

## El Factor de Impacto Medio de las publicaciones del IIS Princesa-IP se incrementó casi un 20% en 2013

Los datos preliminares referidos a la producción científica en 2013 del Instituto de Investigación Sanitaria Princesa-IP –presentados en enero en la última reunión del Comité Científico Externo– muestran un incremento del 20% en el Factor de Impacto Medio (FIM) de las publicaciones, que se situó en 5,40 frente a 4,57 de 2012. Estos datos muestran una consolidación de la actividad científica del Instituto IP, a la vista de los datos de los tres últimos años.

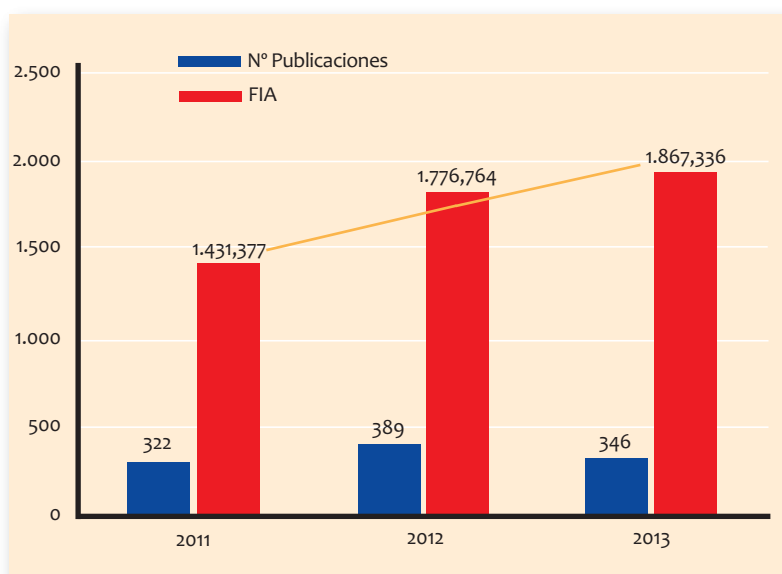
El número de artículos publicados en revistas indexadas en el JCR el año pasado fue de 346, con un Factor de Impacto Acumulado (FIA) de 1.867,336. Sin embargo, aunque el número de publicaciones fue menor que el año previo, el FIA aumentó más de un 5%. En el ámbito de la salud, el constante incremento en la demanda de servicios de calidad, hace cada vez más necesaria la realización de ensayos clínicos con el objeto de aprovechar los avances en investigación básica y aplicarlos a

mejorar la calidad en la asistencia. En 2013, más de 150 ensayos clínicos fueron presentados y aprobados por el CEIC del Hospital de La Princesa.

La difusión de la actividad de investigación que se lleva a cabo en el Instituto es un elemento de gran importancia, como reconocimiento expreso del esfuerzo llevado a cabo por todos y cada uno de los investigadores que trabajan en él, teniendo en cuenta además que 2013 ha sido un año particularmente complicado.

Otro dato que avala la calidad del IIS-IP es la alta cualificación de su personal, por lo que uno de los pilares fundamentales es la formación. Prueba de ello es que durante el pasado año se leyeron 23 tesis doctorales, dato muy superior al de años previos.

Aunque se trata de datos preliminares, este primer análisis confirma la tendencia de los últimos años, en cuanto a crecimiento y consolidación de la calidad de la investigación que se lleva a cabo en el Instituto Princesa-IP. ♦



Carolina Villarroya, primera autora del trabajo.

Publicado en *Nature Communication*

## Investigadores del Instituto Princesa describen el mecanismo de encapsulación de MiRNAs

Un grupo de investigadores del grupo que dirige el profesor Sánchez Madrid, director científico del Instituto de Investigación Princesa IP, han descrito por primera vez el mecanismo por el que las micro RNAs, pequeñas moléculas de RNA que regulan la expresión de los genes específicos, son encapsuladas en nanovesículas que "viajan" entre células.

El hallazgo, publicado en la revista *Nature Communication*, tiene como primera autora a Carolina Villarroya Beltri, investigadora predoctoral, bioquímica del Departamento de Biología Vasculare Inflamación del CNIC. Con ella hablamos sobre el alcance de este descubrimiento y las repercusiones futuras que puede tener en terapia génica.

Pág. 3 L

### EN ESTE NÚMERO...

2 La Princesa cuenta con una Unidad de reanimación de alta especialización

3 En funcionamiento el nuevo acelerador lineal instalado en el hospital

5 Tratamiento de la enfermedad arterial periférica mediante balón impregnado

6 Grupo 36: Marcadores pronósticos y predictores de respuesta terapéutica en enfermedades autoinmunes

8 Proyectos de investigación concedidos en la convocatoria FIS 2013

Clic sobre el titular para acceder a la información

## Publicaciones

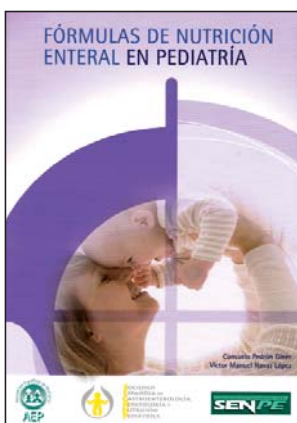
→ **Especialistas del Servicio de Dermatología** de La Princesa y del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) han publicado en la revista *Science Translational Medicine* el trabajo titulado “*Targeting miR-21 to Treat Psoriasis*”, en el que presentan los resultados de la investigación en esta vía terapéutica.

