturación de los servicios asistenciales es bien conocida. La coyuntura social en cuanto a envejecimiento progresivo de la población y limitación de los recursos económicos hace prever que cada vez se demandará más asistencia y se dispondrá de menos recursos para hacerla frente. La salida racional para esta situación está estrechamente vinculada a los avances en investigación y, por ello, se está realizando a nivel internacional un importante esfuerzo en este sentido. También en España cada vez se dedican más recursos a la investigación en demencia y patología neurodegenerativa.

La creación de la Unidad de Orientación Diagnóstica en la Unidad de Investigación (UIPA) del Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía, gestionada por la Fundación CIEN del Instituto de Salud Carlos III y que,



3. ACTIVIDAD CIENTÍFICA

hasta el año 2014, ha sido financiada por la Fundación Mutua Madrileña, conlleva los siguientes beneficios para los usuarios:

- Atención por especialistas (neurólogo, neuropsicólogo, psiquiatra) con competencia específica en deterioro cognitivo y demencia.
- Valoración de personas de 60 años de edad o más (mutualistas, cónyuges o ascendientes de primer grado) con o sin familiares de primer grado con enfermedad de Alzheimer, que aprecien tener fallos cognitivos o crean que puedan estar presentando deterioro cognitivo.
- Comprobación del estado cognitivo y el impacto funcional.
- Realización de una amplia batería de pruebas clínicas y neuropsicológicas para detectar y cuantificar el déficit, si existe.
- Realización si procede, según los casos, de un estudio por Resonancia Magnética craneal de altísima calidad para descartar o caracterizar patología cerebral subyacente.
- Obtención de un informe con el resultado de todas las pruebas llevadas a cabo, como evaluación basal tanto en caso de existencia de deterioro como si se ha descartado. Esa información será, en cualquier caso, de un gran valor para continuar los estudios necesarios en el sistema asistencial del paciente, habiendo ahorrado mucho tiempo o para comparar con evaluaciones futuras.
- Contribuir de manera eficaz a la investigación en este tipo de trastornos, si el sujeto lo admite, con la inclusión de los resultados de sus pruebas en la base de datos de la Unidad de Investigación del Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía.

Composición de la Unidad de Orientación Diagnóstica.

Para llevar a cabo esta actividad se cuenta con los siguientes recursos:

- 1 neurólogo y 1 neuropsicólogo.
- Una proporción de los sujetos estudiados

(indeterminada, en principio) requiere consulta con psiquiatra, por lo que debe estar accesible la consulta con este profesional.

- Departamento de Neuroimagen por Resonancia Magnética (3TIs).
- Una enfermera.
- Un administrativo para control de citas, informes, etc.
- Despachos adecuados para las consultas.
- Material informático, test, etc.

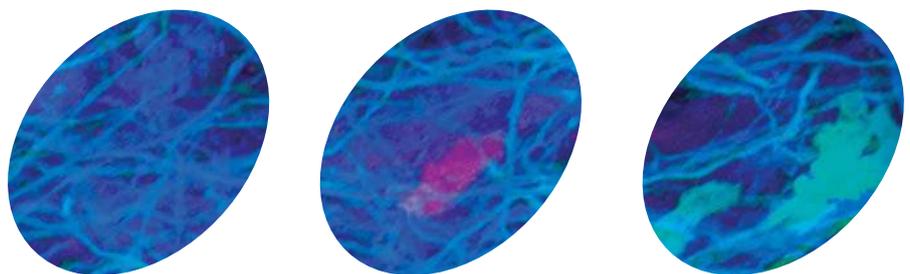
Protocolo de actuación

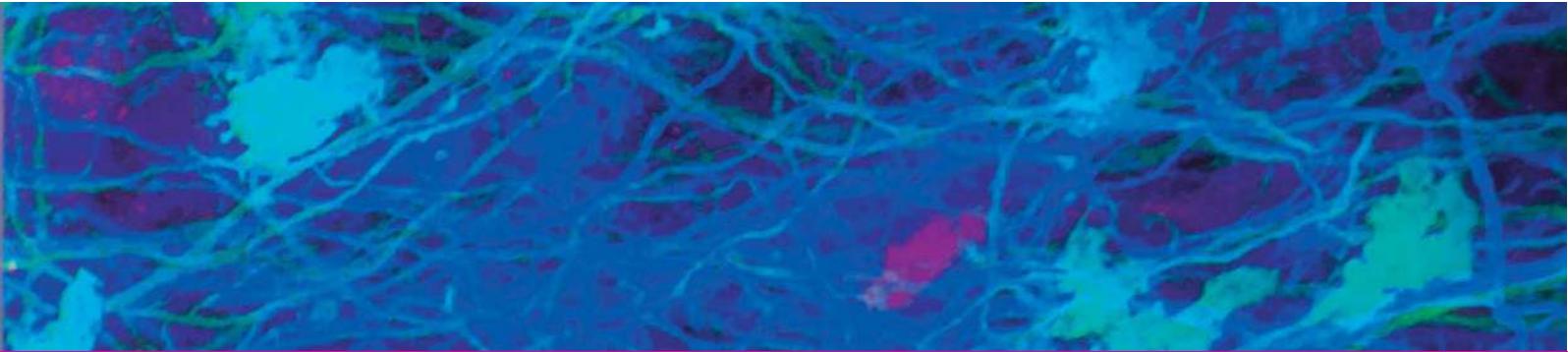
- **Consulta de Neurología** (en todos los casos). Entrevista exhaustiva con el solicitante de la valoración y familiares, haciendo constar el motivo de consulta. Realización de la historia clínica detallada, incluyendo antecedentes familiares (con especial atención a los casos ancestros con demencia), antecedentes personales médico-quirúrgicos y medicación actual. Realización de una exploración neurológica. Administración de pruebas cognitivas de cribado.
- **Consulta de Neuropsicología** (en aquellos casos en que se requirió evaluación cognitiva detallada). Recogida de datos sociodemográficos, así como aplicación de diversos tipos de test y pruebas de evaluación que se seleccionan en función de las características de cada caso. De manera general, se realiza un estudio neuropsicológico exhaustivo en el que se incluyen medidas de tipo cognitivo, neuropsiquiátrico, conductual y funcional.
- **Consulta de Psiquiatría** (según los casos)
- **Estudio de neuroimagen** - RM cerebral de 3Teslas (según los casos).
- **Elaboración de un informe clínico detallado** (en todos los casos).
En 2014 se atendió a 203 personas.



Proyecto Vallecäs

En 2014 se ha superado el ecuador de este estudio a cinco años dedicado a avanzar en el diagnóstico temprano de la Enfermedad de Alzheimer. Ya se ha comenzado a integrar los datos recopilados en la segunda, tercera e incluso en algunos casos la cuarta visita, a los 1.213 voluntarios inscritos en el Proyecto Vallecäs. En 2015 está prevista la publicación de resultados preliminares.





4.1. Introducción

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es la primera causa de demencia en nuestro entorno. Según datos del Centro Nacional de Epidemiología, actualmente el 7,3% de la población mayor de 65 años padece esta enfermedad, constituyendo más del 75% de la etiología de las demencias, aislada o en combinación con patología cerebrovascular. La demencia es un síndrome clínico caracterizado por un deterioro adquirido que afecta a más de un dominio cognitivo, que representa un declinar respecto a un nivel previo y que es lo bastante grave como para afectar al funcionamiento personal y social. Dado el incremento de la esperanza de vida y el progresivo envejecimiento de la población en los países occidentales, la demencia representa un enorme reto para los sistemas de salud públicos de esas sociedades. En nuestro país se prevé que en el año 2050 un tercio de la población tendrá más de 65 años y cerca de un millón de españoles padecerá demencia.

Por definición, el grado de funcionalidad de la persona se ve deteriorado a causa de la demencia. En España la tasa de discapacidad por demencia se sitúa en 90 casos por cada 1.000 habitantes, según datos de la "Encuesta de discapacidad, autonomía personal y situaciones de dependencia" elaborada por el Instituto Nacional de Estadística, ocupando la quinta posición en cuanto a frecuencia de diagnósticos. Al analizar el perfil de persona por rango de edad afectada por la demencia, no existen consecuencias directas sobre la vida laboral del enfermo pero sí sobre el cuidador. El 54,5% de los cuidadores trabajan con personas con esta patología, reduciendo en gran medida su productividad.

El impacto de la demencia se produce directamente sobre el paciente, pero también tiene una gran repercusión sobre el entorno social al que afecta en aspectos relevantes: en lo afectivo, emocional, de organización, de cambio de roles, así como en los aspectos económicos. En este sentido

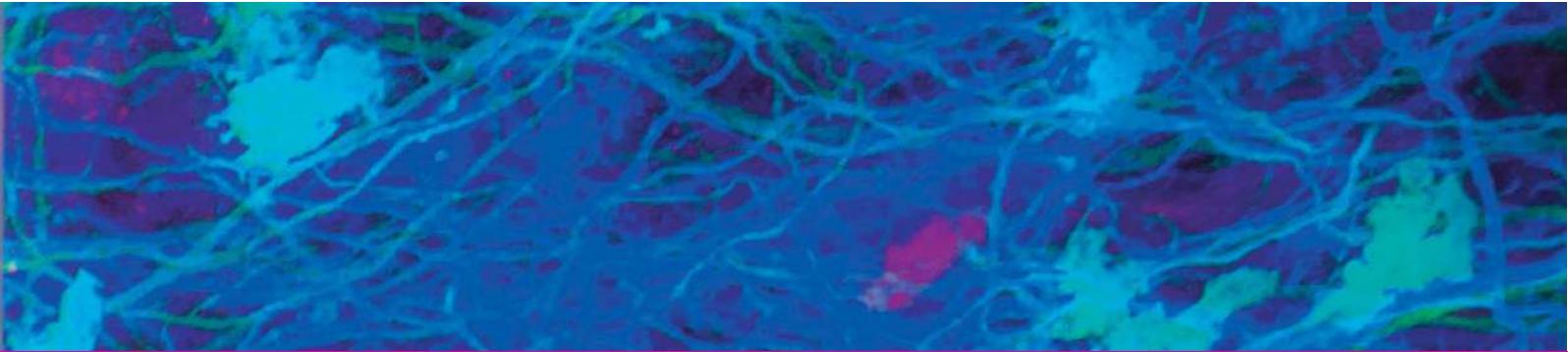
la demencia es un problema de todos y debe ser abordada como una verdadera enfermedad de la familia y, en suma, como una enfermedad de la sociedad.

El tránsito de un sujeto cognitivamente normal a sujeto con demencia debida a la EA, es un proceso continuo en el que se reconocen unos estados intermedios. Estos estadios no alcanzan los criterios consensuados para el diagnóstico de demencia porque en algunos aspectos todavía no están determinados plenamente. Se trata de casos en los que existe un deterioro cognitivo leve exiguamente distinguible. Si contásemos con la terapia idónea para parar o retrasar en gran medida la enfermedad en estos estadios intermedios pre-demencia, podríamos disminuir drásticamente la prevalencia de la EA clínicamente evidente.

En nuestros días, no se conoce un método para establecer qué individuos en esos estados pre-demencia acabarán siendo pacientes con demencia (no todos convierten a deterioro cognitivo grave), ni para reconocer con exactitud individuos en alto riesgo de demencia y EA en la población general. Con la ayuda de técnicas sofisticadas, caras e invasivas, se puede predecir con bastante precisión qué pacientes seleccionados entre la población (por ejemplo, EA de origen familiar) evolucionarán a demencia. No obstante, estos avances no son útiles para la práctica del día a día, ni para el cribado de poblaciones, sino que lo son únicamente en investigación. Además, al no existir un sistema de detección competente y de alto rendimiento, resulta inviable la comprobación de la eficacia de terapias futuras para parar o retrasar la evolución de la EA en población general y en las fases preclínicas de mayor interés.

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 (a 3 y 5 años tras la observación basal) las singularidades que distinguen a las personas que desarrollarán una alteración de memoria (DCL y demencia) de aquellas que no la desarrollarán. Así, se desea identificar los múltiples marcadores que nos permitan reconocer eventualmente el riesgo potencial que cada individuo podría tener de desarrollar en un futuro esta enfermedad.

4.2. Antecedentes: proyecto piloto

Entre junio de 2010 y febrero de 2011 se realizó un estudio piloto como paso previo a la realización del proyecto definitivo, cuyos resultados preliminares se presentan en este informe. Los objetivos de este estudio piloto eran:

- 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 y con el apoyo económico de la Fundación Reina Sofía, se inició la puesta en marcha definitiva del Proyecto Vallecas, que, de modo gradual, comenzó su actividad en octubre de 2011.

El Proyecto Vallecas, que se está realizando en la Unidad de Investigación del Centro Alzheimer de la Fundación Reina Sofía por investigadores de la Fundación CIEN (Instituto de Salud Carlos III), pretende desarrollar 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, históricos, clínicos neurológicos y neuropsicológicos, biológicos (procedentes de determinaciones en sangre) y de neuroimagen (varias modalidades de resonancia magnética 3 Tesla).

Durante el proceso de selección de la muestra poblacional se reclutó un total de 1.213 individuos de 70 a 85 años de edad, de ambos sexos y que en el momento de la evaluación inicial no mostraban síntomas de demencia. Una vez incluidos en el estudio se realiza un seguimiento durante un período de 5 años mediante evaluaciones anuales que permitan identificar a los participantes que desarrollen síntomas de demencia durante ese período. El objetivo del estudio es establecer una combinación de com-



4. PROYECTO VALLECAS

ponentes de la evaluación que puedan indicar un especial riesgo de demencia.

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 los criterios de inclusión y/o si existía algún criterio de exclusión. En general, todos los voluntarios debían cumplir cuatro criterios de inclusión para poder considerar su ingreso en el estudio:

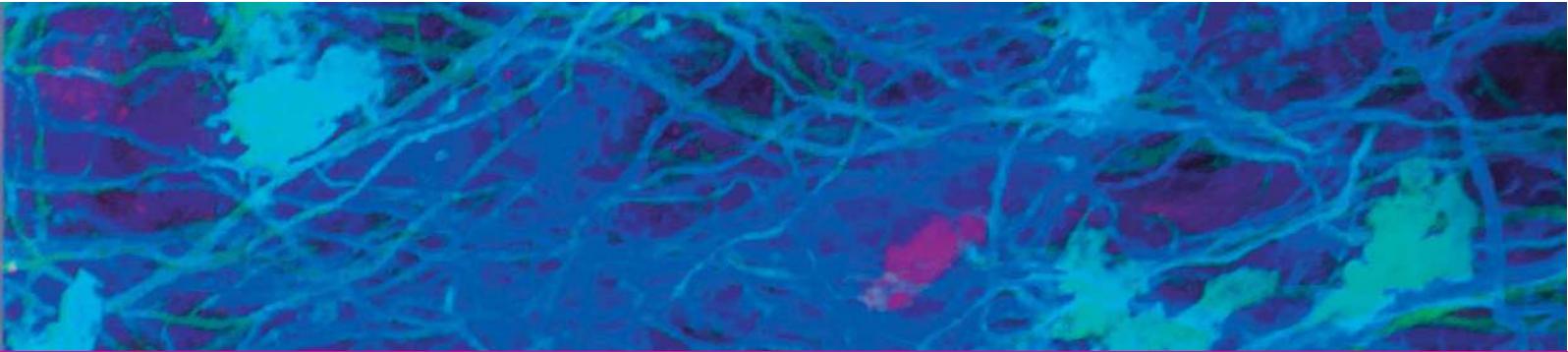
- Firmar un consentimiento informado.
- Tener una edad comprendida entre los 70 y los 85 años de edad.
- Disponibilidad y posibilidad de desplazarse al Centro Alzheimer para las visitas.
- Capacidades visuales y auditivas que permitan la realización de las evaluaciones del estudio.

