

***Instituto de Investigación
Biomédica de Salamanca IBSAL***



Doc. 5.00-D

***Proyecto Científico
Cooperativo***

| Acción | Órgano | Fecha |
|---------------|---------------------------|--------------|
| Evaluado | Comité Científico Externo | 16/01/2012 |
| Aprobado | Comisión Delegada | 14/02/2012 |
| Aprobado | Consejo Rector | 30/01/2013 |

Índice

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUCCIÓN | 3 |
| 1.1. Finalidad y Objetivos..... | 4 |
| 1.2. Áreas de Investigación y Plataformas y Servicios Científico-Técnicos Comunes de Apoyo a la Investigación | 9 |
| 2. CONTEXTO Y PERSPECTIVAS..... | 13 |
| 3. ÁREAS DE INVESTIGACIÓN | 15 |
| 3.1. Área de Cáncer..... | 16 |
| 3.3. Área de Cardiovascular | 31 |
| 3.4. Enfermedades infecciosas, inflamatorias, metabólicas y degenerativas..... | 38 |
| 3.5. Área de Terapia Génica y Celular..... | 47 |
| 3.6. Área de Atención Primaria, Salud Pública y Farmacología | 54 |
| 4. PLATAFORMAS Y SERVICIOS CIENTÍFICO-TÉCNICOS COMUNES DE APOYO A LA INVESTIGACIÓN | 61 |
| 4.1. Genómica y Proteómica..... | 61 |
| 4.2. Microscopía..... | 65 |
| 4.3 Unidad de Diagnóstico Molecular y Celular..... | 67 |
| 4.5. Desarrollo de Fármacos | 74 |
| 4.7. CAIBER..... | 78 |
| 4.8. ANIMALARIO | 80 |

1. INTRODUCCIÓN

El Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (**IBSAL**) se constituye en virtud de un convenio de colaboración entre la *Consejería de Sanidad de Castilla y León*, la *Universidad de Salamanca (USAL)* y el *Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)*, con el fin de elevar la calidad investigadora, y como consecuencia docente y asistencial, del **Hospital Universitario de Salamanca (HUS)** y del Área de Salud de Salamanca, a través de su asociación con centros de alta calidad investigadora pertenecientes a dichas Instituciones, constituyendo, por tanto, el HUS el núcleo básico del IBSAL.

La creación del IBSAL pivota sobre *tres premisas o antecedentes fundamentales*. El primero, y clave en este proceso, es la **existencia contrastada** de una intensa colaboración en distintos campos de investigación y docencia entre grupos de investigación del Hospital Universitario de Salamanca -HUS- y grupos de la Universidad de Salamanca (Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer -IBMCC-, Instituto de Neurociencias de Castilla y León -INCYL-, Facultades de Medicina, Biología y Farmacia y Escuela de Enfermería y Fisioterapia) y del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IBMCC y el Instituto de Biología Funcional y Genómica -IBFG-). Estas colaboraciones han permitido configurar equipos multidisciplinares que llevan ya muchos años abordando proyectos de investigación conjuntos y aprovechando al máximo los recursos humanos y materiales de los que disponen, así como la promoción de captación de recursos. Quizás, el mejor exponente de esta colaboración entre miembros del Hospital, Universidad y CSIC lo representan los más de 10 años de historia del IBMCC, con aportaciones claves tanto en áreas diagnósticas y pronósticas como terapéuticas del cáncer derivadas de la colaboración entre grupos de los Servicios de Hematología, Oncología y Cirugía del HUS, entre otros, y grupos del IBMCC. De la misma manera, encontramos fuertes colaboraciones entre grupos de los servicios de medicina interna, endocrinología, nefrología y cardiología del Hospital con grupos de investigación pertenecientes a la Universidad de Salamanca. Como resultado de estos años de colaboración, el IBMCC ocupa en la actualidad una posición de liderazgo en la investigación oncológica multidisciplinar en cáncer, especialmente en áreas de

investigación traslacional. En este sentido una seña de identidad del IBSAL será su fortaleza en el área de cáncer y como tal se pretende ser referencia de los institutos biosanitarios en este campo. Además la colaboración traslacional lograda en esta área deberá servir de modelo y motor para las otras áreas del IBSAL.