Para más información:

[http://stm.sciencemag.org/search?journal\\_search\\_keyword\\_go.y=4&submit=yes&fulltext=miR-21&andorexactitleabs=and&andorexactfulltext=and&where=fulltext&journal\\_search\\_keyword\\_go.x=14&hopenum=1](http://stm.sciencemag.org/search?journal_search_keyword_go.y=4&submit=yes&fulltext=miR-21&andorexactitleabs=and&andorexactfulltext=and&where=fulltext&journal_search_keyword_go.x=14&hopenum=1)

→ Los doctores **Castañero-Milla, Chaparro y Gisbert, de la Unidad de Gastroenterología del Hospital de La Princesa**, han publicado en *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* los resultados de un estudio sobre riesgo de cáncer colorectal en pacientes con colitis ulcerosa. El objetivo de esta revisión –titulada “*Systematic review with meta-analysis: the declining risk of colorectal cancer in ulcerative colitis*”– ha sido evaluar la incidencia de este tumor en pacientes con colitis ulcerosa, así como su evolución a lo largo del tiempo. Los resultados del presente estudio sugieren que el riesgo parece ser menor de lo que se había sugerido previamente.

→ La **Dra. Consuelo Pedrón**, del Hospital Niño Jesús y el **Dr. Víctor Navas**, del Hospital Materno Infantil de Málaga, son los coordinadores de la guía práctica de consulta diaria sobre todas las fórmulas de nutrición enteral de pediatría. El documento ha sido realizado por pediatras y farmacéuticos de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP) y de la sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). La guía, avalada por la Asociación Española de Pediatría, se presentó en el Hospital Niño Jesús en una jornada formativa dirigida por los coordinadores del libro.



## Reune tres unidades que estaban en distintas ubicaciones

# La Princesa cuenta con una Unidad de reanimación de alta especialización



**VISITA DEL CONSEJERO DE SANIDAD.**– El consejero de Sanidad, Javier Rodríguez, visitó el 3 de marzo la nueva Unidad de Reanimación post anestésica de alta complejidad del Hospital de la Princesa. En la foto, el Responsable de la Unidad de Reanimación, Dr. Ramasco, da explicaciones al consejero de Sanidad durante su visita a las instalaciones.

El Hospital Universitario de La Princesa estrena nueva Unidad de Reanimación. Dependiente del Servicio de Anestesiología, comprende un espacio de 529 m<sup>2</sup> situado en la planta 7ª del centro, con luz natural, para mejorar grado de confort visual de los pacientes ingresados. Hasta la reforma, la Unidad estaba repartida en tres plantas diferentes. A partir de la obra, toda el Área de Reanimación se concentra en una sola planta, perfectamente comunicada con el Área de Quirófanos, facilitando el trabajo para los profesionales.

Con 20 camas, atiende tanto las necesidades de recuperación postanestésica, como las complicaciones que puedan presentar los 6.200 pacientes intervenidos quirúrgicamente que pasan cada año por la misma.

### Características técnicas

De la totalidad de las camas, tres se han configurado como boxes para pacientes críticos en régimen de aislamiento, siete para cuidados intermedios, es decir aquellos que requieren observación o intervención más frecuente, y las otras diez para el resto de pacientes intervenidos, que en todos los casos permanecen un mínimo de tres horas en la Unidad. Las camas de

cuidados intermedios disponen del equipamiento necesario para convertirse en camas para pacientes en situación crítica. Los boxes de pacientes críticos son habitaciones individuales, que favorecen la privacidad. Están aisladas acústicamente y también frente a posibles infecciones.

### Alta tecnología

La recién estrenada Unidad, está dotada de los recursos tecnológicos más avanzados para responder eficazmente ante el periodo postoperatorio de intervenciones de todo tipo, pero especialmente ante aquellas de la máxima complejidad como pueden ser las de neurocirugía, cirugía cardíaca, vascular o torácica, otorrinolaringología o traumatología y ortopedia. Entre estos recursos, destacan respiradores versátiles, técnicas para llevar a cabo hemofiltración, ventilación no invasiva y ecógrafo propio. La Unidad cuenta con un sistema de información clínica electrónica que permite disponer de los datos médicos del paciente en cualquier punto de la misma. También tiene una red wifi que facilita la utilización de dispositivos móviles para la recogida de información del paciente a pie de cama, lo que se denomina Unidad sin papeles. ♦



**Carolina Villarroya, investigadora predoctoral**

## “El mecanismo de transporte de MiRNAs puede tener un gran potencial en terapia génica”

–¿A grandes rasgos, en qué consiste la investigación cuyo resultado han publicado en *Nature Communication*?