Entre los criterios de exclusión del estudio se encontraban, entre otros: la existencia de sospecha o diagnóstico de demencia; la incapacidad para realizar estudios de neuroimagen; el abuso de alco-

EL PROYECTO VALLECAS EN DATOS

Muestra reclutada	1.213
Excluidos	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%)





hol; el retraso mental; la existencia de antecedentes de determinadas enfermedades (por ejemplo, esquizofrenia, ictus, traumatismos craneales severos, infecciones del Sistema Nervioso Central (SNC), déficits vitamínicos sin corregir, etc.).

La tabla de la página anterior reúne algunos datos globales de la muestra de aproximadamente 1.213 pacientes evaluados hasta la fecha.

4.3.2. Perfil sociodemográfico

Mediante entrevista semi-estructurada los investigadores registran las siguientes variables: sexo, fecha de nacimiento, estado civil, número de hijos, tipo y cantidad de ingresos, ocupación laboral principal y nivel educativo, hobbies y actividades de ocio, etc.

De manera anual, los voluntarios también cumplimentan un cuestionario "social" en el que se recogen datos relativos a:

- Calidad de vida y bienestar subjetivo: movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar, ansiedad/depresión, percepción del estado de salud.
- Estilo de vida: alimentación, hábitos de sueño, relaciones sociales y ocio, ejercicio físico, valores/creencias/expectativas.

4.3.3. Evaluación clínica

Durante la evaluación, los investigadores recogen mediante una entrevista semi-estructurada información anual en relación con:

- 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 5 años.

4.3.4. Exploración general

Todos los voluntarios son sometidos en cada visita a una exploración general y neurológica estandarizada que incluye: pares craneales, balance muscular, coordinación, sistema extrapiramidal, marcha, reflejos osteotendinosos, reflejos de liberación de línea media, etc. Se presta especial atención a los siguientes parámetros:

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

4.3.5. Exploración neuropsicológica

El protocolo de evaluación se ha diseñado con el propósito de valorar de forma integral el funcionamiento neuropsicológico 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, especialmente de la velocidad de procesamiento de la información, atención, memoria



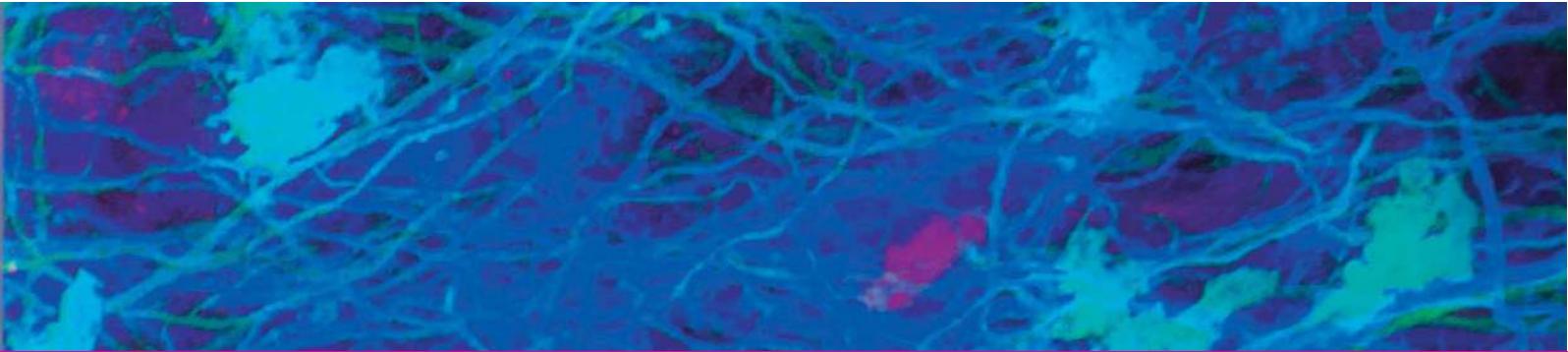
4. PROYECTO VALLECAS

episódica, aprendizaje procedimental, lenguaje, viso-construcción y funciones ejecutivas. Además, la evaluación neuropsicológica se completa con un cuestionario auto-informado 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 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 auto-informada compuesta por 11 ítems para valorar 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

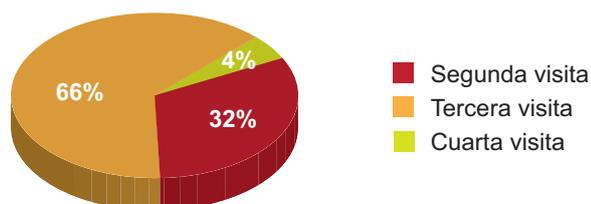
ítems con 4 opciones de respuesta para valorar el grado de dependencia o independencia del sujeto en diferentes tareas cotidianas (manejar finanzas, hacer la compra, realizar tareas domésticas, preparar comidas, prestar atención y discutir noticias, recordar fechas señaladas, manejar su medicación o salir solo a la calle). El diagnóstico de enfermedad de Alzheimer se produce a partir de una puntuación de 6 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 3 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.

Actividades del Proyecto Vallecas durante 2014

Número de evaluaciones de segunda visita	257
Número de evaluaciones de tercera visita	525
Número de evaluaciones de cuarta visita	14



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 4 láminas con 4 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



4. PROYECTO VALLECAS

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 3 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 ma-

necillas 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 6 como punto de corte para el diagnóstico de deterioro cognitivo.

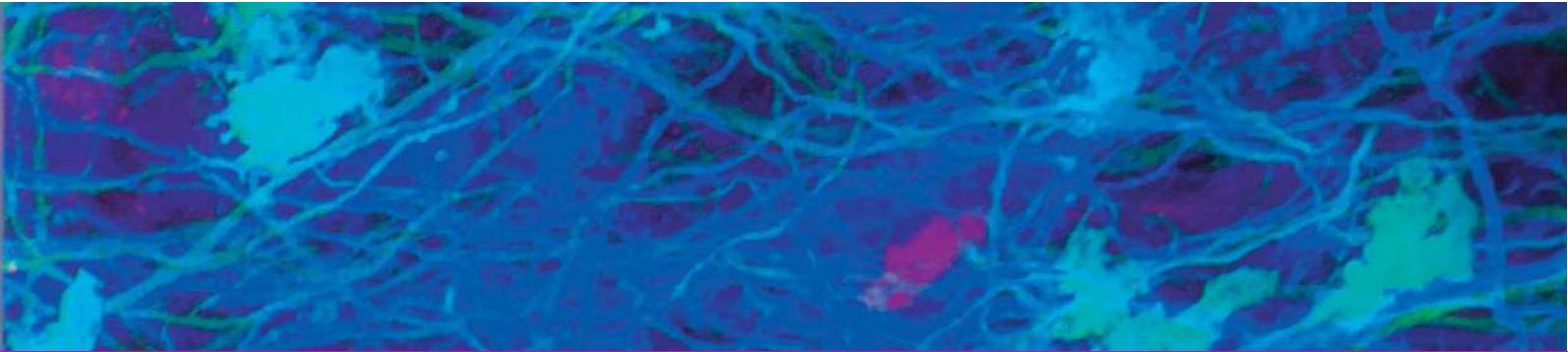
Test de lectura para estimación de inteligencia (TELEI)

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 ve-





locidad 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 5.

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 4 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 pruebas 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.

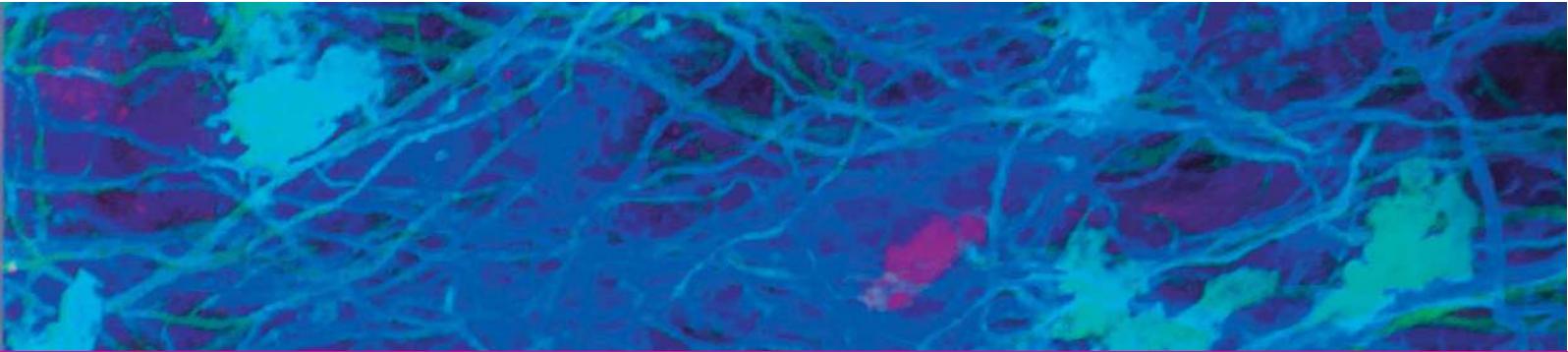
Test de los cinco puntos

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 5 puntos dispuestos en 8 filas y 5 columnas. La tarea del sujeto consiste en producir durante 3 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 5 puntos de la matriz.

4.3.6. Exploración neuropsiquiátrica

Es conocido desde las primeras descripciones de los cuadros demenciales que los síntomas psiquiátricos forman parte intrínseca de su evolución. El con-





cepto "síntomas psicológicos y comportamentales de la demencia" (SPCDs) engloba en la actualidad a aquellas manifestaciones ni cognitivas ni funcionales de los síndromes demenciales.

Diversos trabajos publicados en los últimos años han concluido que estos SPCDs podrían no sólo manifestarse en una fase de demencia, con el deterioro cognitivo bien establecido, sino que podrían o bien ser factores de riesgo para el desarrollo de una demencia o bien "heraldos" de la misma, es decir, manifestaciones que anteceden al deterioro cognitivo.

Así, tanto la clínica depresiva como la apática, en ausencia de depresión, son estudiadas en los últimos años de cara a establecer su relación con el desarrollo de cada tipo de demencia. En el Proyecto Vallecas se realiza una exploración 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 fase demencial 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 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. 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, MMP-3.
- Péptidos A β 40/42

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 tabla que se muestra en la siguiente página.



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.

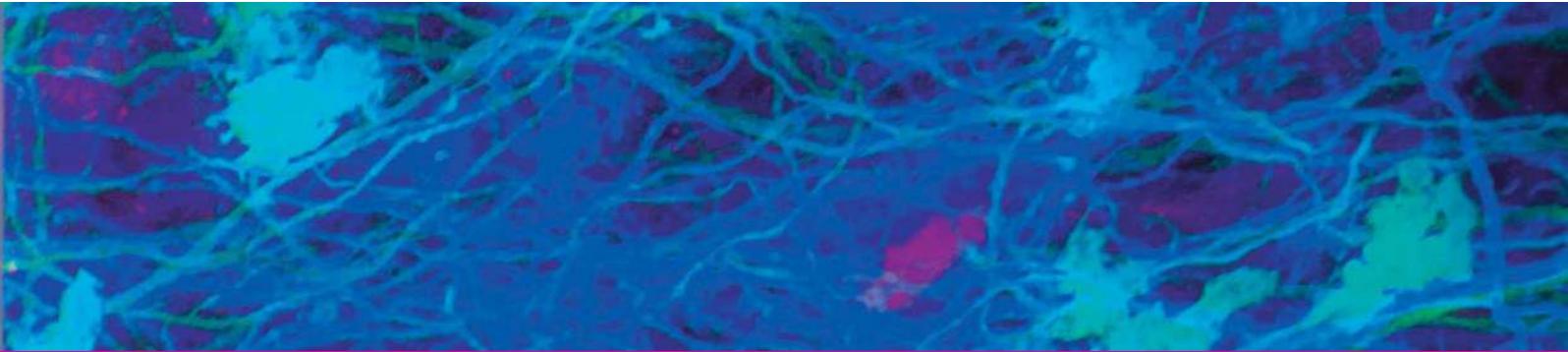
La RM es un instrumento no invasivo que permite el estudio del envejecimiento normal de los individuos en diferentes momentos de su vida. Sin embargo, las técnicas de RM convencional son incapaces de de-

tectar 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

EXTRACCIONES	
Primera visita	1.212
Segunda visita	829
Tercera visita	577
Cuarta visita	15
TOTAL	2.633
Muestras disponibles	
Sangre total	100%
Plasma rico en plaquetas	100%
Plasma pobre en plaquetas	100%
Suero	99%
Buffy coat	100%
Eritrocitos	100%
Leucocitos mononucleares	99%
ADN	100%
APOE	98%





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.

Durante este año se ha procedido además a la validación de los datos recogidos hasta la fecha por las distintas áreas e incluirlos en una única base de datos integrada y anonimizada de nueva creación, con el objetivo de asegurar la fiabilidad y seguridad de los datos y permitir a su vez un análisis más eficaz de los mismos.

Los primeros análisis (aún preliminares) de los datos relativos a las dos primeras visitas han ido encaminados a analizar tres aspectos diferentes, pero complementarios: en primer lugar, hemos 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, hemos estudiado la posible asociación entre las quejas subjetivas de memoria o cognitivas en la primera visita y la aparición de DCL después de un año de seguimiento. Finalmente, hemos iniciado el estudio comparativo de las imágenes de resonancia magnética obtenidas de los voluntarios que han pasado durante el primer año del estudio de un estado cognitivamente sano a presentar síntomas de DCL para intentar identificar parámetros que hayan cambiado en el cerebro y que puedan determinarse mediante las técnicas de neuroimagen. Algunos de los resultados preliminares se han presentado al Comité Científico Asesor de la Fundación CIEN y a miembros de la Fundación Reina Sofía y esperamos

ADQUISICIONES DE NEUROIMAGEN

Visita inicial	4
Segunda visita	230
Tercera visita	433
Cuarta visita	14
Total	681



4. PROYECTO VALLECAS

que a lo largo del año 2015 podamos ser capaces de confirmar y publicar algunos de esos resultados.

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. En 2014, se han simultaneado la segunda, tercera y cuarta visitas de los voluntarios, superándose el ecuador del estudio.

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

Durante este año se ha procedido además a la validación de los datos recogidos hasta la fecha por las distintas áreas e incluirlos en una única base de datos integrada y anonimizada de nueva creación, con el objetivo de asegurar la fiabilidad y seguridad de los datos y permitir a su vez un análisis más eficaz. Los primeros análisis (aún preliminares) de los datos

relativos a las dos primeras visitas han ido encaminados a analizar tres aspectos diferentes, pero complementarios: en primer lugar, hemos 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, hemos estudiado la posible asociación entre las quejas subjetivas de memoria o cognitivas en la primera visita y la aparición de DCL después de un año de seguimiento. Finalmente, hemos iniciado el estudio comparativo de las imágenes de resonancia magnética obtenidas de los voluntarios que han pasado durante el primer año del estudio de un estado cognitivamente sano a presentar síntomas de DCL para intentar identificar parámetros que hayan cambiado en el cerebro y que puedan determinarse mediante las técnicas de neuroimagen. Algunos de los resultados preliminares se han presentado al Comité Científico Asesor de la Fundación CIEN y a miembros de la Fundación Reina Sofía y esperamos que a lo largo del año 2015 podamos ser capaces de confirmar y publicar algunos de esos resultados.