La segunda premisa en la creación del IBSAL la constituyen la **Ley 14/2007 y el Real Decreto 339/2004** por los que se decide promover el fomento de la asociación de los Hospitales del Sistema Nacional de Salud, de las Universidades, Organismos Públicos de Investigación y otros centros públicos o privados de investigación a los efectos de constituir **Institutos de Investigación Sanitaria** multidisciplinares y multi-institucionales. Esta iniciativa del Instituto de Salud Carlos III y del Ministerio de Ciencia y Tecnología (antes del Ministerio de Sanidad y Consumo) encaja totalmente con la Ley autonómica 17/2002 para el fomento y coordinación general de la Investigación Científica.

La tercera premisa es la iniciativa de la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León para establecer un **convenio de colaboración** con la Universidad de Salamanca y el con el fin de crear y desarrollar el **IBSAL**.

*Las premisas anteriores convergen en la situación única estratégica de Salamanca, como ciudad pequeña con un único **Hospital**, que ha iniciado una remodelación / **construcción de nueva planta**, incluyendo una importante área destinada a investigación, junto a dos centros monográficos (IBMCC e INCYL) y las facultades biomédicas, y todo ello en un radio de acción mínimo.*

1.1. Finalidad y Objetivos

La existencia de una sólida historia de colaboraciones interdisciplinares, el marco legislativo oportuno y la voluntad de las partes (Consejería de Sanidad, USAL y CSIC) son la razón de ser del presente Proyecto Científico, cuya finalidad no es otra que *contribuir a elevar la calidad de la investigación, y como consecuencia de la asistencia y docencia biomédica en Salamanca, así como optimizar los recursos humanos y materiales.*

Por tanto la **misión del IBSAL** es potenciar la investigación traslacional fomentando la sinergia entre grupos clínicos y básicos, partiendo de modelos de grupos traslacionales

ya existentes, así como optimizar los recursos a través de servicios comunes y estructuras de gestión más eficientes.

Con esta misión, la **visión del IBSAL** es convertirse en el Instituto de Investigación Sanitaria de referencia para Castilla y León y área oeste de Portugal, ser referente internacional en Cáncer, Neurociencias y Cardiovascular y progresivamente en otras áreas potenciales. Así mismo, el IBSAL deberá contribuir a la consolidación del Campus Biosanitario de Salamanca y atraer tejido empresarial a dicho campus y actuar como agente impulsor y difusor del conocimiento de la investigación e innovación actuando como facilitador de la transferencia de conocimientos científicos y tecnológicos de la actividad investigadora al proceso asistencial.

Para llevar a cabo esta misión y cumplir con la visión del IBSAL se están llevando a cabo las siguientes **acciones**: 1.- *Redefinición de las áreas de trabajo más relevantes en términos de producción científica y oportunidad.* 2.- *Establecer los grupos de investigación consolidados, emergentes y asociados que constituyen cada área.* 3.- *Reestructurar las plataformas y Servicios Científico-técnicos comunes de Apoyo a la Investigación con el fin de optimizar los recursos existentes.* 4.- *Coordinación de la actividad científica en Biomedicina realizada por los grupos y plataformas integrados en el IBSAL.* 5.- *Creación de Comisiones lideradas por personas de alto perfil asistencial/científico/investigador que se conviertan en máximos responsables de dinamizar la investigación actual y liderar el futuro del Hospital. Así mismo, se buscará la integración de los investigadores principales de grupos básicos (IBMMC, INCYL...) en dichas comisiones o como asesores de servicios clínicos.* 6.- *Establecer un programa de captación de profesionales médicos asistenciales, que tengan perfil investigador.* 7.- *Establecer los cauces que faciliten la promoción y desarrollo de áreas asistenciales y sus profesionales que, a través de su liderazgo, contribuyan a impulsar la asistencia e investigación.* 8.- *Redefinición e integración de los planes de formación.* 9.- *Redefinición de los planes de calidad y mejora.* 10.- *Establecer un plan de seguimiento y mejora de la eficiencia.*