–**Carolina Villarroya:** Sabíamos que las células producen unas vesículas, denominadas exosomas, que contienen información que envían a otras células y ejercen así una importante labor en la comunicación intercelular, pero se desconocía el mecanismo de transmisión.

En 2007 se descubrió que los exosomas tienen MicroRNA dentro –pequeñas moléculas de RNA que regulan la expresión de genes específicos– y que lo podían transferir a otras células. Lo que nosotros hicimos fue coger los miRNAs que estaban en los exosomas siempre y los que nunca iban y utilizar un algoritmo de alineamiento para ver porqué eran diferentes.

Buscamos secuencias repetidas que podían ser importantes y encontramos unas que podían ser candidatas,



Carolina Villarroya confiesa sentirse muy satisfecha por poder trabajar en aquello que más le gusta: la investigación.

que se repetían con frecuencia. Las secuencias son como un código de barras que alguien tiene que leer para decir dónde va. Hicimos un experimento al azar, marcamos miRNAs de células y exosomas, los juntamos con las proteínas de exosomas y buscamos algo que se uniera a estos y no se uniera a la célula y así hallamos varias proteínas candidatas –entre

ellas la denominada “hnRNPA2B1”–, la más interesante porque se unía sólo a los exosomas y porque además se había descrito que participaba en el transporte de RNA en las neuronas.

Esta proteína se había identificado también en el transporte de genoma del virus HIV. De esta manera, se establece un nuevo paralelismo

entre la secreción de vesículas cargadas con RNA y la producción de virus, que parasitan la maquinaria celular en su beneficio permitiendo que la infección progrese. Ahora el reto es averiguar como lo hace o dónde se une.

–¿Cuáles son en su opinión las aplicaciones futuras que puede tener este descubrimiento?

–**C.V.:** Entre las posibles aplicaciones futuras estaría su uso en terapia génica, donde tienen mucho potencial los exosomas porque pueden potenciar la respuesta inmune o, al contrario, deprimirla.

Este descubrimiento constituye una nueva vía para dirigir moléculas de RNA que puedan resultar de interés al interior de exosomas, los cuales tienen un enorme potencial como vehículos de terapia génica, vacunas y tratamientos antitumorales. ♦

## En funcionamiento el nuevo acelerador lineal instalado en el hospital

El Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario de La Princesa ha comenzado a tratar a pacientes con el nuevo acelerador lineal recién instalado.

Es el segundo acelerador disponible en este servicio que atenderá a los pacientes oncológicos del propio hospital y a pacientes de los hospitales Príncipe de Asturias y Henares. Está equipado con multiláminas y sistema de imagen guiada, y permite realizar radioterapia de modulación de intensidad (IMRT) y volumétrica con técnica de RapidArc. Su principal ventaja es poder administrar IMRT con mayor calidad y en menor tiempo que los aceleradores de la generación anterior. La dotación del Servicio de Oncología Radioterápica se ha completado con un nuevo sistema de planificación Eclipse para radioterapia externa, con total compatibilidad con los dos aceleradores lineales. ♦



## Nuestros investigadores



**Dra. Elena Martín Pérez**  
Jefe de Sección del Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo.  
Hospital Universitario de La Princesa

La doctora **Elena Martín Pérez**, médico especialista del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, forma parte como investigadora del Grupo 55 del Instituto de Investigación Sanitaria Princesa-IP, que trabaja en medicina individualizada en tumores

## Elena Martín Pérez

sólidos. Licenciada en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid, realizó el doctorado en 1994 en dicha Universidad. La **Dra. Martín Pérez** se formó como Especialista en Cirugía General y del Aparato Digestivo en el Hospital de La Princesa y amplió su especialización en diversos centros de Estados Unidos y Francia. En 2008 pasó a desempeñar la jefatura de Sección de Cirugía General y del Aparato Digestivo en el Hospital Universitario de La Princesa en la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática. Entre las líneas de investigación que lleva a cabo figuran las desarrolladas por la unidad monográfica de Cirugía Hepatobiliopancreática que se centra en las áreas del diagnóstico, tratamiento quirúrgico

y factores pronósticos del adenocarcinoma de páncreas, metástasis hepáticas, tumores neuroendocrinos y pancreatitis, entre otros, habiendo sido en los últimos años colaboradora de varios proyectos FIS y becas de otras entidades para investigación en estas áreas.