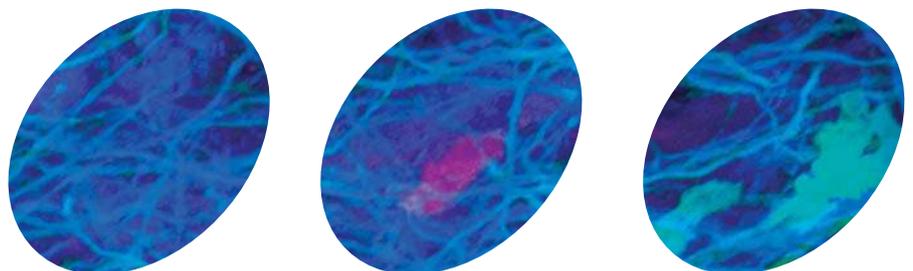
EVALUACIONES CLÍNICAS DEL PROYECTO VALLECAS OCTUBRE 2011-DICIEMBRE 2014

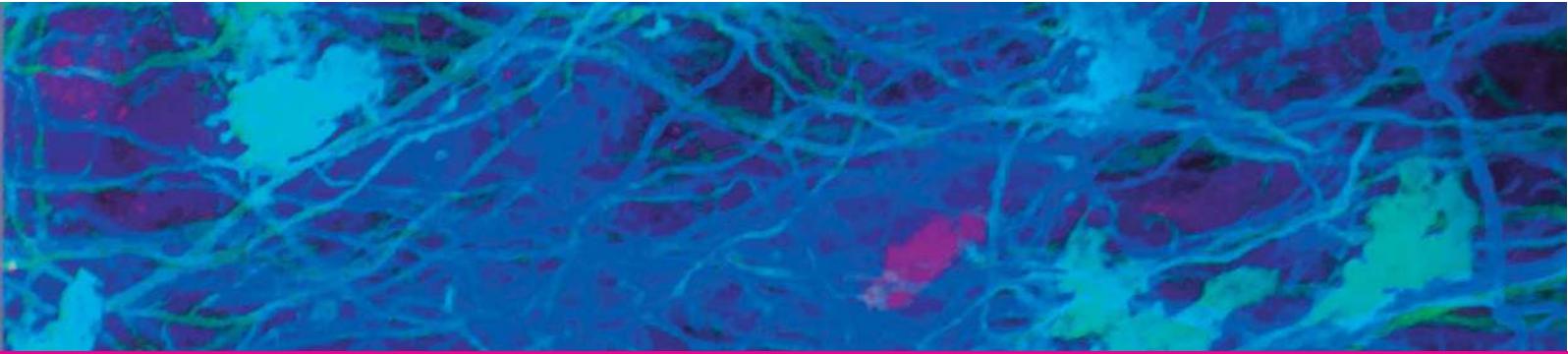
Primera visita	1.175
Excluidos en primera visita	47
Segunda visita	970
Tercera visita	582
Cuarta visita	14
Bajas	233
No cumple criterios de inclusión	30
Fallecimiento	11
Diagnóstico de enfermedad neurológica	24
Voluntarias	168



Actividades de coop*e*ración iñternacional

El año 2014 ha sido especialmente fructífero en la proyección internacional de la Fundación CIEN. A la consolidación de proyectos iniciados en años anteriores como la participación activa, junto al CIBERNED, en el programa europeo JPND y la red CoEN, o el proyecto Registry y el estudio 'Nuevos amigos, viejas emociones', este año se suma el inicio de la colaboración con la portuguesa Fundación Champalimaud, la participación en el primer simposio franco-español AVIESAN-ALINNSA y la celebración de la 9ª Conferencia Internacional sobre Enfermedades Neuronales y Cerebrales en nuestras instalaciones.





5. ACTIVIDADES DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL

5.1. Introducción

Las enfermedades neurodegenerativas son causantes de estados atenuantes, en gran medida sin tratamiento y que están estrechamente vinculados con la edad. Entre estos trastornos, las demencias son responsables de la mayor carga de enfermedad, siendo la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos relacionados la causa de afectación de aproximadamente 7 millones de personas en Europa. Esta cifra está previsto que se duplique cada 20 años, a medida que se produzca el envejecimiento de la población. En la actualidad, la atención y tratamiento de pacientes con algún tipo de demencia en Europa supone un coste del orden de 130.000 millones de euros al año, según estimaciones del Programa Conjunto de la Unión Europea para la Investigación en Enfermedades Neurodegenerativas. Esto pone de manifiesto que las enfermedades neurodegenerativas relacionadas con la edad constituyen uno de los principales retos médicos y sociales a los que se enfrenta nuestra sociedad.

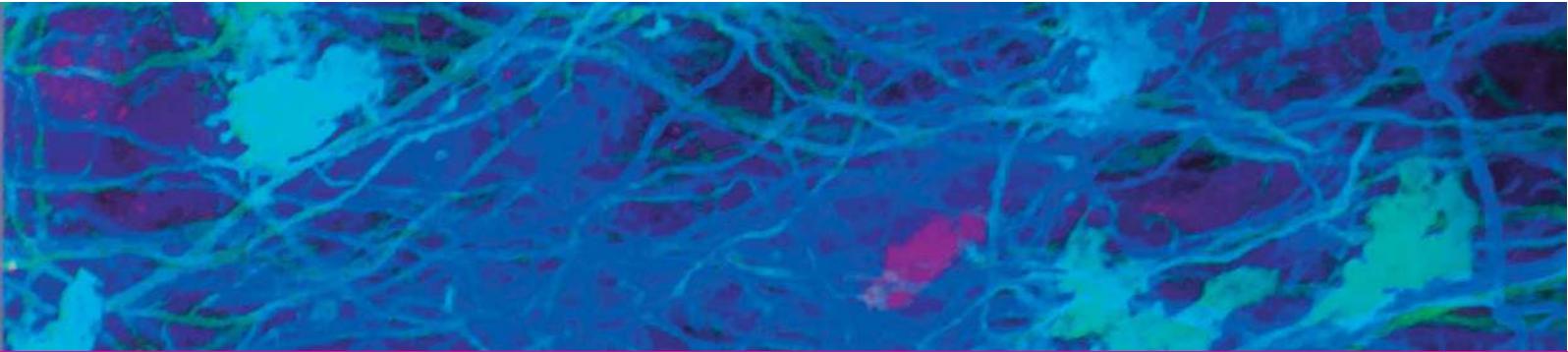
La colaboración científica internacional se va incrementando cada vez más, no sólo debido a la disponibilidad de financiación internacional y el empuje de las modernas tecnologías de la comunicación, sino también porque la ciencia en sí misma se ha convertido en una verdadera actividad colaborativa global. 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), y los países más industrializados que forman el G8. 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 reforzar las

capacidades, infraestructuras y recursos de I+D en el área de las enfermedades neurodegenerativas.

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 2014 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 multidisciplinares, fortalecer y extender las capacidades existentes a todo el espectro de la investigación básica, clínica, en salud pública y traslacional. A tal efecto, se han identificado una serie de temas prioritarios para las futuras investigaciones: Orígenes de las enfermedades neurodegenerativas (ND); Mecanismos y modelos de enfermedad; Definición y Diagnóstico de la enfer-

medad; 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 2012-2014, 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 FCEN:	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, Hopital Lariboisiere AP-HP, Francia



5. ACTIVIDADES DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL

- Olivier Andreoletti, UMR-INRA-EVNT, Francia
- Theodoros Sklaviadis, Aristotle University of Thessaloniki, Grecia
- Stefano Ruggieri & Maurizio Pocchiari & Anna Ladogana, University "Sapienza", Rome, 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

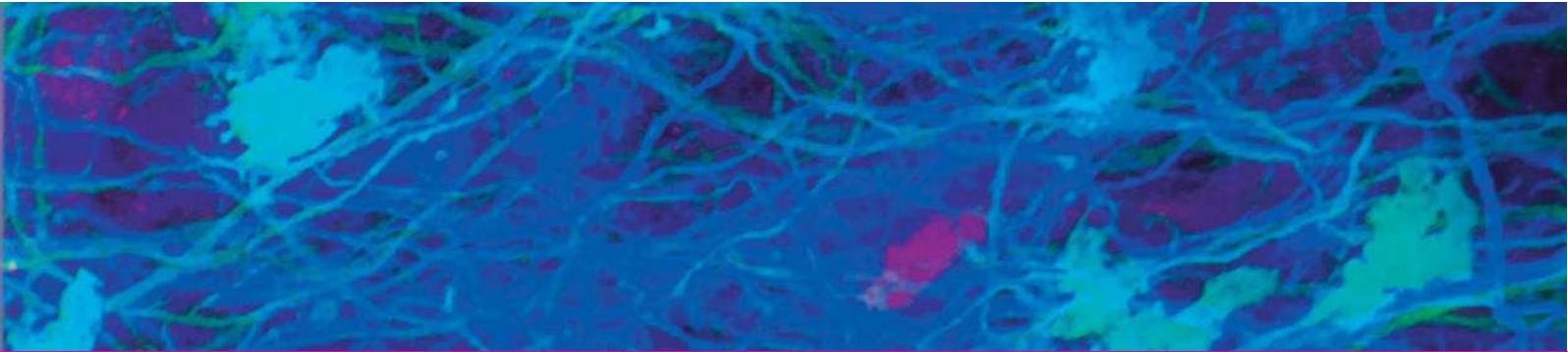
DEMTEST ha establecido una amplia colaboración europea y mundial entre unidades nacionales de vigilancia y centros de investigación de la demencia, facilitando la cooperación entre neurólogos, neuropatólogos y neurocientíficos.

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 trabajan en la normalización de los tests actualmente disponibles y la armonización de su uso entre centros de todo el





mundo. Pretenden definir estándares para el diagnóstico bioquímico en las demencias progresivas más relevantes tal como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) y la enfermedad de Alzheimer rápidamente progresiva. Intentan mejorar métodos innovadores para ensayos de amplificación de proteínas mal plegadas e introducir su uso en la rutina clínica. Como valor añadido, definirán los criterios para el diagnóstico diferencial precoz entre la demencia neurodegenerativa progresiva rápida o aquella potencialmente reversible.

5.3. Red de Centros de Excelencia en Neurodegeneración (CoEN)

La relativa falta de armonización en las normas y mecanismos comunes para la validación de los resultados potencialmente relevantes en los estudios preclínicos, clínicos y estudios basados en la población constituye un obstáculo importante para el avance de la investigación sobre enfermedades neurodegenerativas. Un enfoque para hacer frente a este desafío a gran escala es la 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 proporcionará la oportunidad de acelerar el progreso en nuestra comprensión de los mecanismos básicos de la enfermedad, así como la identificación de nuevos abordajes terapéuticos.

Con este objetivo, los Institutos Canadienses de Investigación en Salud (CIHR), el Centro Alemán para las Enfermedades Neurodegenerativas (DZNE, Alemania) y el Consejo de Investigación Médica (MRC, Reino Unido) lanzaron durante 2010 una iniciativa de financiación para establecer un abordaje conjunto a la investigación en enfermedades neurodegenerativas, denominada "Centros de Excelencia en Neurodegeneración (CoEN)". A estos miembros fundadores se les unieron posteriormente otras instituciones europeas. Más concretamente, en di-

ciembre de 2011 se aprobó la solicitud de ingreso en la iniciativa CoEN de CIBERNED-Fundación CIEN, en reconocimiento de la excelencia científica tanto a nivel básico como clínico de ambas instituciones, que pasaron desde esa fecha a formar parte del Grupo de Supervisión (Oversight Group) de CoEN.

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

Existen conversaciones muy avanzadas para la incorporación a la iniciativa de Australia y Francia durante el año 2015. La superposición de los miembros del grupo de CoEN con el de la JPND asegurará que sus objetivos complementarios se desarrollen en estrecha cooperación con los demás. Esto se ha llevado a cabo a través de un proceso en dos fases: realizando primero talleres de expertos para determinar el alcance de las necesidades, seguido de una convocatoria de propuestas para establecer equipos de colaboración entre los IP adscritos a los Centros de Excelencia nacionales participantes.

En el año 2012, CIBERNED y la Fundación CIEN se incorporan al Comité de Supervisión para participar activamente en el diseño de la futura estrategia científica de CoEN. Ambas instituciones están representadas por el Dr. Miguel Medina, Director Científico Adjunto de CIBERNED y miembro del Comité Científico Asesor de la Fundación CIEN.



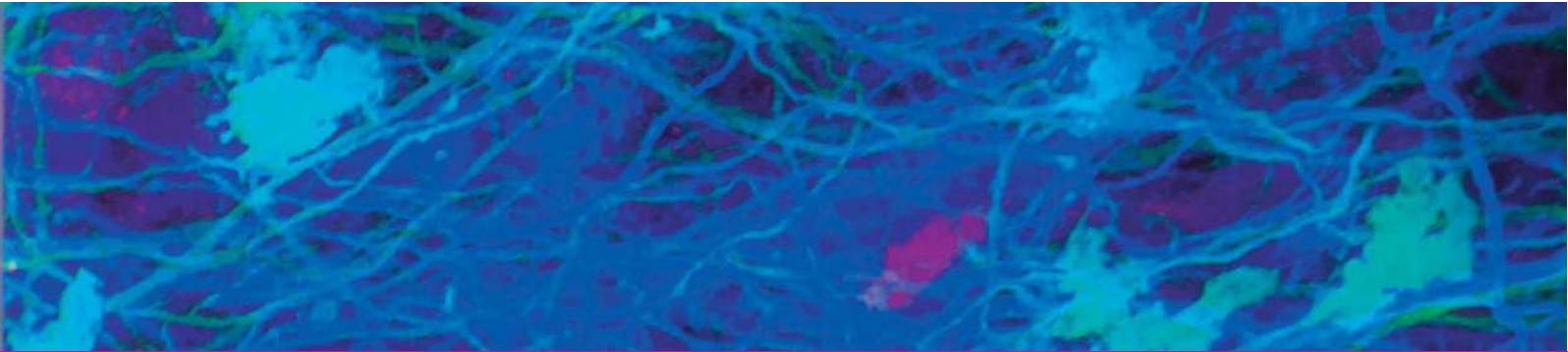
5. ACTIVIDADES DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL

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

de plataformas informáticas comunes para mejorar el análisis e intercambio de datos.

Como ya informamos en la memoria anual correspondiente al año 2013, durante ese año 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. Para ello, en esta convocatoria, los países participantes en CoEN han contribuido con una cantidad total de 5,5 millones de euros (de los cuales España ha aportado 600.000 euros) para establecer un programa





de investigación innovador y progresista para hacer frente a los grandes retos en este campo. La convocatoria tiene por objeto alentar a la comunidad a pensar fuera de los marcos pre-establecidos y estimular nuevos enfoques y soluciones creativas a los retos de la investigación en neurodegeneración.

En esta convocatoria de proyectos pioneros (Pathfinder) se pretende 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. Una segunda convocatoria de proyectos Pathfinder está prevista para la primera mitad de 2015.

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

Durante los días 22 y 23 de septiembre de 2014, se celebró en Barcelona la segunda edición del Congreso Internacional de Investigación e Innovación en Enfermedades Neurodegenerativas (CIIEN), promovido por la Fundación Reina Sofía en colaboración con la Fundación CIEN. 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 la unificación de los dos mayores congresos científicos sobre enfermedades

neurodegenerativas en general, y de la enfermedad de Alzheimer en particular, que se organizaban en España: el X Simposio Internacional Avances en la Enfermedad de Alzheimer, que anualmente promovía la Fundación Reina Sofía y la Fundación CIEN, y el 8º Foro Científico de CIBERNED, que cada año reunía a los más de 500 grupos investigadores que engloba el CIBER de Enfermedades Neurodegenerativas. La unificación de ambos congresos es 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, promoviendo la interacción de los diferentes grupos de investigación.