Con el fin de alcanzar y salvaguardar los fines y objetivos del IBSAL se ha constituido una **estructura organizativa** basada en los siguientes órganos de gobierno o gestión: un *Consejo Rector* con su *Comisión Delegada*, un *Comité Científico Externo*, una *estructura*

específica para la gestión de los recursos económicos-administrativos y humanos, que siguiendo el principio de eficiencia, está basado en una fundación preexistente (Fundación Instituto de Estudios de Ciencias de la Salud de Castilla y León) y una *Comisión de Investigación que junto a la Dirección Científica* serán los responsables de impulsar y coordinar la actividad investigadora del IBSAL. Asimismo el IBSAL dispone de una *Comisión de Calidad* y una Comisión de Formación que velan por el cumplimiento de estos aspectos clave en el Instituto.

Análisis DAFO

Debilidades:

- Situación geográfica de Salamanca con deficientes comunicaciones, especialmente por ferrocarril.
- Falta de personal con dedicación específica a investigación (técnicos de laboratorio, auxiliares administrativos, investigadores contratados).
- Falta de estabilización de personal investigador.
- Elevada carga asistencial y escasez de investigadores intensificados.
- Falta de tiempo específico para investigación en la jornada laboral de los médicos.
- Falta de trayectoria investigadora en algunos servicios clínicos.
- Escasez de interacción clínico-básica en algunas áreas.
- Necesidad de mejorar la motivación del profesional.
- Falta de evaluación y valoración de la actividad investigadora por parte del Hospital. Su peso en los baremos es mínimo.

- Ausencia de criterios investigadores y de subespecialización en la contratación de médicos clínicos.
- Los grupos de investigación del IBSAL han de adaptarse a la nueva situación/estructura que supone la incorporación en el Instituto.
- No existe una Fundación propia que facilite y agilice la gestión de recursos y contrataciones.
- Falta de aprovechamiento de las posibles sinergias que supone la integración de las diferentes entidades que conforman el IBSAL.

Amenazas:

- Existencia de centros, a nivel estatal e internacional, que generan competencia directa en relación a la captación de fondos, infraestructuras y recursos humanos.
- En España se ha producido un aumento en calidad y producción científica. A pesar de estos resultados, España se sitúa por debajo de la media europea.
- Fuga de personal investigador de excelencia a otras Comunidades y países donde la carrera del investigador está más definida e incentivada.
- Déficit de integración y planificación de objetivos comunes por parte de las diferentes Administraciones en materia de políticas científicas a nivel de Comunidad.
- Insuficiencia presupuestaria a nivel autonómico y nacional.

Fortalezas:

- En Salamanca existe un modelo contrastado de investigación translacional en Oncohematología, representado por la alianza entre investigadores de dichos servicios del HUS y del IMBCC-CIC. El mismo modelo se está desarrollando, más

recientemente, con investigadores del el INCYL para el estudio de los órganos de los sentidos.

- Entorno biosanitario único con Facultades de todas las disciplinas biosanitarias, Estructuras temáticas y/o empresariales, Centros de investigación monográfica y un Hospital de referencia.
- Los grupos de investigación que integran el IBSAL poseen una importante trayectoria en el desarrollo de proyectos conjuntos, lo que ha permitido estrechar las relaciones entre las instituciones a las que pertenecen.
- El IBSAL integra grupos de investigación que abarcan toda la cadena de valor de la investigación, desde la investigación básica a la clínica y epidemiología y en servicios de salud.
- Importante masa crítica consolidada. Existencia de grupos de investigación muy activos.
- Varios de los profesionales que pertenecen al Hospital poseen plazas vinculadas en el resto de centros que conforman el Instituto, fomentando así la relación entre las entidades.
- Visibilidad en diversas redes de investigación cooperativa.
- Capacidad de obtención de fondos competitivos.
- El Instituto posee estructuras de apoyo a la investigación consolidadas y servicios de apoyo comunes de gran envergadura.
- Posibilidad de unión de la investigación básica y clínica en el Hospital.

Oportunidades:

- Construcción de un Hospital de nueva planta.
- Ser referencia regional y para Portugal.
- Apuesta de la Junta de Castilla y León por un Campus de Excelencia biosanitario en Salamanca.