Su actividad asistencial ha ido acompañada siempre de compromisos profesionales en docencia e investigación. La **Dra. Martín** ha publicado 96 artículos en diversas revistas internacionales y nacionales y 27 capítulos de libros. Ha participado en diversos congresos nacionales e internacionales de la especialidad con 338 comunicaciones presentadas y ha sido profesor y conferenciante en 147 cursos y seminarios. Es profesora asociada de

Cirugía General de la UAM desde el año 2000 y ha dirigido 13 cursos de doctorado y 5 tesis doctorales. Actualmente es tutora de residentes del Servicio de Cirugía General desde 2003. Ocupó la vicesecretaría de la Sociedad Española de Cirujanos en el periodo 2004-2012 y en la actualidad es vocal de la Junta Directiva del Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos. Es miembro fundador del Grupo Multicéntrico para el Estudio de las Enfermedades Pancreáticas, miembro de la Sociedad Española de Patología Digestiva, de la Sección de Cirugía Hepatobiliopancreática de la Asociación Española de Cirujanos y Vocal del Comité de Ética de Investigación Clínica en el Hospital de La Princesa. Ha participado como secretaria del Plan Estratégico de Cirugía General y del Aparato Digestivo de la Comunidad de Madrid. ♦

## Cursos

**X CURSO INTERACTIVO INFECCIÓN EN EL NIÑO INMUNODEPRIMIDO**, celebrado en el Hospital Niño Jesús. El curso, dirigido por el **Dr. Luís Madero**, Jefe de Servicio de Onco-Hematología y el **Dr. Alvaro Lassaletta**, médico adjunto, fue inaugurado por el Consejero de Sanidad, **Javier Rodríguez Rodríguez**, quien felicitó a los organizadores por "promover la continua actualización de los tratamientos y el ánimo por compartir la experiencia clínica de este centro en el abordaje del cáncer infantil". La utilización de tratamientos más intensivos y con mayor potencial curativo ha incrementado sin embargo el número de pacientes inmunodeprimidos, así como el grado de inmunosupresión. ♦



De izquierda a derecha, en la inauguración del curso, el Dr. Luis Madero, jefe de Servicio de Onco-Hematología; el consejero de Sanidad, Javier Rodríguez y la Dra. Margarita González, gerente del Hospital.

**I CURSO DE FORMACIÓN EN TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO ALOGÉNICO** celebrado en el Hospital de La Princesa. La coordinación del mismo corrió a cargo de los **Dres. Ángela Figueras**, del Hospital de La Princesa, **Rafael Fores** del Hospital Puerta de Hierro y **Jorge Gayoso** del Hospital Gregorio Marañón. ♦



De izquierda a derecha, José Luis Díez, jefe de Servicio de Hematología, Hospital Gregorio Marañón; Adrián Alegre, jefe de Servicio de Hematología, Hospital de La Princesa; Almudena Delaiglesia, Servicio de Hematología, Hospital Puerta de Hierro; Jorge Gayoso, Servicio de Hematología, Hospital Gregorio Marañón; Miguel Canales, Servicio de Hematología, Hospital de La Paz; Valle Gómez, Servicio de Hematología, Hospital de La Princesa; Angela Figueras, Servicio de Hematología, Hospital de La Princesa; Mi Kwao, Servicio de Hematología, Hospital Gregorio Marañón; Rafael Forés, Servicio Hematología, Hospital Puerta de Hierro; Carlos Chamorro, director Oficina Regional de Trasplantes, Comunidad de Madrid; Rafael Cabrera, jefe de Servicio de Hematología, Hospital Puerta de Hierro.



## LA PRINCESA IMPLANTA UN PROGRAMA EN CIRUGÍA HEPÁTICA QUE MEJORA LA RECUPERACIÓN DEL PACIENTE.

Un equipo multidisciplinar formado por cirujanos generales, anestesiólogos, nutricionistas y personal de enfermería del Hospital Universitario de La Princesa ha puesto en marcha el Programa ERAS (*Enhanced Recovery After Surgery*, Mejora de la Recuperación tras la Cirugía) para los pacientes sometidos a cirugía hepática. Este programa, nacido en los países nórdicos, ha demostrado que, modificando determinados actuaciones y pautas durante todo el proceso perioperatorio se consigue una mejora significativa en la fase de recuperación del paciente. Desde febrero del 2012 se ha aplicado ya a 45 pacientes. La tasa de complicaciones en los pacientes incluidos en el programa ERAS se ha reducido de un 64% a un 16%.

El éxito del programa ERAS según su coordinador, el cirujano **Luis Sánchez-Urdazpal**, es la meticulosa preparación y el trabajo conjunto de todos los implicados. En este trabajo destacan el anestesista **Enrique Alday**, el cirujano **Sergio Salido**, la especialista en Nutrición **Begoña Molina**, y las supervisoras de enfermería de Reanimación y Cirugía General respectivamente, **Mercedes Gómez** y **Lourdes Gómez**. El objetivo inmediato es extender el programa al resto de las cirugías y aplicar el programa en otros servicios quirúrgicos del hospital. ♦

## PREMIO CONDE DE CARTAGENA PARA EL CIRUJANO CARDIACO JUÁN BUSTAMANTE.

El Dr. **Juan Bustamante**, especialista del Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital de La Princesa, ha recibido el premio Conde de Cartagena –que concede la Real Academia Nacional de Medicina– por su trabajo titulado

*“Parámetros de función orgánica tras cirugía, una mejora en la estimación del riesgo”*

El trabajo, en el que he colaborado el Hospital Clínico Universitario de Valladolid, constata que la predicción de la morbi-mortalidad previa a la cirugía obtenida con las escalas clásicas de riesgo utilizadas en cirugía cardíaca se puede mejorar tras el procedimiento quirúrgico mediante un score que han diseñado. En este se

incluyeron variables que ponían de manifiesto el estado fisiológico de cada uno de los órganos tras la intervención, reflejando cómo la cirugía y la agresión que representa son compensados por el organismo. ♦