Esta segunda edición del CIIEN estuvo presidida por Su Majestad la Reina Sofía y el programa científico constó de una sesión inaugural y ocho sesiones científicas que cubrieron varios aspectos de la investigación de frontera en enfermedades neurodegenerativas, tales como: células madre, biomarcadores, cambios preclínicos, envejecimiento, inmunidad, genética, mecanismos de neurodegeneración y neuroprotección. Entre los ponentes que participaron en el Congreso destacan algunos investigadores internacionales que son referencia en su ámbito de la investigación como: Michael Heneka (Universidad de Bonn), Vincenzo Bonifati (Erasmus University Rotterdam), Ammar Al-Chalabi (King's College, Institute of Psychiatry, Londres), Anders Fjell (Universidad de Oslo), o Leslie M. Thompson (Universidad de California en Irvine).

Así, este evento se asienta en su segunda edición como un punto de encuentro para los mayores expertos mundiales en enfermedades neurodegenerativas, permitiendo compartir el conocimiento,



5. ACTIVIDADES DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL

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

5.5.1. Fundación Champalimaud

El 26 de junio de 2014, la Sra. Leonor Beleza, presidenta de la Fundación Champalimaud, institución portuguesa dedicada a la investigación biomédica avanzada, visitó la sede de la Fundación CIEN y el CAFRS. De la mano de S.M. la Reina Doña Sofía, y acompañadas por M^a Ángeles Pérez, directora gerente de la Fundación CIEN, José Ramón Menéndez Aquino, Director General del Mayor de la Comunidad de Madrid -entidad gestora de la parte asistencial del Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía-, y Jesús Ávila de Grado, director científico de la Fundación CIEN, la Sra. Beleza conoció los proyectos de investigación que se desarrollan en la Fundación CIEN y la Unidad de Investigación del Proyecto Alzheimer Fundación Reina Sofía.

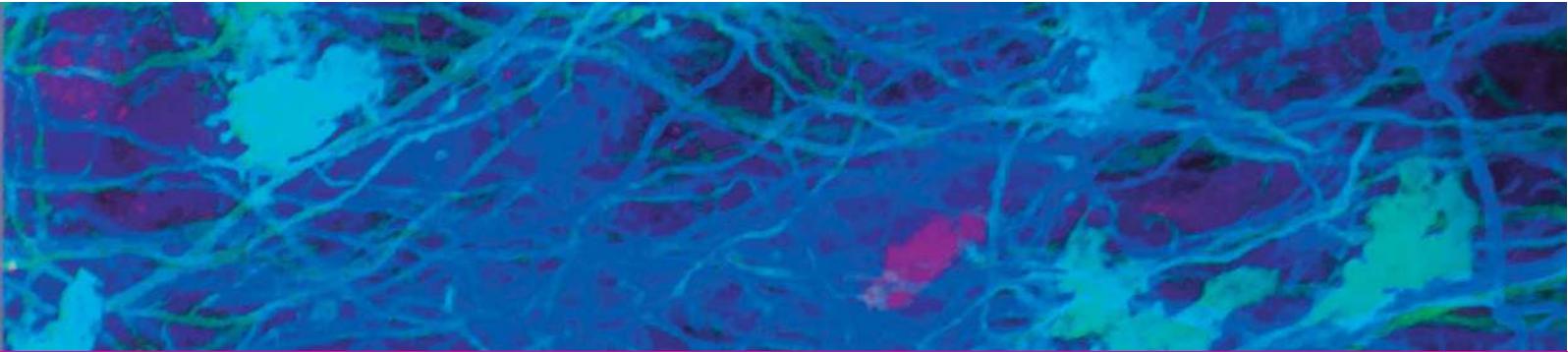
Entre los proyectos que les presentaron los investigadores y responsables de la Fundación CIEN destacan: el Proyecto Vallecas, un estudio longitudinal que está estudiando a más de 1.200 voluntarios para la identificación de biomarcadores tempranos de la EA, y el Proyecto Alzheimer de la Fundación Reina Sofía, en colaboración con el centro asistencial que gestiona la Comunidad de Madrid. Además, S.M. La Reina y la presidenta de la Fundación Champalimaud visitaron el área de Laboratorio de la Fundación CIEN, donde se analizan las muestras biológicas pertenecientes a los diversos proyectos de investigación; las consultas de neurología y neuropsicología, en las que se evalúa a los voluntarios del Proyecto Vallecas; el área de Neuroimagen,

donde se lleva a cabo la adquisición y análisis de imágenes de resonancia magnética cerebral; y el Banco de Tejidos, biobanco de tejido cerebral y otras muestras de interés neurológico.

Doña Sofía y Leonor Beleza realizaron asimismo un recorrido por la zona residencial del CAFRS, dividida en nueve módulos, denominados "unidades de vida". Finalmente, ambas compartieron un café con los trabajadores de la Fundación CIEN y los miembros del Comité Científico Asesor de la Fundación CIEN.

Como conclusión de esta visita, las tres Fundaciones, Reina Sofía, Champalimaud y CIEN, decidieron profundizar en los contactos para la búsqueda de intereses comunes y sinergias en el ámbito de la investigación traslacional en el área de las enfermedades neuodegenerativas. El primer resultado fue la asistencia como invitada de la Sra. Beleza a la segunda edición del CIIEN, celebrado en Barcelona en el mes de septiembre (ver sección 5.4), donde se acordó una visita a la sede de la Fundación Champalimaud en Lisboa a comienzos de 2015.





5.5.2. Reunión bilateral España-Reino Unido

El 18 de marzo se celebró en la Sala Ernest Lluch del Instituto de Salud Carlos III situado en Madrid una conferencia bilateral entre el Reino Unido y España, organizada por la Embajada Británica de Madrid, en colaboración con el Instituto de Salud Carlos III y la Fundación Sanitas, bajo el título "La Demencia: Un reto global". El objetivo de la conferencia fue reunir a científicos, profesionales del sector sanitario, consejeros políticos, empresas y asociaciones de servicios asistenciales, para debatir en torno al reto que plantea la demencia, un tema de relevancia nacional tanto para el Reino Unido como para España.

Durante la reunión tuvo lugar una mesa redonda sobre la importancia de la investigación en las políticas relativas a la demencia, en la que participaron Robin Buckle, Director de Programas de Ciencias del Consejo de Investigación Médica del Reino Unido (MRC); Jesús Ávila De Grado, Director Científico de CIBERNED y de la Fundación CIEN; Agustín Ruiz, Director de investigación y CSO de la Fundación ACE; Steve Parr, Director de Desarrollo de Negocio en Ixico; Pablo Martínez-Lage, responsable de Neurología en la Fundación CITA e investigador adscrito a CIBERNED; Martin Orrell, Profesor en el University College London; y Antonio Páez, responsable del departamento de Clinical Operations de Grifols.

Entre los asistentes estuvieron también Antonio Andreu, Director General del Instituto de Salud Carlos III; Simon Manley, Embajador del Reino Unido en España; Mercedes Vinuesa, Directora General de Sanidad Pública; Lorraine Jackson, Directora de Políticas de Asistencia por la Demencia del Ministerio Británico de Sanidad; y Joaquín Casariego, Director de Desarrollo y relaciones Internacionales de la Facultad de Medicina en la Universidad Francisco de Vitoria.

La conferencia permitió formar un punto de encuentro para contrastar experiencias y establecer un excelente foro de debate para poder aminorar el impacto personal, social y económico, que nos plantea la demencia.

5.5.3. I Simposio AVIESAN-ALINNSA

El 6 de febrero se celebró en el Aula Magna Gustavo Pittaluga de la Escuela Nacional de Sanidad del Instituto de Salud Carlos III, el Primer Simposio entre la Alianza Francesa por las Ciencias de la Vida y de la Salud (AVIESAN) y la Alianza Española por la Investigación y la Innovación en Salud (ALINNSA). El objetivo de la iniciativa fue fomentar la cooperación de los agentes actuales, a través de la coordinación, programación conjunta, internacionalización y potenciación de la colaboración público-privada.

La jornada fue inaugurada por la Secretaria de Estado de Investigación e Innovación del Ministerio de Economía y Competitividad, D^a Carmen Vela, y por el Embajador de Francia, D. Jerome Bonnafont. Además, André Syrota, Presidente de AVIESAN, y Antonio Andreu, Presidente de ALINNSA, presentaron la alianza entre ambas iniciativas.

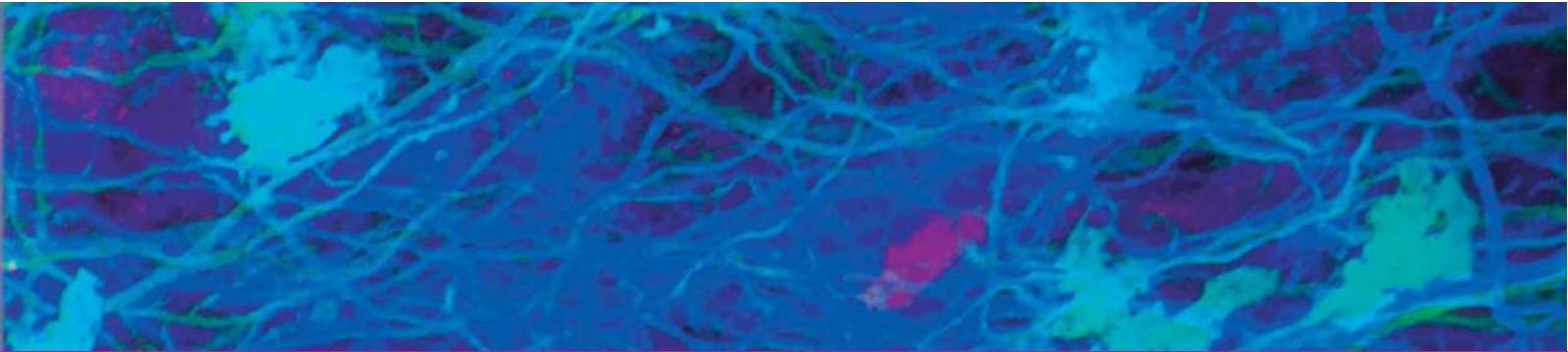
Durante la jornada, se constituyó una reunión de trabajo (ALINNSA-AVIESAN Joint Meeting: Opportunities for future cooperations) donde expertos de ambos países compartieron, en varios subgrupos, conocimientos sobre prioridades temáticas desde un punto de vista multidisciplinar, identificando acciones y oportunidades de colaboración conjunta en el futuro.

En el subgrupo de trabajo de Neurobiología y Desarrollo, y Enfermedades Neurodegenerativas, el Dr. Miguel Medina, Director Científico Adjunto de CIBERNED y miembro del Comité Científico Asesor de la Fundación CIEN, presentó la estructura y objetivos científicos de CIBERNED y de la Fundación CIEN,



5. ACTIVIDADES DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL





así como algunas oportunidades para posibles y futuras colaboraciones científicas. En este subgrupo de trabajo también participó el Dr. Miguel Calero, del ISCIII y de la Fundación CIEN.

5.5.4. 9th International Conference for Neurons and Brain Diseases

El Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía y la Fundación CIEN, fueron anfitriones de la 9ª Conferencia Internacional sobre Enfermedades Neuronales y Cerebrales, organizada por la Association for the Study of Neurons and Diseases (AND), un grupo internacional de neurocientíficos con un interés particular en las causas biológicas de las enfermedades neurodegenerativas, y celebrada entre los días 14 y 16 de julio de 2014.

El crecimiento imparable de la esperanza de vida en el mundo desarrollado lleva consigo un inevitable aumento de la incidencia de enfermedades neurodegenerativas, para las que la edad es el mayor factor de riesgo. Actualmente, está ampliamente aceptado que la búsqueda de maneras de aliviar y, en última instancia, de prevenir estas enfermedades es uno de los principales desafíos a los que se enfrenta la sociedad.

A lo largo de dos días y medio de sesiones científicas, los delegados escucharon un total de 37 ponencias de científicos provenientes de Europa, Norteamérica, China, Japón y Corea, sobre investigación en modelos animales de enfermedades humanas como las de Alzheimer, Parkinson, Huntington, esclerosis múltiple y la epilepsia, así como otras sobre la biología de la memoria y el desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas humanas.

Uno de los focos de la reunión fue la plasticidad sináptica y su papel en los trastornos cerebrales. Desde finales del siglo XIX, cuando Ramón y Cajal, el

gran neuroanatomista español, propuso por primera vez que las células nerviosas establecen conexiones entre sí con uniones especializadas llamadas sinapsis, se ha supuesto que los recuerdos se almacenan en el cerebro a través de cambios en la robustez de las conexiones sinápticas. A esta presumible característica de la sinapsis de cambiar su robustez – ya sea creciente o decrecientemente – se le llama plasticidad sináptica.

No fue hasta la década de 1970 cuando se identificó definitivamente la capacidad de las sinapsis de someterse a cambios en su robustez, en un área del cerebro llamada hipocampo. Esta estructura es una diana temprana para la degeneración celular en la enfermedad de Alzheimer, lo que ayuda a explicar porqué la pérdida de memoria es uno de los primeros síntomas de la enfermedad. De hecho, un factor en la enfermedad de Alzheimer puede ser la sobreactivación de un tipo particular de plasticidad sináptica que conduce primero a una reducción en la robustez sináptica, y en última instancia, a la pérdida de sinapsis.

En algunas circunstancias, después de una lesión o un proceso inflamatorio, la plasticidad sináptica puede conducir al desarrollo de cambios permanentes en los circuitos neuronales que transmiten las señales de dolor a la médula espinal y al cerebro, lo que conduce a la aparición de dolor crónico. En cuanto a las enfermedades neurodegenerativas, la comprensión de la biología de esta enfermedad ofrece la mejor esperanza para el desarrollo de estrategias para tratar la patología.

Los profesores Min Zhuo (Universidad de Toronto) y Bong-Kian Kaang (Universidad Nacional de Seúl), fundadores de la asociación AND, han expresado por escrito su agradecimiento a los anfitriones locales, el profesor José Ramón Naranjo (CIBERNED-CNB-CSIC, Madrid), M^ª Ángeles Pérez, gerente de la Fundación CIEN, y a Aina Frontera, de la Fundación



5. ACTIVIDADES DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL

CIEN, por proporcionar el ambiente idóneo para que la reunión fuese un éxito.