- Plan Estratégico de Investigación Biomédica de la Comunidad de Castilla y León para el periodo 2011-2013, en el que uno de los planes de acción es el “Impulso de la estrategia de conformación de Institutos de Investigación Sanitaria”, enmarcado en el eje estratégico de Articulación del Sistema.
- Los Institutos de Investigación Sanitaria están en línea con las tendencias a nivel internacional, siendo una fórmula asumida a nivel mundial por organismos de alto prestigio.
- Fomento de las políticas de promoción a los IIS acreditados por el ISCIII. En la Comunidad de Castilla y León se favorece la situación ya que no cuenta con ningún IIS acreditado por el ISCIII.
- Interés creciente por parte de la Administración General del Estado por la investigación realizada en el ámbito de la biomedicina.
- Posibilidad de aprovechar la experiencia previa en institutos consolidados de elevado prestigio como son el CIC y el INCYL.
- Posibilidad de incrementar la colaboración de personal clínico y básico en proyectos de investigación e integrados en el mismo grupo de investigación.
- Posibilidad de incrementar el contacto con la investigación desarrollada en Atención Primaria.
- Posibilidad de tener un mayor acceso a proyectos de investigación de diferentes agencias externas derivada de la creación del Instituto.

1.2. Áreas de Investigación y Plataformas y Servicios Científico-Técnicos Comunes de Apoyo a la Investigación

Con el fin de estructurar la investigación del IBSAL, y partiendo de la realidad existente, se han establecido **6 áreas** prioritarias (4 de carácter *vertical* y dos *transversales*) así como **9 plataformas o Servicios Científico-Técnicos Comunes de Apoyo a la**

Investigación. También es importante destacar el carácter **flexible** de este diseño, ya que se basa en la realidad actual, pero es **esperable y deseable** que sufra cambios/adaptaciones en función del devenir científico y de las incorporaciones de nuevos investigadores.

Las áreas actuales se han establecido en función de la producción científica, existencia de proyectos comunes y sinergias potenciales entre grupos, así como criterios de oportunidad para el desarrollo biosanitario y en definitiva contribuir a mejorar la salud de los pacientes. Debe reseñarse, una vez más, el carácter traslacional de la investigación que llevarán a cabo estas áreas del IBSAL aproximando grupos básicos, clínicos y epidemiológicos, así como el papel clave que jugarán las plataformas o servicios científico-técnicos comunes de apoyo a la investigación. También es importante hacer notar el mayor peso del área de cáncer en el IBSAL, que lejos de ser una debilidad lo consideramos una fortaleza ya que pretendemos que sea sello de identidad de nuestro instituto en relación a otros, y además modelo para el desarrollo del resto de áreas del IBSAL. También consideramos merece mención especial del área de terapia génica y celular que constituye una apuesta estratégica del IBSAL por un doble motivo: a) su futuro en la medicina clínica y b) la creación parte de la Consejería de Sanidad de Castilla y León de una red de terapia celular a la que pertenecen los 5 grupos que integra esta área (ver más adelante).

Áreas de Investigación:

| Verticales | Horizontales |
|--|---|
| Cáncer | Terapia Génica y Celular |
| Cardiovascular | |
| Neurociencias | Atención Primaria, Salud Pública y Farmacología |
| Enfermedades Infecciosas, Inflamatorias, Metabólicas y Degenerativas | |

Plataformas y Servicios Científico-Técnicos Comunes de Apoyo a la Investigación:

| Verticales | Horizontales |
|--|--------------------------------------|
| 1. Genómica y Proteómica | 6. Biobancos |
| 2. Microscopía | 7. CAIBER/Unidad de Ensayos Clínicos |
| 3. Unidad de Diagnóstico Molecular y Celular | 8. Animalario |
| 4. Unidad de Bioinformática y Estadística | 9. Unidad de Producción Celular |
| 5. Desarrollo de fármacos: Oncofarmacología Traslacional | |

Breve descripción de las áreas prioritarias del IBSAL

El área de **Cáncer** incluye aquellos grupos interesados en la investigación de mecanismos responsables de desarrollo de neoplasias a nivel celular o molecular, investigación de factores etiológicos y pronósticos, estudios epidemiológicos, prevención y nuevas estrategias terapéuticas. Para los objetivos de esta área son claves las plataformas de servicios (genómica, proteómica, etc.) así como los biobancos, el animalario y el CAIBER (la puesta en marcha de ensayos fase I/II).