Dr. Juan Bustamante

## Punto de vista

# Tratamiento de la enfermedad arterial periférica mediante balón impregnado

El tratamiento de los pacientes con Enfermedad Arterial Periférica es un auténtico reto. La evaluación inicial y las indicaciones han de estar basadas en el conocimiento del paciente, sus factores de riesgo y la clínica que padecen. El estudio no invasivo establece de manera objetiva, el grado de repercusión



Dra. Rosa Moreno

funcional y el estudio de la imagen perfila detalladamente el estado de la lesión que se considera diana y por tanto responsable de los síntomas.

El adecuado manejo de los factores de riesgo y el estilo de vida así como el tratamiento conservador a veces no es suficiente y el paciente ha de ser valorado para tratamiento endovascular o quirúrgico.

Las alternativas surgidas desde los años 60 en forma de angioplastia mediante catéter con balón convencional han quedado hoy día superadas en muchas circunstancias por los dispositivos que generan una nueva luz en las arterias obstruidas (aterectomía), los stents metálicos y los recubiertos, la crioplastia (angioplastia inducida por la acción de bajas temperaturas), los dispositivos endoluminales que solos o precedidos de angioplastia mantienen la acción de la apertura de la lesión y adecuado paso de sangre por más tiempo.

Las últimas generaciones de dispositivos conllevan el depósito de drogas vasoactivas (paclitaxel, sirolimus...) que por su acción inmunosupresora y antiinflamatoria, consiguen mantener el efecto por más tiempo. Tanto en lesiones primarias como en recidivas (reestenosis), bien por progresión de la enfermedad o hiperplasia intimal (reacción tardía a la manipulación de las lesiones arteriales).

Estas nuevas alternativas han modificado enormemente el manejo terapéutico, especialmente en las arterias de los miembros inferiores. Dadas sus características fisiopatológicas, es de gran interés su efecto en la arteria fe-

moral superficial, los troncos distales por debajo de la poplítea y de manera muy relevante a nivel de la propia arteria poplítea. Superando éstas muchas de las consecuencias desfavorables a largo plazo de los dispositivos anteriormente mencionados (reestenosis, oclusión, fracturas metálicas, etc).

Numerosos estudios –algunos ya finalizados– avalan nuevas evidencias de los beneficios generados por este tipo de dispositivos.

## Symposium sobre la Angioplastia con Balón Farmacoactivo

En la mesa redonda moderada por el Dr. **Mingo** (Radiólogo intervencionista de La Princesa) y yo misma, en el Symposium sobre la Angioplastia con Balón Farmacoactivo que organizó el Servicio de Cardiología del Hospital de La Princesa, el Prof. **Carlos Vaquero**, Catedrático de Angiología y Cirugía Vasculare en Valladolid, presentó la multiplicidad de tipo de lesión y localizaciones anatómicas candidatas a este tipo de terapia, así como sus resultados.

El Dr. **Vicente Riambau**, Jefe de Servicio de Angiología y Cirugía Vasculare del Hospital Clinic de Barcelona, detalló las características técnicas y su influencia fisiopatológica en las arterias según el tipo de sustancia utilizada en la cobertura de los balones. El Dr. **Mathias Ulrich**, Angiólogo del Hospital de Leipzig, aportó los resultados de uno de los más relevantes estudios realizado en 55 Centros de Europa y EEUU.

Por último el Dr. **Mariano de Blas**, jefe del Servicio de Radiología en el Hospital Donostia de San Sebastián, expuso los resultados de un registro practicado mediante la agrupación de casos tratados mediante angioplastia convencional vs balón recubierto de droga. ♦

**Dra. Rosa Moreno**

Jefa de Sección Angiología y Cirugía Vasculare. H.U. de La Princesa

## Grupo 36: Marcadores pronósticos y predictores de respuesta terapéutica en enfermedades autoinmunes

**E**l grupo ha demostrado una trayectoria consolidada en investigación clínica, epidemiológica y traslacional, orientada fundamentalmente a las enfermedades autoinmunes. La experiencia más extensa se centra en artritis reumatoide y espondiloartritis, pero el grupo ha sabido incorporar proyectos que amplían sus líneas de interés a otras enfermedades como polimialgia reumática, arteritis de células gigantes, esclerodermia o el lupus eritematoso sistémico.

Se trata de un grupo mixto, en el que cooperan investigadores clínicos, reumatólogos del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario de La Princesa, con investigadores de perfil más básico, incluida una bióloga postdoctoral. Para esta aproximación más básica, se dispone de un laboratorio e infraestructuras integradas en el Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP). En la actualidad, el grupo mantiene tres proyectos FIS activos (IPs: **Dra. Ortiz García**, **Dr. Castañeda Sanz** y **Dr. González Álvaro**).