5.5.5 Proyectos de investigación internacionales

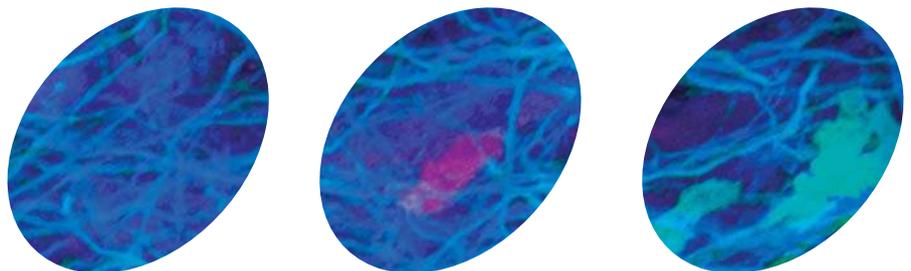
También son dignos de mención un par de proyectos científicos internacionales con una participación activa de la Fundación CIEN y sus investigadores: el proyecto REGISTRY, un estudio observacional multi-

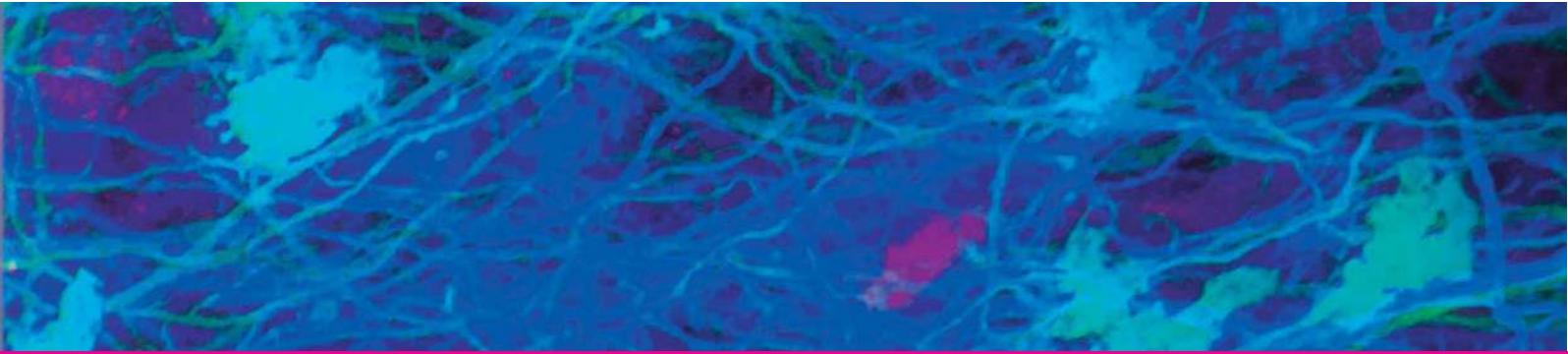
céntrico internacional llevado a cabo por el Grupo Europeo de Enfermedad de Huntington (más detalles en la sección 3.2.1 de esta memoria), y el proyecto "Nuevos amigos, viejas emociones", que tiene como objetivo la realización de una guía para el uso de animales robot en la atención a personas mayores con demencia, destinada para profesionales de la salud y cuidadores (más detalles en la sección 3.2.1 de esta memoria).



Productividad científica

Los investigadores de la Fundación CIEN han producido 47 publicaciones científicas en 2014. De ellas, casi el 92% han sido en revistas incluidas en el Science Citation Index Expanded y más del 78% han sido publicados en revistas clasificadas en primer y segundo cuartil. Además, han completado su labor de divulgación científica con 27 participaciones en congresos.





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 2014, los investigadores de la Fundación CIEN han producido un total de 47 publicaciones, de las que 46 han sido trabajos publicados en revistas científicas de reconocido prestigio nacional e internacional (39 artículos originales, 4 revisiones, 1 editorial, 1 proceeding y 1 carta) 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 las publicaciones de primer y segundo cuartil ha aumentado de 4,53 en 2013 a 4,99 en este año 2014.

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, en 2014 destacamos que los investigadores de la Fundación CIEN han publicado 47 trabajos científicos, de los que 43 (un 91,5%) 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 37 (un 78,2%) han sido publicados en revistas clasificadas en primer y segundo cuartil. Según su tipología documental, el 83% de las publicaciones en revistas científicas (39) corresponden a artículos originales. Además, teniendo en cuenta la categoría científica, el 68% de las publicaciones de primer y segundo cuartil se han centrado en las siguientes áreas temáticas: Neurología clínica, Neurociencias, ciencias multidisciplinares y Anatomía y Morfología. Como actividades de difusión científica en reuniones y foros tanto nacionales como internacionales, durante el año 2014 se han registrado un total de 27 participaciones en congresos científicos, de las cuales 18 corresponden a ponencias y comunicaciones orales y 9 corresponden a comunicaciones escritas en forma de póster. Estas comunicaciones han sido presentadas en congresos científicos nacionales (21) e internacionales (6).

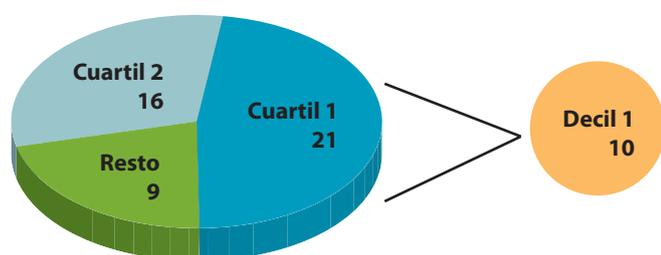
Otras actividades científicas a destacar son las 34 presentaciones en diversos cursos de formación.

Indicador 2014

Número total de publicaciones.....	47
Número total de publicaciones en los índices de citación del ISI en primer y segundo cuartil.....	37
Factor de impacto acumulado de las publicaciones de primer y segundo cuartil.....	187,91
Factor de impacto medio de las publicaciones de primer y segundo cuartil.....	4,99
Número de publicaciones colaborativas de todo tipo (CIBERNED, otros grupos nacionales, grupos internacionales) en primer y segundo cuartil.....	37
Número de publicaciones colaborativas internacionales en primer y segundo cuartil.....	6
Número de publicaciones colaborativas nacionales (no FCIEN) en primer y segundo cuartil.....	10
Número de publicaciones colaborativas con otros CIBERs y redes en primer y segundo cuartil.....	1



Publicaciones según índice de citación del ISI en 2014



6.2. Publicaciones

A continuación se citan las referencias de las 47 publicaciones científicas de los profesionales de la Fundación CIEN según tipología empleada: 46 publicaciones en revistas (39 artículos originales, 4 revisiones, 1 editorial, 1 proceeding y 1 carta) y 1 guía clínica.

6.2.1. Publicaciones en revistas

- Alonso, R., Pisa D, Marina AI, Morato E, Rábano A, Carrasco L. "Fungal infection in patients with Alzheimer's disease." *J Alzheimers: JAD*. 2014; 41 (1) 301-311. Pubmed PMID: 24614898. Epub 2014/03/13.
- Alonso, R., Pisa D, Rábano A, Carrasco L. "Alzheimer's disease and disseminated mycoses." *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2014 Jul, 33 (7): 1125-1132. Pubmed PMID: WOS 000336986700008.
- Barbey AK, Colom R, Paul E, Forbes C, Krueger F, Goldman D, et al. Preservation of general intelligence following traumatic brain injury: contributions of the Met66 brain-derived neurotrophic factor. *PloS one*. 2014;9(2):e88733. Pubmed PMID: 24586380. Pubmed Central PMCID: PMC3935849. Epub 2014/03/04.
- Barbey AK, Colom R, Paul EJ, Chau A, Solomon J, Grafman JH. Lesion mapping of social problem solving. *Brain: a journal of neurology*. 2014 Oct;137(Pt 10):2823-33. Pubmed PMID: 25070511. Pubmed Central PMCID: PMC4163035. Epub 2014/07/30.
- Bruner E, de Lázaro GR, de la Cuétara JM, Martín-Loeches M, Colom R, Jacobs HIL. Midsagittal brain variation and MRI shape analysis of the precuneus in adult individuals. *J Anat*. 2014 Apr;224(4):367-76. Pubmed PMID: WOS:000332431000001.
- De Pedro-Cuesta, J., Mahillo-Fernández I, Calero M, Rábano A, Cruz M, Siden A, et al. "Towards an age-dependent transmission model of acquired and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease." *PLoS One*. 2014; 9 (10): e109412. Pubmed PMID: 25279832. Epub 2014/10/04.
- Fernández-Calvo B, Contador I, Ramos F, Olazarán J, Mograbi DC, Morris RG. Effect of unawareness on rehabilitation outcome in a randomised controlled trial of multicomponent intervention for patients with mild Alzheimer's disease. *Neuropsychol Rehabil*. 2015 Jun;25(3):448-77. doi: 10.1080/09602011.2014.948461. Epub 2014 Aug 14.
- Fernández-Blázquez, M. A., Ávila-Villanueva M, López-Pina JA, Zea Sevilla MA, Frades-Payo B. Psychometric properties of a new short version of the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) for the assessment of anxiety in the elderly. *Neurología. (Barcelona, Spain)*. 2014 Jan 28. Pubmed PMID: 24484757. Epub 2014/02/04. Propiedades psicométricas de una nueva versión abreviada del State-Trait Anxiety Inventory (STAI) para valorar el nivel de ansiedad en personas mayores.
- Garatachea, N., Emanuele E, Calero M, Fuku N, Arai Y, Abe Y, et al. ApoE gene and exceptional longevity: Insights from three independent cohorts. *Exp Gerontol*. 2014 May; 53: 16-23. Pubmed PMID: 24534555. Epub 2014/02/19.
- García, M. C, Cinquina V, Palomo-Garo C, Rábano A, Fernández-Ruiz J. Identification of

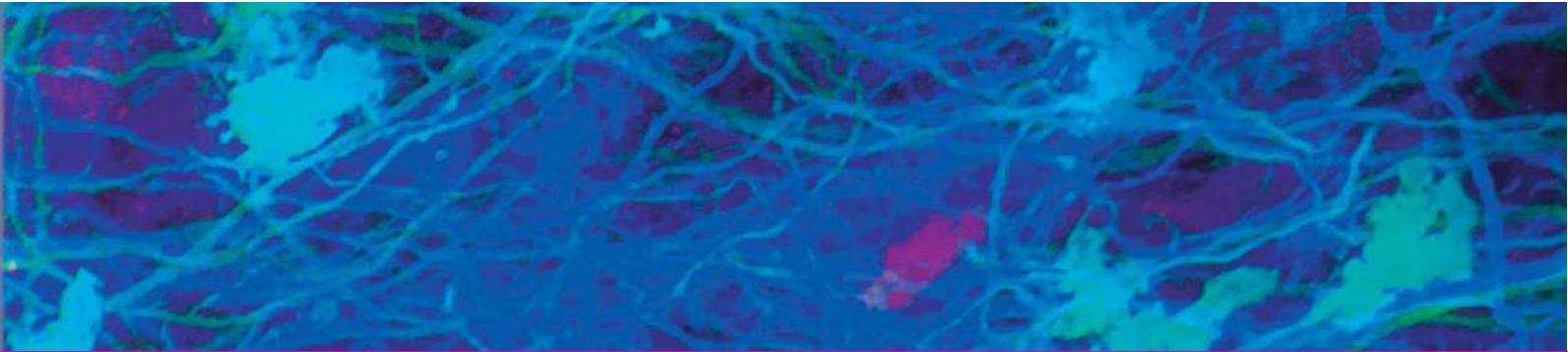


6. PRODUCTIVIDAD CIENTÍFICA

CB(2) receptors in human nigral neurons that degenerate in Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2015 Feb 5; 587: 1-4. Pubmed PMID: 25481767. Epub 2014/12/08.

- García-Ruiz PJ, Chaudhuri KR, Martínez-Martín P. Non-motor symptoms of Parkinson's disease A review...from the past. *Journal of the neurological sciences*. 2014 Mar 15;338(1-2):30-3. PubMed PMID: 24433931. Epub 2014/01/18.
- Gómez-Ramos, A., Sánchez-Sánchez R, Muhaisen A, Rábano A, Soriano E, Ávila J. Similarities and differences between exome sequences found in a variety of tissues from the same individual. *PLoS One*. 2014; 9(7): e101412. Pubmed PMID: 24984015. Pubmed Central PMCID: PMC4077829. Epub 2014/07/02.
- Haier RJ, Karama S, Colom R, Jung R, Johnson W. A comment on Fractionating Intelligence and the peer review process. *Intelligence*. 2014 Sep-Oct;46:323-32. PubMed PMID: WOS:000342869000035.
- Haier RJ, Karama S, Colom R, Jung R, Johnson W. Yes, but flaws remain. *Intelligence*. 2014 Sep-Oct;46:341-4. PubMed PMID: WOS:000342869000037.
- Klingelhofer L, Cova I, Sauerbier A, Rizos A, Gallagher L, Martínez-Martín P, et al. Self completed non motor symptoms questionnaire (NMSQuest) score used to set up Parkinson's disease burden in the outpatient clinic. *J Neurol*. 2014 May;261:S89-S. PubMed PMID: WOS:000347674000237.
- Leentjens AFG, Dujardin K, Pontone GM, Starkstein SE, Weintraub D, Martínez-Martín P. The Parkinson Anxiety Scale (PAS): Development and Validation of a New Anxiety Scale. *Mov Disord*. 2014 Jul;29(8):1035-43. PubMed PMID: WOS:000340089300013.
- León-Salas, B., Ayala A, Blaya-Novakova V, Ávila Villanueva M, Rodríguez-Blázquez C, Rojo-Pérez F, et al. Quality of life across three groups of older adults differing in cognitive status and place of residence. *Geriatr Gerontol Int*. 2014 Aug 11. PubMed PMID: 25109790. Epub 2014/08/12.