El área de **Neurociencias** integra grupos cuyo campo de investigación son las bases fisiopatológicas y estrategias terapéuticas en las enfermedades del sistema nervioso y trastornos mentales. El objetivo prioritario del área es fomentar la colaboración entre los responsables de servicios clínicos (Neurología, Neurocirugía, Otorrinolaringología, Unidad de Terapia Celular y Psiquiatría, principalmente) y los investigadores del INCYL.

El área de **Cardiovascular** incluye aquellos grupos dedicados a la investigación de los mecanismos celulares, moleculares y orgánicos responsables de las patologías cardiovasculares, en el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico de estas enfermedades, en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas, quirúrgicas,

farmacológicas y de medicina regenerativa, así como en la puesta en marcha de ensayos fase I/II utilizando el CAIBER como plataforma.

El área de **Enfermedades Infecciosas, Inflamatorias, Metabólicas y Degenerativas** integra grupos responsables de patologías con alto impacto sanitario y que tienen su origen en desordenes inmunológicos, infecciosos o metabólicos. Estos grupos comparten metodologías y objetivos convergentes, además se están identificando grupos básicos de la Universidad con intereses afines, por lo que se ha considerado estratégicamente que su agrupación puede ser de alto interés. Prueba de ello es el Centro de Investigación de Enfermedades Tropicales de la USAL (CIETUS), centro referencia en Castilla y León.

El área de **Terapia Génica y Celular**, como área horizontal, colaborará con otras áreas para poner en marcha ensayos clínicos utilizando como “medicamento” células procedentes del mismo paciente ó de un donante en programas de medicina regenerativa, programas de trasplante hematopoyético o inmunoterapia. A este respecto tiene en funcionamiento una sala de producción celular siguiendo normas GMP y acreditada por la AEMPS.

El área de **Atención Primaria, Salud Pública y Farmacología** integra grupos interesados en la investigación de estilos de vida saludables y factores de riesgo de las enfermedades de mayor prevalencia, así como el estudio de los problemas derivados del envejecimiento. También incluye el abordaje de proyectos desde el punto de vista de la salud pública, la investigación en servicios de salud y farmacología (farmacocinética y monitorización de fármacos, y diseño y desarrollo de nuevos fármacos).

Debe volverse a insistir en la flexibilidad del diseño de las áreas, que sujeto siempre a la evaluación externa, deberá evolucionar con el devenir de la ciencia y desarrollo de los grupos.

2. CONTEXTO Y PERSPECTIVAS

El IBSAL se integra dentro del ambicioso proyecto del **Campus Biosanitario de Salamanca** (Figuras 1 y 2), que, a su vez, incluye las siguientes estructuras:

1. Las **Facultades** de Medicina, Biología y Farmacia. 2. Estructuras **temáticas y/o empresariales**: Parque Científico de la USAL, Cluster de Oncología de Castilla y León, Centro de Láseres Pulsados Ultracortos (CLPU), Centro de Alzheimer, Centro Nacional de Caracterización de Recursos Biológicos y el Animalario. 3. Unidades y **Servicios Centrales** de apoyo a la investigación: Unidades de Genómica, Proteómica, Diagnóstico, Desarrollo de Fármacos y Bancos regionales/nacionales. 4. **Centros de investigación monográfica** (IBMCC, INCYL, CIETUS) y 5. El propio **IBSAL**. Por tanto el Campus biosanitario representa un modelo singular de integración y objetivos comunes por parte de las *Consejerías de Sanidad, Educación e Industria*. Es importante destacar las estrechas **interacciones** entre la mayoría de las estructuras, que componen el Campus Biosanitario, así como la **doble misión** de algunas de ellas (investigación traslacional y básica).