Dos grandes líneas agrupan los proyectos de investigación en marcha. La primera aborda la búsqueda de biomarcadores que permitan estimar precozmente la gravedad de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide y espondiloartritis: en esta línea son fundamentales las dos consultas monográficas que permiten establecer registros longitudinales de pacientes con artritis y espondiloartritis de inicio. La segunda se basa en el conocimiento y larga experiencia del uso de fármacos biológicos en varias enfermedades autoinmunes, y persigue el conocimiento del uso real y la gestión eficiente de terapias biológicas, manteniendo el máximo beneficio para el paciente. En ese sentido, el **Dr. Alvaro-Gracia** coordina la Unidad de Terapias Biológicas multidisciplinar de nuestro Hospital, una estructura funcional pionera, que reúne la experticia y el consenso de varias especialidades (Dermatología, Neurología, Aparato Digestivo, Farmacia Hospitalaria) con el concurso de la FIB y la Dirección Médica.

En el grupo coopera también la **Dra. Gómez León** (Servicio de Radiodiagnóstico) que participa en diversos proyectos conjuntos: utilidad de diferentes técnicas en la medición de la densidad ósea de la mano como medida pronóstica en artritis de inicio (**Dr. Castañeda Sanz** y **Dra. Ortiz**) o la utilidad de la RM de sacroilíacas en diagnóstico y pronóstico de la espondiloartritis de inicio (**Dras. Tomero Muriel** y **García de Vicuña**).

Una gran parte de esta labor investigadora sería inviable sin la colaboración de la enfermera de Reumatología (Sra. Teresa Velasco) y, por supuesto, del personal responsable de la labor experimental (**Dra. Amalia Lamana** y **Dª Belén Díaz**).

Finalmente, la capacidad del grupo para investigación cooperativa, tanto a nivel nacional como internacional contribuye de forma importante a muchos de sus logros. Su participación en la Red de Inflamación y Enfermedades Reumáticas (RIER) permite la colaboración con la mayoría de los grupos integrantes en varias áreas de trabajo: biomarcadores de gravedad y de respuesta a tratamientos, área cardiovascular y patofisiología de la artritis reumatoide. Varios investigadores colaboran además en estudios genéticos y registros cooperativos, mantienen

*Investigador Principal:*

**Isidoro González Álvaro** (jefe de Sección, Servicio de Reumatología).

*Investigadores Colaboradores:*

**Rosario García de Vicuña Pinedo**, jefe de Servicio, Servicio de Reumatología.

**Santos Castañeda Sanz**, jefe de Sección, Servicio de Reumatología.

**Jesús Alberto García Vadillo**, jefe de Sección, Servicio de Reumatología.

**Ana M<sup>a</sup> Ortiz García**, médico Adjunto, Servicio de Reumatología.

**Amalia Lamana Domínguez**, Dra. Biología, FIB Hospital de La Princesa.

**Jose María Alvaro Gracia Alvaro**, médico Adjunto, Servicio de Reumatología.

**Eva Gloria Tomero Muriel**, médico Adjunto, Servicio de Reumatología.

**Alicia Humbría Mendiola**, médico Adjunto, Servicio de Reumatología.

**M<sup>a</sup> Nieves Gómez León**, jefe de Sección, Servicio de Radiodiagnóstico.

**Esther Vicente Rabaneda**, médico Adjunto, Servicio de Reumatología.

**Teresa Velasco Rípio**, diplomada Enfermería, Servicio de Reumatología.

**Belén Díaz Sánchez**, técnico de Laboratorio, FIB Hospital Universitario La Princesa.

colaboraciones con grupos europeos o participan en ensayos clínicos nacionales e internacionales. Paradigma de este esfuerzo cooperativo es la colaboración –especialmente del **Dr. González Alvaro**– en la génesis del Proyecto Integrado de Excelencia BIOIMID del Instituto IP. ♦





Tesis

## Caracterización de la capacidad oncogénica de la proteína quimérica BCR-JAK2

**Dr. Alvaro Cuesta Domínguez**  
 Universidad Autónoma de Madrid  
 Dirigida por los Dres. Elena Fernández Ruiz  
 y Paula Río Galdo

Las traslocaciones cromosómicas que aparecen en algunos tumores producen frecuentemente genes de fusión que codifican proteínas quiméricas con un papel clave en los procesos de oncogénesis. Varios trabajos recientes han descrito una fusión génica BCR-JAK2 en pacientes con leucemia mieloide crónica y aguda, pero hasta ahora no había estudios sobre la caracterización funcional de esta nueva proteína quimérica. En este trabajo hemos usado las técnicas de hibridación fluorescente in situ (FISH) y RT-PCR para describir un gen de fusión BCR-JAK2 en un paciente con leucemia aguda linfoblástica (LAL). BCR-JAK2 codifica una proteína que contiene el dominio de oligomerización de BCR fusionado al dominio tirosín-quinasa de JAK2. El análisis in vitro de transfectantes transitorios mostró que esta proteína se localiza en el citoplasma. Posteriormente, comprobamos que la línea prolinfocítica de ratón Ba/F3 transducida con vectores retrovirales que portan BCR-JAK2 se hace independiente de factores de crecimiento para proliferar debido a la activación constitutiva subsiguiente de STAT5, que trasloca al núcleo y activa la transcripción de genes diana como Bcl-xL, Osm y Socs2. Las células primarias de ratón que expresan BCR-JAK2 también muestran una mayor capacidad de proliferación y supervivencia. Por último, el tratamiento de la línea celular de ratón Ba/F3 con el inhibidor de JAK2 TG101209 demostró que este es capaz de suprimir la fosforilación de BCR-JAK2 y por tanto de STAT5, de modo que se reduce la expresión de genes diana y se activa el programa de muerte celular programada por apoptosis. Estos hallazgos sugieren que los pacientes adultos e infantiles con leucemia Ph- o sobreexpresión de