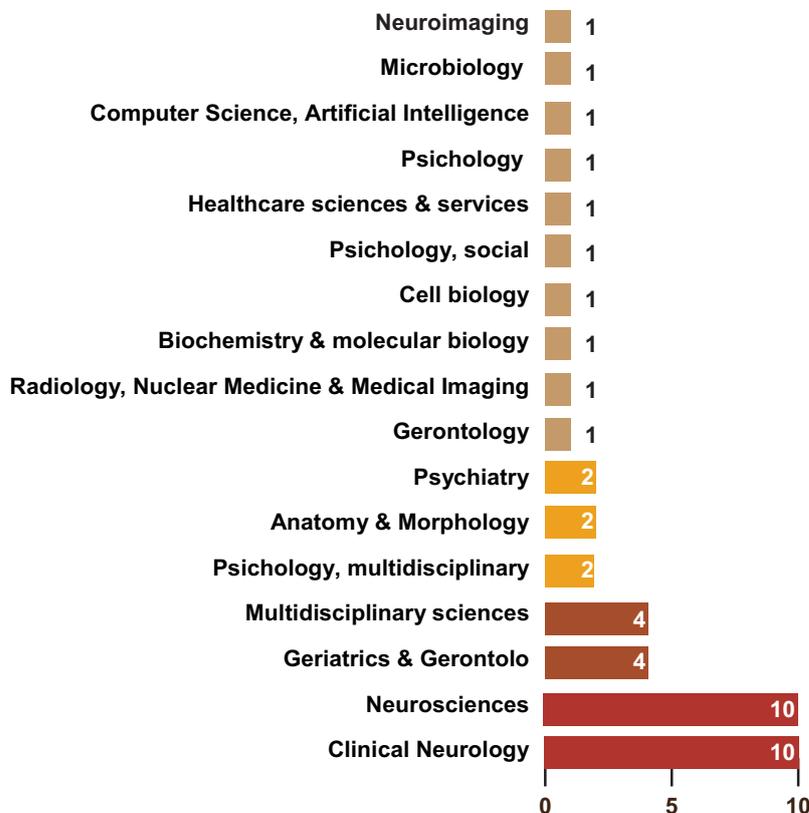
- Llorens-Martín, M., Blázquez Llorca L, Benavides-Piccione R, Rábano A, Hernández F, Ávila J, et al. Selective alterations of neurons and circuits related to early memory loss in Alzheimer's disease. *Front Neuroanat.* 2014; 8: 38. PubMed PMID: 24904307. Epub 2014/06/07.
- Llorens-Martín, M., Jurado-Arjona J, Fuster-Matanzo A, Hernández F, Rábano A, Ávila J. Peripherally triggered and GSK-3beta-driven brain inflammation differentially skew adult hippocampal neurogenesis, behavioral pattern separation and microglial activation in response to ibuprofen. *Transl Psychiatry* . 2014; 4: e463. PubMed PMID: 25313506.
- López-Álvarez J, Zea-Sevilla MA, Agüera Ortiz L, Fernández Blázquez MA, Valentí Soler M, Martínez-Martín P. Effect of anticholinergic drugs on cognitive impairment in the elderly. *Revista de psiquiatría y salud mental.* 2015 January - March;8(1):35-43. PubMed PMID: 25087132. Epub 2014/08/05. Efecto de los fármacos anticolinérgicos en el rendimiento cognitivo de las personas mayores.
- López-Álvarez J, Agüera Ortiz L. Apatía en la demencia. De la neurobiología a la clínica. *Informaciones Psiquiátricas.* 2014 (216):15-34. ISBN: 0210-7279.
- Martínez-Martín P, Rodríguez-Blázquez C, Forjaz MJ, Álvarez-Sánchez M, Arakaki T, Bergareche-Yarza A, et al. Relationship between the MDS-UPDRS domains and the health-related quality of life of Parkinson's disease patients. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies.* 2014 Mar;21(3):519-24. PubMed PMID: 24447695. Epub 2014/01/23.
- Mato-Abad V, Quirós A, García-Álvarez R, Loureiro JP, Álvarez-Linera J, Frank A, et al. The partial volume effect in the quantification of 1H magnetic resonance spectroscopy in Alzheimer's disease and aging. *Journal of Alzheimer's disease: JAD.* 2014;42(3):801-11. PubMed PMID: 24927708. Epub 2014/06/15.
- Montejo P, Montenegro M, Fernández-Blázquez MA, Turrero-Nogués A, Yubero R, Huertas E, Maestú F. Association of perceived health and depression for older adults' subjective memory complaints: contrasting a specific questionnaire with general complaints questions. *European Journal of Ageing.* 2014 March;11 (1) Pages:77-87. DOI: 10.1007/s10433-013-0286-4. ISBN: 1613-9372. Ed. SpringerLink.
- Muniz R, Serra CM, Reisberg B, Rojo JM, Del Ser T, Peña-Casanova J, Olazarán J. Cognitive-Motor Intervention in Alzheimer's Disease: Long-Term Results from the Maria Wolff Trial. *J Alzheimers Dis: JAD* 2014 Dec 29. PubMed PMID: 25547632. Epub 2014/12/31.
- Olazarán J, López-Álvarez J, Agüera-Ortiz L, Valentí M, Zea-Sevilla MA, González B, León-Salas, B, Dobato JL, Rábano A. Brain Donation by Proxy: Are There Predictors in Neurodegenerative Dementia? *J Prev Alz Dis.* 2014;1(3):151-159. DOI: <http://dx.doi.org/10.14283/jpad.2014.28>.
- Olazarán J, González B, Osa-Ruiz E, Felipe-Ruiz S, Boyanol, Fontani V, et al. Motor effects of radio electric asymmetric conveyor in Alzheimer's disease: results from a cross-over trial. *J Alzheimers Dis: JAD.* 2014. 42(1): 325-332. PubMed PMID: 24898637. Epub 2014/06/06.
- Olazarán J, Ramos A, Boyano I, Alfayate E, Valentí M Rábano A et al. Pattern of and risk factors for brain microbleeds in neurodegenerative dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2014. 29(3): 263-269. PubMed PMID: 24408753. Epub: 2014/01/11.
- Olazarán J, Bermejo-Pareja F. There is no scientific basis for retiring the MMSE. *Neurología.* 2014 May 15. pii: S0213-4853(14)00087-5. doi: 10.1016/j.nrl.2014.03.011. [Epub ahead of print].
- Osorio RS, Ayappa I, Mantua J, Gumb T, Varga A, Mooney AM, et al. Interaction between sleep-disordered breathing and apolipoprotein E genotype on cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease in cognitively normal elderly individuals. *Neurobiology of aging.* 2014 Jun;35(6):1318-

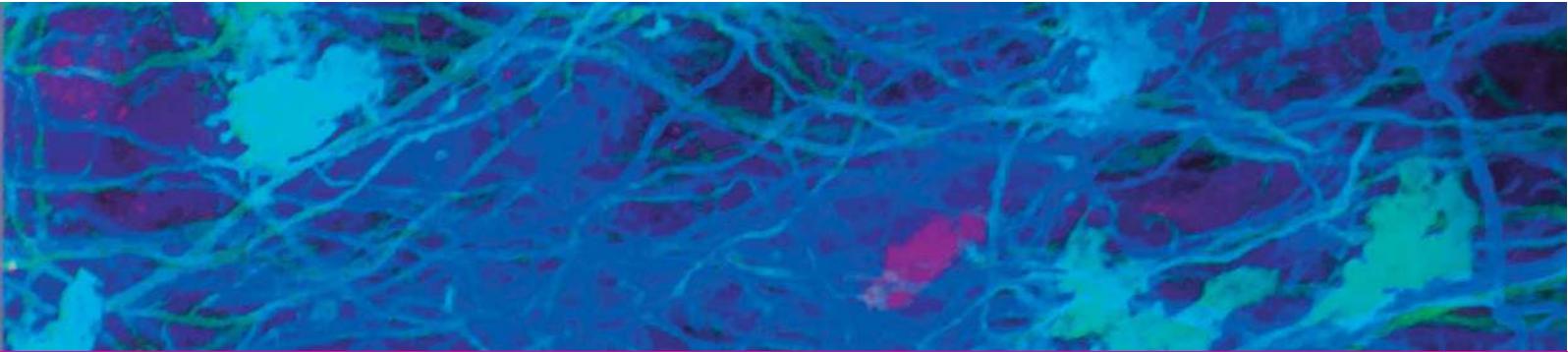


6. PRODUCTIVIDAD CIENTÍFICA

24. PubMed PMID: 24439479. Pubmed Central PMCID: PMC4022140. Epub 2014/01/21.
- Parcerisas A, Rubio SE, Muhaisen A, Gómez-Ramos A, Pujadas L, Puiggros M, Rossi D, Ureña J, Burgaya F, Pascual M, Torrents D, Rábano A, Avila J, Soriano E. Somatic signature of brain-specific single nucleotide variations in sporadic Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 42(4): 1357-1382. PubMed PMID: 25024348. doi: 10.3233/JAD-140891.
 - Pérez G, Conci A, Moreno AB, Hernández-Tamames JA. Rician noise attenuation in the wavelet packet transformed domain for brain MRI. *Integr Comput-Aided Eng*. 2014;21(2):163-75. PubMed PMID: WOS:000330852600005.
 - Pisa D, Alonso R, Juarranz A, Rábano A, Carrasco L. Direct visualization of fungal infection in brains from patients with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2015;43(2):613-24. doi: 10.3233/JAD-141386. PMID: 25125470.
 - Pujadas L, Rossi D, Andrés R, Teixeira CM, Serra-Vidal B, Parcerisas A, Maldonado R, Giralt E, Carulla N, Soriano E. Reelin delays amyloid-beta fibril formation and rescues cognitive deficits in a model of Alzheimer's disease. *Nature communications*. 2014;5:3443. PubMed PMID: 24599114. doi: 10.1038/ncomms4443. Epub 2014/03/07.

Distribución de publicaciones por categoría científica en 2014





- Rábano A, Rodal I, Cuadros R, Calero M, Hernández F, Ávila J. Argyrophilic grain pathology as a natural model of tau propagation. *J Alzheimers Dis.* 2014; 40 Suppl 1: S123-133. doi: 10.3233/JAD-132288. PubMed PMID: 24577470.
 - Reddy P, Martínez-Martín P, Brown RG, Chaudhuri KR, Lin JP, Selway R, et al. Perceptions of symptoms and expectations of advanced therapy for Parkinson's disease: preliminary report of a Patient-Reported Outcome tool for Advanced Parkinson's disease (PRO-APD). *Health Qual Life Outcomes.* 2014 Jan;12. PubMed PMID: WOS:000334952300001.
 - Román FJ, Abad FJ, Escorial S, Burgaleta M, Martínez K, Álvarez-Linera J, Quiroga MA, Karama S, Haier RJ, Colom R. Reversed Hierarchy in the Brain for General and Specific Cognitive Abilities: A Morphometric Analysis. 2014. *Human Brain Mapping* 35(8): 3805-3818. doi: 10.1002/hbm.22438. Epub 2014 Feb 22. PMID: 24677433.
 - Sánchez-Ferro A, Rábano A, Catalán MJ, Rodríguez-Valcárcel FC, Díez SF, Herreros-Rodríguez J, García-Cobos E, Álvarez-Santullano MM, López-Manzanares L, Mosqueira AJ, Desojo LV, López-Lozano JJ, López-Valdés E, Sánchez-Sánchez R, Molina-Arjona JA. In vivo gastric detection of α -synuclein inclusions in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015 Apr;30 (4):517-24. doi: 10.1002/mds.25988. Epub 2014 Aug 11. PubMed PMID: 25113060.
 - Saggino A, Pezzuti L, Tommasi M, Cianci L, Colom R, Orsini A. Null sex differences in general intelligence among elderly. *Pers Individ Differ.* 2014 Jun;63:53-7. PubMed PMID: WOS:000334138200010.
 - Serrat R, Mirra S, Figueiro-Silva J, Navas-Pérez E, Quevedo M, López-Domenech G, Podlesniy P, Ulloa F, García-Fernández J, Trullás R, Soriano E. The Armc10/SVH gene: genome context, regulation of mitochondrial dynamics and protection against A beta-induced mitochondrial fragmentation. *Cell Death Dis.* 2014 Apr; 5. PubMed PMID: 24722288.
 - Serra-Vidal B, Pujadas L, Rossi D, Soriano E, Madurga S, Carulla N. Hydrogen/Deuterium Exchange-Protected Oligomers Populated during A beta Fibril Formation Correlate with Neuronal Cell Death. *ACS Chem Biol.* 2014 Nov;9(11):2678-85. PubMed PMID: WOS:000345551300027.
 - Solana AB, Hernández-Tamames JA, Manzanedo E, García-Álvarez R, Zelaya FO, del Pozo F. Gradient induced artifacts in simultaneous EEG-fMRI: Effect of synchronization on spiral and EPI k-space trajectories. *Magn Reson Imaging.* 2014 Jul;32(6):684-92. PubMed PMID: WOS:000336638700013.
 - Strange BA, Witter MP, Lein ES, Moser EI. Functional organization of the hippocampal longitudinal axis. 2014. *Nat Rev Neurosci* 15(10): 655-669. doi: 10.1038/nrn3785. PubMed PMID: 25234264.
 - Teixeira CM, Masachs N, Muhaisen A, Bosch C, Pérez-Martínez J, Howell B, Soriano E. Transient Downregulation of Dab1 Protein Levels during Development Leads to Behavioral and Structural Deficits: Relevance for Psychiatric Disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2014 Feb;39(3):556-68. PubMed PMID: 24030361.
 - Van der Heeden JF, Marinus J, Martínez-Martín P, van Hilten JJ. Importance of nondopaminergic features in evaluating disease severity of Parkinson disease. *Neurology.* 2014 Feb 4;82(5):412-8. PubMed PMID: 24391163. Epub 2014/01/07.
 - Zea-Sevilla M A, Martínez-Martín P. Rating scales and questionnaires for assessment of sleep disorders in Parkinson's disease: what they inform about? *J Neural Transm.* 2014. 121 Suppl 1: S33-40. doi: 10.1007/s00702-014-1217-z. Epub 2014 Apr 23. PMID: 2475621.
- ### 6.2.2. Guías clínicas
- Marijke Loerts, Valentí-Soler, M. Knuffelen met nieuwe vrienden. Editorial: Windesheim. ISBN 978-90-77901-64-9



6. PRODUCTIVIDAD CIENTÍFICA

6.3. Proyectos financiados

Durante el año 2014 los profesionales de la Fundación CIEN han participado en 8 proyectos de investigación, obtenidos en diversas convocatorias competitivas nacionales e internacionales y están financiados por diferentes instituciones.

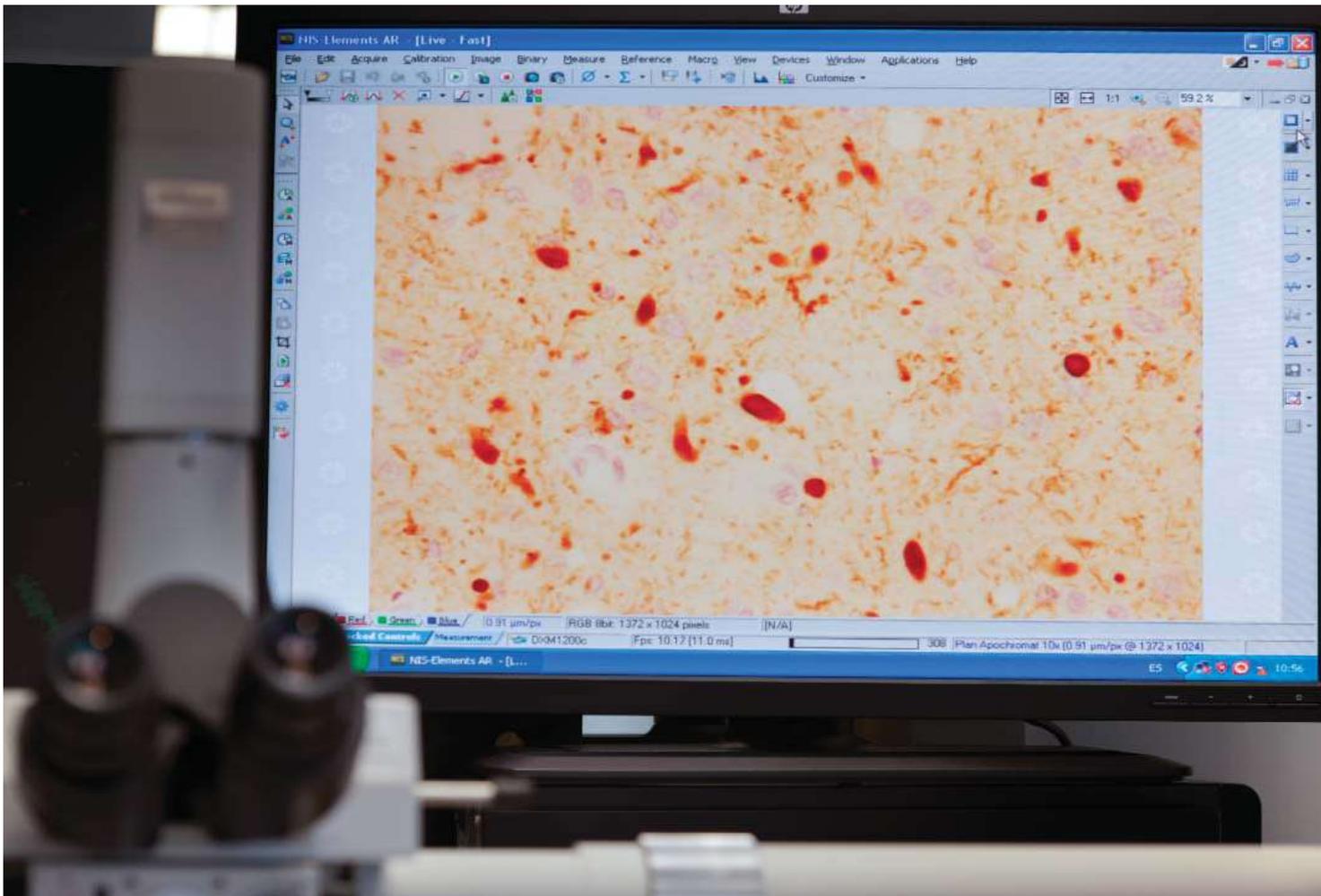
A continuación se detallan los proyectos de investigación financiados:

- **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 2014: 329.039,60 €

- **Código: 500009**

Investigador principal: Dr. Marcel Heerink



Título: Nieuwe vrienden, oude emoties
Entidad financiadora: SIA-Raak Project 2011-3-30
int New Friends, Old emotions
Duración: 2012-2014
Presupuesto total Fundación CIEN: 18.180 €
Presupuesto 2014: 18.180 €