Tal y como se señaló anteriormente, la visión/perspectiva del IBSAL es consolidarse como Instituto de referencia de Castilla y León y referente nacional e internacional en las áreas más consolidadas, como cáncer. En este sentido se pretende que en un **plazo de 5 años** se hayan alcanzado los siguientes **logros**: *a) que en todos los Servicios Hospitalarios se constituya al menos un grupo de investigación asociado; b) Detectar e incorporar un 20% de grupos emergentes e incrementar en un 10% el número de grupos consolidados; c) Haber establecido una Unidad de referencia de ensayos clínicos fase I/II, especialmente en área oncológica, a través del CAIBER o una Unidad de Ensayos Clínicos, y con visión transfronteriza; d) Haber incrementado en un 30% el número de proyectos competitivos (regionales, pero especialmente nacionales y europeos); e) Que los servicios clínicos tengan al menos un proyecto del Plan Regional o Nacional de I+D+i; f) Haber asociado a los Servicios Hospitalarios al menos 2 IP básicos por cada área*

vertical del IBSAL; g) Haber externalizado las Plataformas y Servicios Comunes para usuarios de otras ciudades y Comunidades.

Estos logros se esperan alcanzar a través de las **sinergias en las colaboraciones traslacionales**, la **dinamización de la mentalidad investigadora de los médicos hospitalarios**, el **escrupuloso cumplimiento de los objetivos** y hojas de ruta, así como un **exigente seguimiento** por parte de la Comisión de Investigación del IBSAL y de su Comité Científico externo.