JAK2 podrían beneficiarse de estas terapias moleculares dirigidas. Así, BCR-JAK2 es una nueva tirosín-quinasa con actividad transformadora que confiere independencia de estímulos para proliferar y sobrevivir y que puede ser inhibida por el compuesto TG101209. Para estudiar las propiedades oncogénicas de BCR-JAK2 in vivo realizamos ensayos de tumorigénesis en ratones inmunodeficientes, que demostraron que las células Ba/F3 BCR-JAK2 son capaces de generar tumores subcutáneos. Posteriormente, hemos generado un modelo de leucemogénesis basado en el trasplante de progenitores de médula ósea con vectores retrovirales. Este modelo ha demostrado que la expresión de BCR-JAK2 en el compartimento hematopoyético conduce a un síndrome mieloproliferativo fatal con un período de latencia de 25 a 190 días y una supervivencia del 48%. Los animales trasplantados también mostraron síntomas típicos como leucocitosis, esplenomegalia, aumento de la población mieloide y presencia de progenitores mieloides tanto en sangre periférica como en médula ósea. En conjunto, todos estos datos demuestran las propiedades oncogénicas de BCR-JAK2 tanto in vitro como in vivo, y convierten nuestro modelo en una herramienta preclínica válida para el estudio de nuevos inhibidores de JAK2. ♦

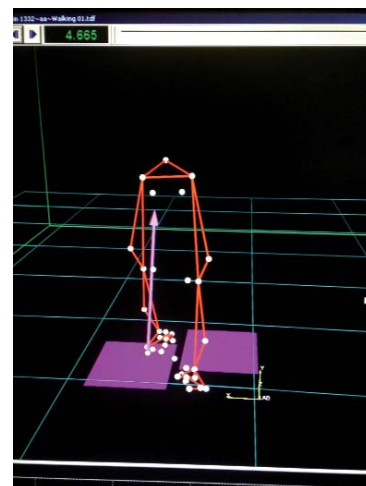
Breves

## Nuevo software para producción científica

Con el objetivo de mejorar la gestión documental de la producción científica que generan los profesionales la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Niño Jesús va a implantar un software diseñado específicamente para ordenar, actualizar y mantener al día, de forma automática, la producción científica de cada profesional y, en conjunto, de todo el hospital. Entre otras funciones, este sistema, conocido con el nombre de iMarina, recoge la producción y actividad científico-técnica visible en fuentes heterogéneas de información, las incorpora a los currícula personales o a la actividad de la entidad responsable y las homogeneiza, dotándola de la semántica y formato propio de la documentación científica. ♦

## Abordaje multidisciplinar en PCI

Alrededor de 200 profesionales del ámbito de la traumatología, rehabilitación y fisioterapia asistieron al curso de Actualización en el manejo de la Parálisis Cerebral Infantil (PCI) organizado por el Hospital Niño Jesús. Se trataron dos temas fundamentales: la cirugía músculo-esquelética multinivel, para mejorar la posición postural o la marcha del paciente, y las aportaciones del Laboratorio de Análisis del Movimiento. También se presentó a los asistentes el proyecto que se lleva a cabo entre el CSIC, el Instituto de Biomecánica de Valencia y el Hospital Niño Jesús, para el desarrollo de un exoesqueleto que permita, entre otros objetivos, acortar los tiempos de espera de rehabilitación tras la cirugía multinivel. ♦





## 21 DÍA MUNDIAL DEL SÍNDROME DE DOWN. EXPERIENCIA DE LA UNIDAD DOWN DEL ADULTO DEL HOSPITAL DE LA PRINCESA

21 de marzo 2014 (10:00-12:15 h)  
Salón de Actos Hospital de La Princesa  
Entrada libre hasta completar aforo

Organizada por la Unidad Down del Adulto (UDA), del Servicio de Medicina Interna del Hospital de La Princesa, y la Fundación Down Madrid, se celebrará el día 21 de marzo una jornada informativa con motivo de la celebración del Día Mundial del Síndrome de Down.