• **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 2014: 7.865 €

• **Código: PT13/0010/0045**

Investigador principal: Alberto Rábano
Título: Plataforma de Biobancos
Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III
Duración: 2013-2014
Presupuesto total: 46.500 €

• **Código: Proyecto IPT-2012-0769-010000**

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 2014: 41.062,50 €

• **Código: METC 11-4-057**

Investigador Principal: Dr. Pablo Martínez Martín
Título: Assessing and diagnosing anxiety in
patients with Parkinson's Disease
Entidad financiadora: Michael J. Fox Foundation
Duración: 2011-2014
Presupuesto total FCIEN: 72.905,96 €

• **Código: Proyecto ARDOUIN**

Investigador Principal: Dr. Pablo Martínez Martín
y Pr. Franck Durif (Internacional)
Título: Evaluación comportamental en la
Enfermedad de Parkinson

Validación de una escala.
Entidad financiadora: Université Clermont
Ferrand (France)
Duración: 2010-2014
Presupuesto: 9.555 €

• **Código: Universidad Ulm**

Investigador Principal: Dr. Pablo Martínez Martín
y Dra. María Ascensión Zea Sevilla
Título: The multi-site prospective neural history
cohort study entitled "Registry"
Entidad financiadora:
Duración: 2013-2015
Presupuesto: 6.930 €

6.4. Patentes

Durante 2014 se mantienen 4 patentes en curso, ac-
tivas en fases nacionales e internacionales, las cua-
les tienen en este momento un acuerdo de
co-titularidad con participación 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
Fecha presentación: 20/08/2012
Tipo: Nacional/Europea
Acuerdo de licencia con Biocross



6. PRODUCTIVIDAD CIENTÍFICA

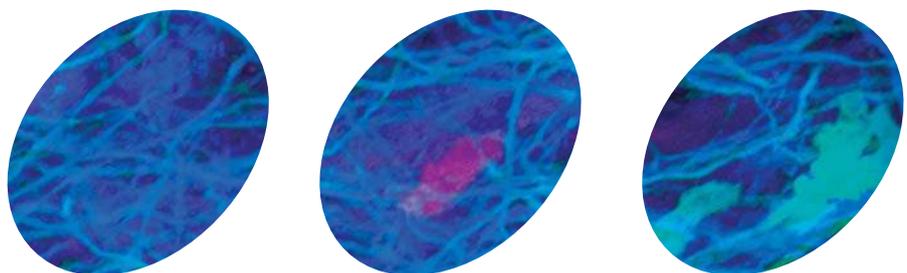
- Inventores:
José Ramón Naranjo Orovio, Britt Mellström,
Diego Villar Lozano, Mara Dierssen Sotos,
Alberto Rábano Gutiérrez del Arroyo.
Título: Compuestos para el tratamiento de
enfermedades neurodegenerativas
Nº Registro: PCT/ES2012070020
Fecha presentación: 13/01/2011
Tipo: Europea

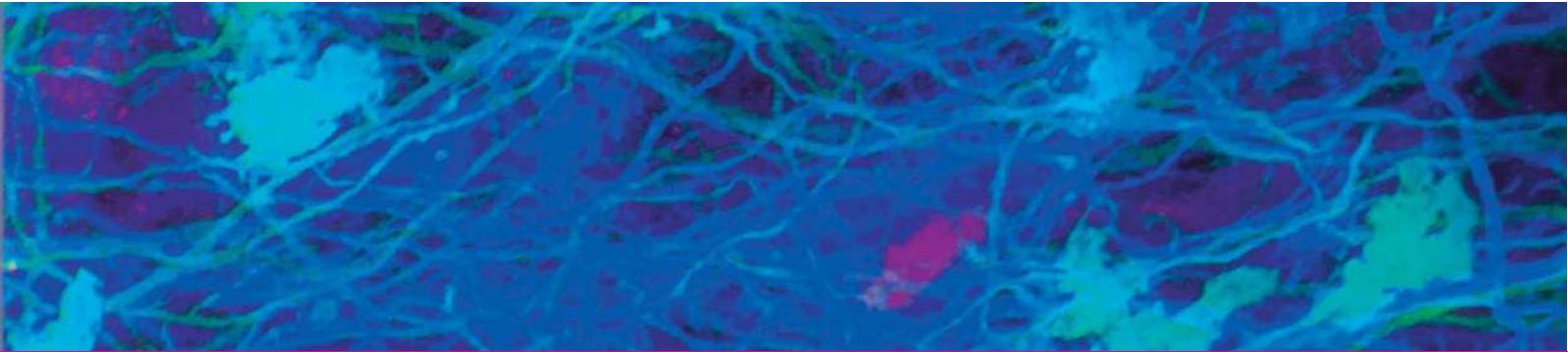
- Inventores:
José Ramón Naranjo Orovio, Britt Mellström,
Alberto Rábano Gutiérrez del Arroyo.
Título: Methods for the prognosis and diagnosis
of neurodegenerative diseases
Nº Registro: EP13382108.2 PCT/EP2014/055928
Fecha presentación: 25/03/2013
Tipo: Nacional/Europea



Divulgación social

En 2014 se ha celebrado la segunda edición del Congreso Internacional de Investigación e Innovación en Enfermedades Neurodegenerativas (CIINEN), que inauguró S.M. la Reina Doña Sofía y cuyo objetivo es poner en común avances e información de interés sobre las enfermedades neurodegenerativas entre la comunidad científica. Así mismo, y para continuar con la importante labor divulgativa de la Fundación CIEN, también se celebraron los ya tradicionales 'árbol de la memoria' y 'Día del voluntario del Proyecto Vallecas'.





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

Con motivo del Día mundial del Alzheimer el 21 de septiembre, se celebró, los días 22 y 23 en Barcelona, la segunda edición del Congreso Internacional de Investigación e Innovación en Enfermedades Neurodegenerativas (CIIEN).

El evento, promovido por la Fundación Reina Sofía en colaboración con la Fundación CIEN, tiene como principal objetivo la celebración de un foro científico donde poner en común avances e información de interés sobre las enfermedades neurodegenerativas entre la comunidad científica.

El CIIEN, creado en 2013, nació para unificar los dos mayores congresos científicos sobre estas enfermedades en general, y del Alzheimer en particular, que se organizaban en España: el Simposio Internacional Avances en la Enfermedad de Alzheimer, promovido anualmente por la Fundación Reina Sofía y la Fundación CIEN, y el Foro Científico del CIBERNED, que cada año reunía a los más de 54 grupos de investigación que engloba el CIBER de Enfermedades Neurodegenerativas.

La unificación de ambos congresos es el 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.

Con esta nueva estructura se pretende conseguir una mayor efectividad y eficiencia en la investigación, promoviendo la interacción de los diferentes grupos de investigación.

Inaugurado por S.M. la Reina Doña Sofía, la Secretaria de Estado de Servicios Sociales e Igualdad, Susana Camarero, y el director del Instituto Carlos III, Antonio Andreu, el congreso se dividió en ocho se-

siones de trabajo y dos conferencias plenarios en las que se abordaron principalmente tres bloques: la identificación de marcadores biológicos de estas enfermedades, las terapias celulares y los mecanismos neuroprotectores.

Foro Social CIEN 2014

Como parte de las actividades relacionadas con el día internacional del Alzheimer, y de forma complementaria al Congreso, se celebró, al término del mismo, un Foro Social que, en formato de debate periodístico, pretendía reflejar la realidad "completa" de la enfermedad desde distintos puntos de vista.

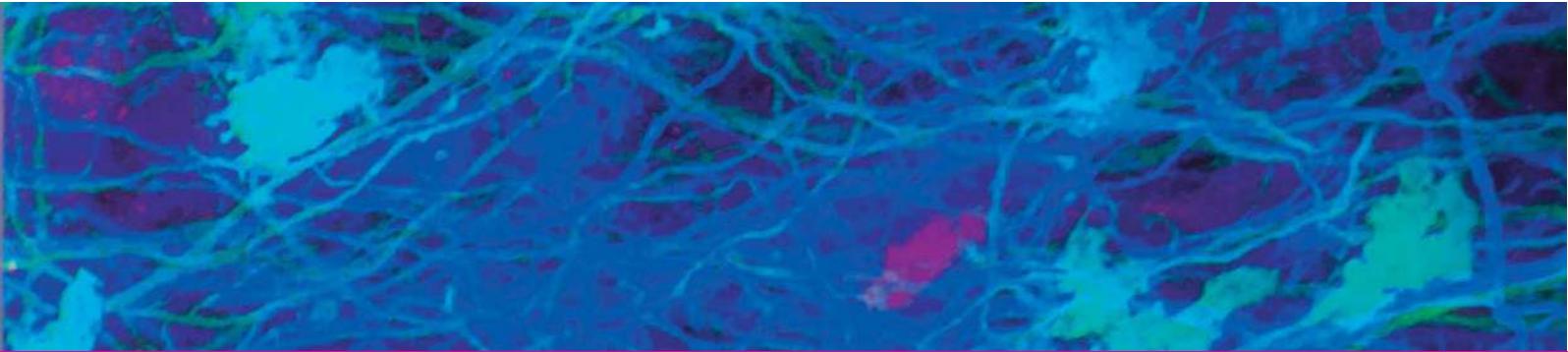
Con esta iniciativa se intenta fomentar espacios comunes de reflexión y avanzar hacia un conocimiento más integral de la enfermedad y de la realidad que conlleva.

El foro, moderado por Emilio de Benito, periodista especializado en sanidad y ciencia del diario El País, fue retransmitido por streaming y contó con un grupo heterogéneo de participantes compuesto por: Alberto Lleó, investigador, Manel Martí, enfermo de Alzheimer, M^a Carmen Pardina Sierra, familiar de enfermo de Alzheimer, Carmen Ponce, cuidadora no familiar, Mercè Agustí Pareda, médico de atención primaria, e Inmaculada Fernández Verde, representante de asociación de familiares.

Tras el debate, con el objetivo de otorgar visibilidad a las enfermedades de Huntington y Parkinson, se impartieron dos charlas sobre ambas patologías:

- "Lecciones aprendidas en el Huntington", por Saúl Martínez Horta, Coordinador del Grupo Europeo para la enfermedad de Huntington,
- Ponencia sobre Parkinson, de Eduardo Tolosa, director de la Unidad de Parkinson y Trastornos del Movimiento del Hospital Clínic de Barcelona e Investigador Principal (IP) de CIBERNED.





Como parte del foro, y para enriquecer el debate y fomentar la participación de enfermos, familiares o asociaciones de pacientes, se diseñó la campaña "Tú tienes un papel en la lucha contra el alzhéimer". El hashtag #PapelAlzheimer permitió fomentar la participación social en redes sociales, sirvió para aglutinar los esfuerzos de todas las asociaciones de familiares de enfermos de alzhéimer participantes y dar mayor visibilidad al Foro Social.

7.2. 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 acciones que permitan informar sobre la labor investigadora de sus profesionales. 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.

Entre estas actividades de difusión realizadas en 2014 destacan: la segunda edición del 'Día del voluntario del Proyecto Vallecas' y la tercera edición de 'El árbol de la memoria'.

Asimismo, los responsables de distintas áreas de investigación de la Fundación CIEN han participado en diversos seminarios y encuentros, con el objetivo de contribuir a la divulgación científica en la sociedad.

'Día del voluntario del Proyecto Vallecas'

El 'Día del voluntario del Proyecto Vallecas' es el homenaje que, desde 2013, la Fundación CIEN y la Fundación Reina Sofía, rinden a los voluntarios de este proyecto gestionado por la Fundación CIEN. A su segunda edición, celebrada el 21 de febrero en el Teatro Apolo de Madrid y presentada por la periodista Irma Soriano, asistieron más de 1.000 personas. Durante el evento se proyectó un vídeo homenaje a los voluntarios del Proyecto Vallecas, se celebró el concurso "¿Te acuerdas?", ideado por los responsables del proyecto, y se representó la obra teatral Paralela-mente.

'El árbol de la memoria'

En el año 2014, la Fundación CIEN ha trasladado su tradicional "Árbol de la memoria", colocado cada año en el Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía, al mercado de Villa de Vallecas, en una campaña de sensibilización que 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.

De este modo, el árbol estuvo instalado en el mercado de Villa de Vallecas entre los días 10 y 31 de diciembre. Como complemento a esta acción, se distribuyeron entre los comerciantes carteles y adhesivos que, bajo el lema "Villa de Vallecas con la



7. DIVULGACIÓN SOCIAL

investigación en alzhéimer", contribuían a dar mayor visibilidad a la enfermedad y a la labor investigadora de la fundación. Además, se diseñaron y distribuyeron entre los comerciantes unas pulseras solidarias con el mismo lema. Los clientes del mercado pudieron adquirirlas por el precio simbólico de 1 euro para así colaborar con la investigación en la enfermedad de Alzheimer.

Otras acciones

Durante 2014, la Fundación CIEN ha continuado desarrollando otras acciones de difusión de la labor investigadora de sus profesionales que tan buenos resultados han aportado en ediciones anteriores. Es el caso de las charlas informativas, organizadas por asociaciones de toda España. En estas conferencias, el Dr. Alberto Rábano, responsable del Banco de Tejidos de la Fundación CIEN, promueve el trabajo que se realiza en bancos de tejidos como el BT-CIEN y fomenta la donación de tejido cerebral, fundamental para que los investigadores puedan continuar avanzando en sus proyectos al disponer de muestras que reflejan fielmente las consecuencias de enfermedades neurodegenerativas como el alzhéimer o el párkinson, entre otras.

Además, la Fundación CIEN, en colaboración con otras fundaciones e instituciones, ofertó a lo largo del año 2014 una serie de actividades en formato de visita cultural o charla formativa, dirigidas fundamentalmente a los voluntarios que participan en el Proyecto Vallecas:

- En el marco de la 'Edición Recuerda', proyecto impulsado por la Fundación Reina Sofía, la Fundación de los Ferrocarriles Españoles ofertó visitas guiadas gratuitas al Palacio de Fernán Núñez, sede de la Fundación, y al Museo del Ferrocarril de Madrid.
- En colaboración con la Dirección General del Mayor, también se realizaron varias visitas

guiadas a la Sala de Arte de la Fundación Banco Santander, situada en las instalaciones de la Ciudad Financiera del Banco Santander, en Boadilla del Monte (Madrid). En ella, los voluntarios, pudieron disfrutar de la exposición temporal "Everybody is nobody for somebody", cedida por la coleccionista Grazyna Kulczyk, una de las más importantes coleccionistas de arte en Polonia y en Europa central y del este, con más de 100 obras de artistas contemporáneos polacos e internacionales desde final de los años 40 hasta nuestros días.