Abrirá el turno de intervenciones el responsable de la UDA, **Dr. Fernando Moldenhauer**, que presentará la experiencia asistencial de la unidad. A continuación el **Dr. Diego Real de Asua** hará balance de la experiencia investigadora de la UDA, y la responsable de Calidad de Vida de FEAPS Madrid, **Gisela Vilaró**, hablará sobre "Satisfacción y necesidades de los pacientes". Cerrará la jornada el **Dr. Ramón Novell**, jefe del Servicio de Discapacidad Intelectual y Salud Mental del Instituto de Asistencia Sanitaria de Girona, que pronunciará una conferencia sobre "Salud mental en adultos con Síndrome de Down". ♦



## I JORNADA DE ACTUALIZACIÓN EN ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

2 de abril 2014 (09:30-18:15 h)  
Salón de Actos Hospital de La Princesa  
Inscripción gratuita:  
[secfundacion.hlpr@salud.madrid.org](mailto:secfundacion.hlpr@salud.madrid.org)

Destinado a Facultativos Especialistas de Área, licenciados en Farmacia, Diplomados en Enfermería, Técnicos Superiores e Industria Farmacéutica, esta jornada proporciona una actualización global de la metodología y correcta aplicación de la normativa en los ensayos clínicos de bioequivalencia, desde todos los puntos de vista (Administración sanitaria, Centro investigador y Promotor del estudio).

En el programa se abordarán temas relativos a la normativa europea y estatal en bioequivalencia, diseño de estudios, estadística y bioequivalencia de casos complejos. Durante la jornada se realizará una visita a las instalaciones de la Unidad de Ensayos Clínicos del Hospital de La Princesa.

Puede descargarse el programa completo en la web: [http://www.iis-princesa.org/images/I\\_Jornada\\_Bioequivalencia\\_diptico\\_def.pdf](http://www.iis-princesa.org/images/I_Jornada_Bioequivalencia_diptico_def.pdf) ♦

## Proyectos de investigación concedidos en la convocatoria FIS 2013

Título	Investigador principal	Servicio
Immunoregulatory molecules and biomarkers predicting response to biological therapies and disease severity in immune-mediated inflammatory disorders. BIOIMID project	Mónica Marazuela Azpiroz	Proyecto de Excelencia. Endocrinología
Estudio de la interacción entre el virus de la hepatitis c y sus células diana: papel del "microambiente hepático", la asociación con lipoproteínas y el modo de diseminación en distintas fases del ciclo viral	Pedro Lorenzo Majano Rodríguez	Biología Molecular
La proteína fosfatasa 2a como diana terapéutica para el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas	Cristóbal de los Ríos Salgado	Farmacología Clínica
Papel de la hipoxia intermitente del síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño en la patogenia del hígado graso no alcohólico	Carmelo García Monzón	Medicina Interna
Estudio de marcadores epigenéticos asociados a la respuesta a fármacos biológicos en el tratamiento de la psoriasis	Francisco Abad Santos	Farmacología Clínica
Estudio de nuevas dianas terapéuticas en la hipertensión pulmonar. Contribución del nexo tsp1/cd47 en las propiedades estructurales y funcionales de la arteria pulmonar en modelos de ratón	María Josefa Calzada García	Inmunología
Depresión, bienestar subjetivo, salud y mortalidad: un estudio longitudinal en población general	José Luis Ayuso Mateos	Psiquiatría
Obesidad infantil grave de comienzo precoz. Fundamentos metabólicos, hormonales, genéticos, genómicos y metabólicos	Jesús Argente Oliver	Endocrinología
Estudio de los mecanismos de acción de la terapia con Celyvir en tumores infantiles: hacia la optimización de los resultados	Manuel Ramírez Orellana	Oncología
Identificación y validación de biomarcadores de recaída infantil de la leucemia	Luis Madero López	Oncología



→ EL DR. OSCAR RUBIO, PEDIATRA DEL HOSPITAL INFANTIL UNIVERSITARIO NIÑO JESÚS, ha sido seleccionado para formar parte de la primera edición del Programa Juan Rodés. Rubio logró la segunda mejor clasificación otorgada por el Instituto de Salud Carlos III para promover la investigación traslacional. En la foto (de izqda. a dcha.) Francisco Sánchez Madrid, director del Instituto Princesa; Margarita González, gerente del Hospital Niño Jesús; Oscar Rubio, pediatra del Hospital Niño Jesús seleccionado; Carmen Vela, secretaria de Estado de Investigación y Miguel Ángel Andrés, gerente del Hospital de La Princesa. ♦

### Factor de Impacto

Publicación del Instituto de Investigación Sanitaria IP (Hospital Universitario de La Princesa) - Diego de León, 62 - 28006 Madrid

Dirección: Elena Español Pueyo (Unidad de Comunicación) • Comité de Redacción: Francisco Abad Santos, Julia Benito Rodríguez, Mara Ortega Gómez, Rosario Ortiz de Urbina Barba, Carmen Pérez Garrote • Consejo Asesor: Julio Ancochea Bermúdez, Miguel Ángel Andrés

Molinero, Javier Aspa Marco, Marian Centellas Rodríguez, Antonio García García, Isidoro González Alvaro, Francisco Sánchez Madrid

Diseño y coordinación editorial: Ibáñez&Plaza Asociados S.L. - [www.ibanezplaza.com](http://www.ibanezplaza.com) • Correo: [mariaelena.espanol@salud.madrid.org](mailto:mariaelena.espanol@salud.madrid.org)