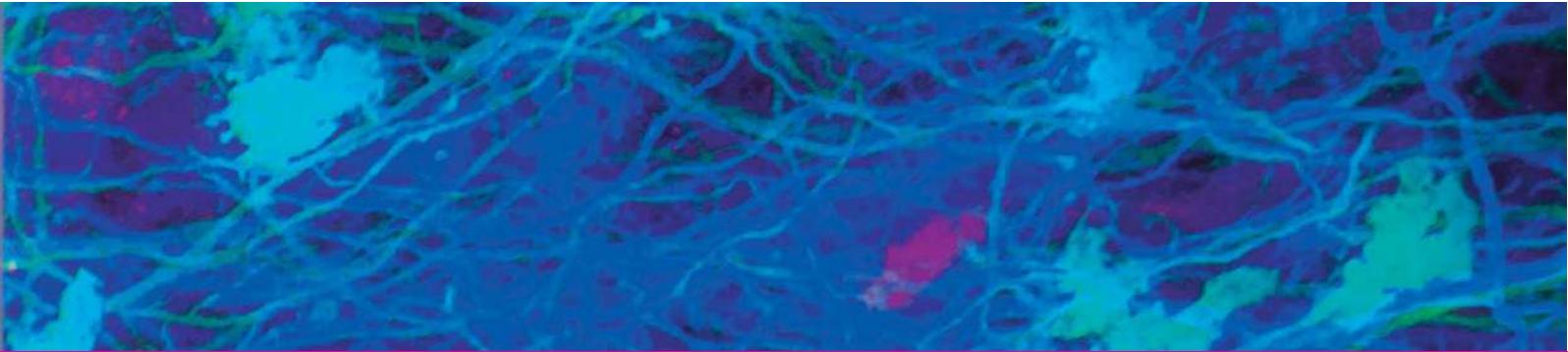
- En el mes de junio de 2014, la Fundación CIEN acogió una charla sobre alimentación y cocina para mayores, dentro de las actividades de la Dirección General del Mayor en colaboración con el Instituto Madrileño de Investigación y Desarrollo Rural, Agrario y Alimentario (IMIDRA).

7.3. Reuniones conjuntas con la Fundación Reina Sofía

A lo largo del año 2014 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:

- **El 29 de enero de 2014.** Su Majestad la Reina, acompañada por la Secretaria de Estado de Investigación, Desarrollo e Innovación y presidenta del Patronato de la Fundación CIEN, Carmen Vela y por el Director General del Mayor de la Comunidad de Madrid, José Ramón Menéndez Aquino, mantuvo una reunión de trabajo con la Gerencia y los investigadores responsables de los distintos proyectos de la Fundación Centro de Investigación en Enfermedades Neurológicas (Fundación CIEN) junto a los miembros de su Comité Científico Asesor, coordinados por el Dr. Jesús Ávila. En la reunión se expuso el estado de ejecución de los proyectos en curso, entre los que destaca el Proyecto Vallecas (uno de los estudios más ambiciosos de nuestro país sobre





la enfermedad de Alzheimer), así como las líneas de actuación para afrontar con éxito dichos proyectos y retos futuros.

- **El 24 de junio de 2014**, la Reina Sofía acompañó a Leonor Beleza, presidenta de la Fundación Champalimaud, institución portuguesa dedicada a la investigación biomédica avanzada. Leonor Beleza, de la mano de S.M., conoció los proyectos de investigación que se desarrollan desde la Fundación CIEN. La visita se detalla en el apartado 5 de esta memoria.
- **El 29 de octubre de 2014**, Su Majestad La Reina asistió a una reunión de trabajo con representantes de la Fundación CIEN. Fue recibida por M^a Ángeles Pérez, Directora Gerente de la Fundación CIEN, Jesús Ávila de Grado, director científico de la Fundación CIEN y del Centro de investigación Biomédica en Red en Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), y Miguel Medina, investigador principal del Proyecto Vallecas y director científico adjunto de la Fundación CIEN y CIBERNED. En la reunión, Doña Sofía también estuvo acompañada por José Ramón Naranjo, Javier de Felipe y Fernando Rodríguez Artalejo, miembros del Comité Científico Asesor de la Fundación CIEN, y por diversos trabajadores e

investigadores de la Fundación. M^a Ángeles Pérez, gerente de la Fundación CIEN, inauguró la sesión haciendo una breve presentación de los proyectos de investigación que se llevan a cabo en la Fundación CIEN, con el apoyo de la Fundación Reina Sofía. Tras ella, Jesús Ávila, director científico de la Fundación CIEN y CIBERNED, hizo entrega a Doña Sofía de una publicación sobre la segunda edición del Congreso Internacional de Investigación e Innovación en Enfermedades Neurodegenerativas (CIIEN), celebrado en el mes de septiembre bajo la Presidencia de Doña Sofía, y gracias igualmente al apoyo de la Fundación que lleva su nombre. Miguel Medina, investigador principal del Proyecto Vallecas y director científico adjunto de la Fundación CIEN y CIBERNED, realizó una actualización a Su Majestad sobre el estado de este estudio longitudinal a cinco años que está analizando una muestra de 1.213 sujetos de entre 70 y 85 años con la intención de avanzar en el diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer (ver apartado 4 de esta memoria). Doña Sofía mostró un gran interés por las hipótesis preliminares que se han extraído de la primera ronda de visitas, que ya ha concluido, así como por la alta participación de mujeres en el estudio.



7. DIVULGACIÓN SOCIAL

Por último, Bryan Strange, responsable del departamento de Neuroimagen de la Fundación CIEN, explicó a Su Majestad el contenido de su estudio sobre la estructura del hipocampo y su papel en la memoria y la orientación espacial, una investigación desarrollada con el reciente Premio Nobel de Medicina Edvard I. Moser. Este trabajo sugiere, a partir de recientes estudios genéticos y anatómicos, que el hipocampo se organiza en gradientes en los que existen múltiples dominios funcionales.

Doña Sofía visitó además las instalaciones y distintas áreas de investigación de la Fundación CIEN, responsable de la vertiente investigadora del Proyecto Alzheimer de la Fundación Reina Sofía, un proyecto socio sanitario puesto en marcha por la Fundación Reina Sofía en 2002, y traducido en un complejo socio sanitario, el Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía (CAFRS), que aborda la enfermedad de Alzheimer desde tres ángulos: investigación, formación y servicio asistencial para enfermos.

7.4. Premios

Premio "A tu salud" al mejor investigador del año

En junio de 2014, en la III Edición de los premios A Tu salud, que otorga el diario La Razón, y que reconoce la labor de investigación en diferentes ámbitos, el doctor Alberto Rábano recibió el Premio al Investigador del año, en la categoría de ciencia, por el impulso de un banco de cerebros que ayuda a comprender más los procesos neurodegenerativos como el alzhéimer.

El departamento de Neuropatología de la Unidad de Investigación del Proyecto Alzhéimer (UIPA) tiene como uno de sus objetivos fundamentales la realización de estudios post mórtem con el fin de establecer su diagnóstico neuropatológico definitivo y de conservar el tejido cerebral y otras muestras neurológicas a largo plazo para su uso en investigación.

Premio Internacional "Mano Amiga"

El pasado 6 de noviembre de 2014, se celebró la IV Edición de los Premios Internacionales "Mano Amiga" de Alzheimer León.

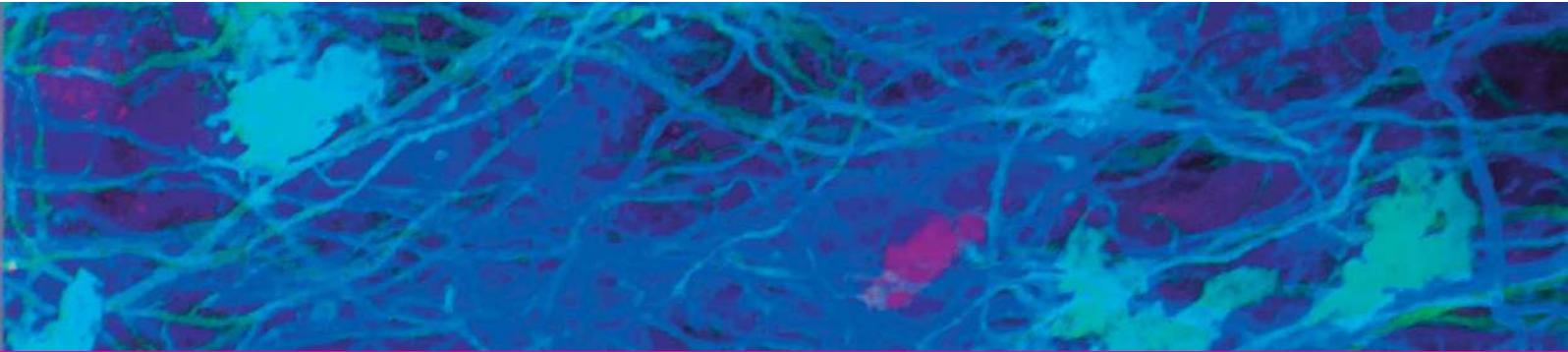
La cita reunió a más de 700 personas en el Auditorio Ciudad de León para reconocer la labor de personas, organismos, instituciones y colectivos tanto públicos como privados, que trabajan o hayan trabajado en favor de los afectados por esta enfermedad y sus familias.

En esta edición, el Premio Mano Amiga en la categoría individual, que reconoce la labor realizada por profesionales del sector, fue para el biólogo y científico español Jesús Ávila de Grado, director científico de la Fundación CIEN y CIBERNED y profesor de investigación del CSIC en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, por su contribución al conocimiento de las enfermedades neurodegenerativas, en especial el alzhéimer. Se valoró especialmente su investigación sobre la función de las proteínas microtubulares en procesos neurodegenerativos.

Entre los múltiples reconocimientos que ha recibido Jesús Ávila figuran el Premio de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales y el Premio Nacional de Investigación Santiago Ramón y Cajal en 2004. Ha sido pionero en España en el estudio de los procesos neurodegenerativos y tiene destacadas investigaciones sobre la posible función de la proteína tau en el desarrollo de patologías como el alzhéimer.

Los premios internacionales Mano Amiga de Alzheimer León también reconocieron al gobierno de Francia, en la categoría Institucional, y al cuidador Manuel Díez, que ha atendido a su mujer, enferma de alzhéimer, durante casi 30 años, en la categoría Anónimo.





Perfiles



II CONGRESO INTERNACIONAL SOBRE INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN EN ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS (CIEN)

Necesidad de investigación

Las enfermedades neurodegenerativas enfrentan un problema común: el limitado, aunque extenso, conocimiento del cerebro y la tardanza en el diagnóstico. Esto las convierte en patologías sin cura ni tratamiento efectivo.

tos de la fibra

C onvulsiones por provocar la progresiva muerte de neuronas en diferentes regiones del sistema nervioso, con el consiguiente deterioro funcional de las partes afectadas, las epilepsias más frecuentes y conocidas son las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson, aunque existen otras patologías, como la enfer-

medad de Huntington o la Esclerosis Lateral Amiotrofica (ELA), que cada vez cuentan con más apoyo en la investigación y tratamiento y que, de forma paralela, aumentan en incidencia.

En estos enfermedades, de enorme impacto en las vidas de millones de familiares y en el conjunto de la sociedad, han crecido el II Congreso In-

ternacional sobre Investigación e Innovación en Enfermedades Neurodegenerativas, que la Fundación Reina Sofía, la Fundación Centro de Investigación sobre Enfermedades Neurodegenerativas (Fundación CIEN) y el Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), han col-

LA RAZÓN

Congreso Internacional sobre Enfermedades Neurodegenerativas La Reina Sofía vuelve a Cataluña

Doña Sofía presidió ayer su primer acto oficial en Cataluña tras la proclamación de Don Felipe, cumpliendo con dos de los propósitos marcados por el nuevo monarca: mantener la presencia de la Corona en la comunidad y aprovechar la experiencia de sus padres para ampliar el contacto con la sociedad. La Reina Sofía presidió en el hotel Barceló Sants la inauguración del Congreso Internacional sobre Enfermedades Neurodegenerativas, una iniciativa en la que participa la Fundación Reina Sofía. En la imagen, entre la delegada del Gobierno, María de los Llanos, y la secretaria de Estado de Igualdad, Susana Camarero.



ABC

AGENDA 63



La Reina Doña Sofía saluda al personal del Centro de Alzheimer de Vallecas

EFE

FAMILIA REAL La Reina Doña Sofía visita la Fundación CIEN

En su primera aparición pública desde que Don Felipe fue proclamado Rey, la Reina Doña Sofía visitó ayer el Centro de Alzheimer de Vallecas de la Fundación CEIN (Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas). La Reina estuvo acompañada durante su recorrido por el centro por la presidenta de la Fundación portuguesa Champalimaud, Leonor Beleza. Doña Sofía y la presidenta de la Fundación Champalimaud, institución dedicada a la investigación biomédica avanzada, fueron recibidas a la entrada del centro por la directora gerente de la Fundación

CIEN, María Ángeles Pérez; el director general del Mayor de la Comunidad de Madrid, José Ramón Menéndez Aquino; y el director científico de esta institución, Jesús Ávila de Grado.

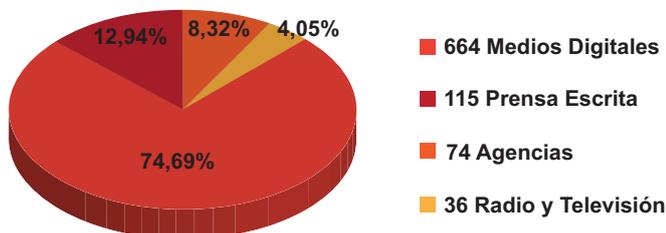
La Reina presidió una reunión informativa en la que investigadores y responsables de la Fundación CEIN han presentado las líneas generales de los proyectos actualmente en marcha en relación con el alzhéimer, entre ellos el denominado Proyecto Vallecas, programa piloto en el que colabora la Fundación Reina Sofía, que impulsó en 2002 la construcción del Centro de Alzheimer en el distrito madrileño de Vallecas y que dedica una de sus principales líneas de actuación a fomentar la investigación de esta enfermedad.



7.5. Presencia en medios de comunicación

En 2014 se ha continuado promoviendo la presencia de los investigadores de la Fundación CIEN en los medios de comunicación. Para ello, se distribuyeron 35 notas de prensa sobre diferentes aspectos relacionados con el trabajo que se realiza en la fundación, se produjeron 45 contenidos web y se gestionaron un total de 47 entrevistas en medios de comunicación especializados y generalistas.

Estas informaciones generaron un total de 889 impactos en medios de comunicación, distribuidos de la siguiente manera:



Además, en 2014, también se ha favorecido la fluidez en la comunicación interna entre los diferentes departamentos de la fundación y las áreas de comunicación y redes sociales, que se ha traducido en una mayor producción de contenidos y en un incremento de casi un 31% respecto al ejercicio anterior.

7.6. Presencia en redes sociales

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

El trabajo realizado, tanto en redes sociales como desde el blog de la Fundación CIEN, donde se informa sobre la labor de sus profesionales, ha permitido despertar el interés de la comunidad, tanto científica como del público en general.

Este interés se ha traducido en una elevada participación en las diferentes iniciativas que se han desarrollado en el mundo offline y que se han trasladado al mundo online. Por ejemplo, la transmisión en streaming desde la web de la Fundación CIEN de la segunda edición del CIIEN, o el Foro Social, en el que se en el que se respondió a las preguntas enviadas a través de Facebook o la cobertura en Twitter en tiempo real de las conferencias impartidas.

De este modo, en 2014 casi 100.000 usuarios visitaron la web de la Fundación CIEN y vieron 128.400 páginas. El análisis por redes sociales sería:

- **Facebook:** El ejercicio 2014 se cerró con un total de 3.083 fans con un elevado número de publicaciones compartidas, likes y comentarios.
- **Twitter:** A finales de 2014 el perfil contaba con 10.130 followers con los que tiene constante interactividad, recibiendo numerosos comentarios, retuits y publicaciones marcadas como favoritas.
- **LinkedIn:** Un perfil más dedicado al público profesional en el que se publica en diversos grupos contenido de interés sobre demencias, promoviendo la divulgación científica y el debate.
- **Google+:** La Fundación CIEN participa de manera activa en esta red social compartiendo sus publicaciones tanto en su perfil como en grupos relacionados con la salud, la prevención y las enfermedades neurodegenerativas. El año 2014 se ha cerrado con 66.172 visitas.





cién
Fundación Centro Investigación
Enfermedades Neuroológicas

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