Figura 1. Campus Biosanitario de Salamanca

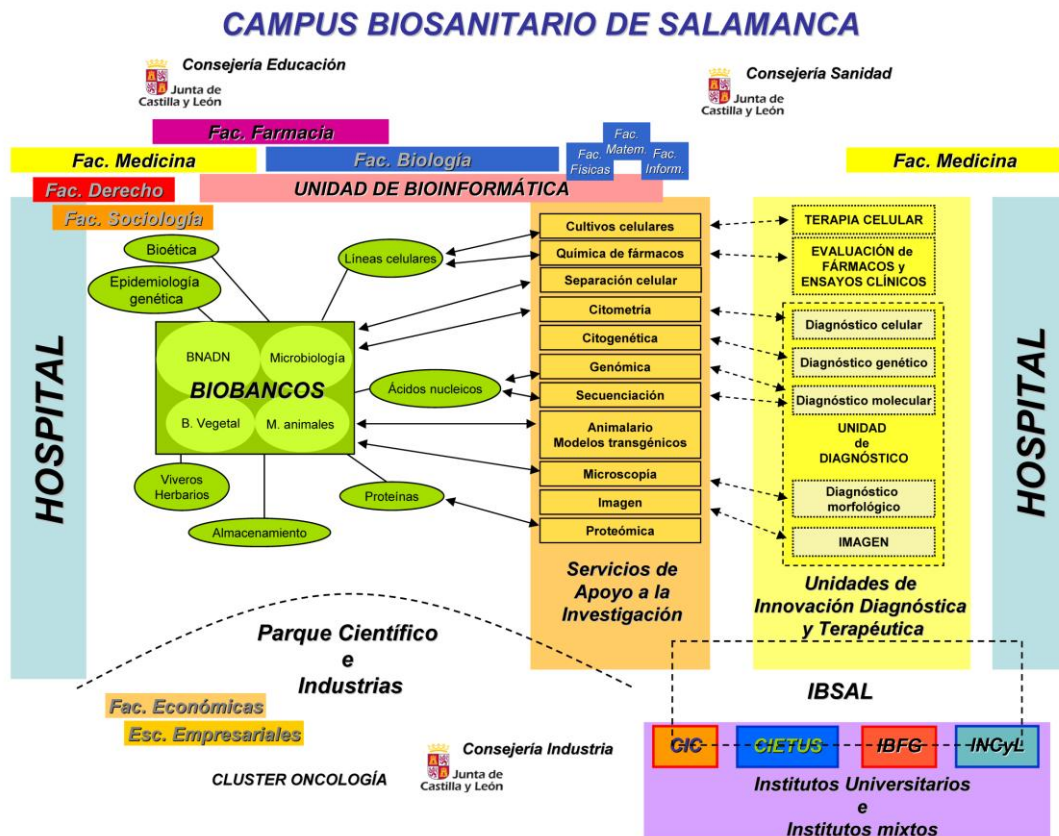
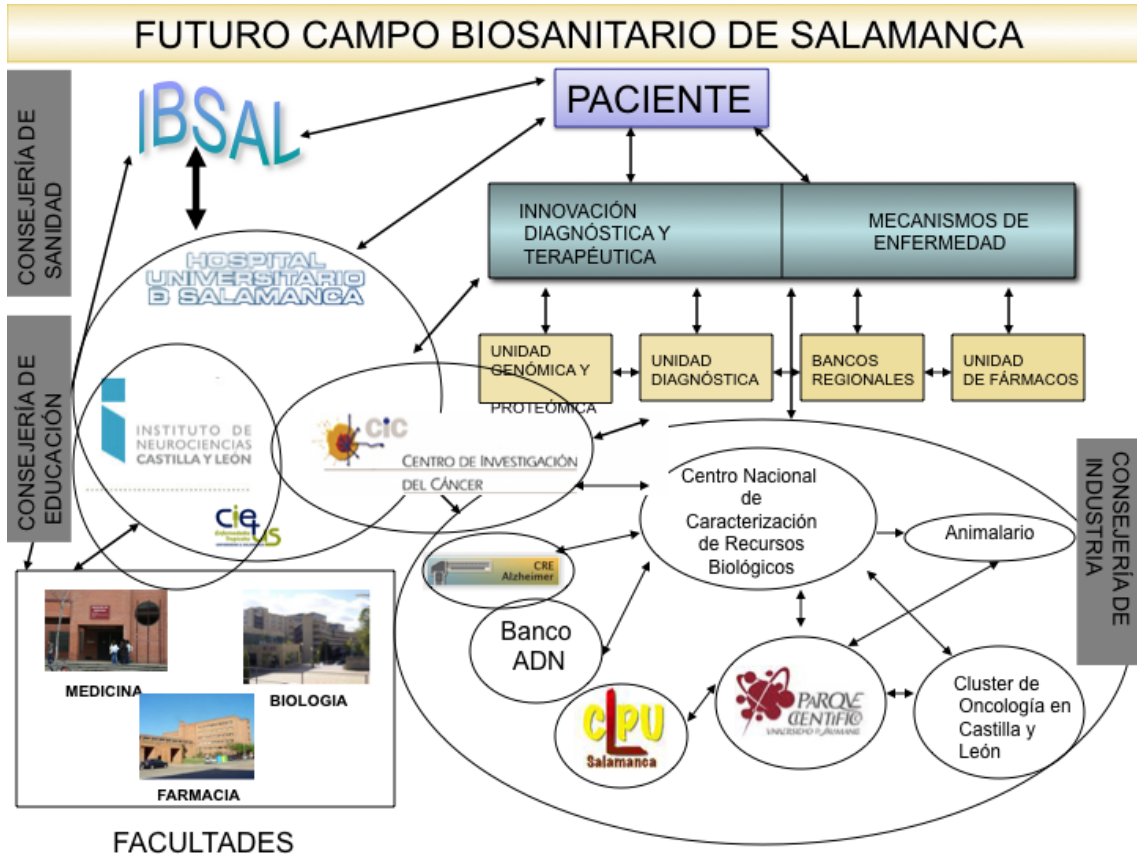


Figura 2. Futuro Campus Biosanitario de Salamanca



3. ÁREAS DE INVESTIGACIÓN

3.1. Área de Cáncer

a. Justificación y descripción del área

El cáncer es un conjunto de enfermedades que suponen en su conjunto la segunda causa de muerte en nuestro medio. Representa uno de los retos más importantes de la medicina actual por un triple motivo: 1. La complejidad del mismo, ya que pese a compartir una patogenia común (transformación de una célula normal en tumoral con alta capacidad de proliferación y supervivencia) tiene manifestaciones clínicas muy diferentes; 2. El aumento de incidencia, probablemente en relación a la mejora en pruebas diagnósticas pero también por el envejecimiento poblacional y factores ambientales; y 3. El drama social que conlleva por la incertidumbre de la evolución final y en coste emocional, sin olvidar su elevada repercusión económica en los sistemas de salud. Uno de los retos mayores, desde el punto de vista traslacional, es la validación de nuevos marcadores (diagnósticos y predictivos) que permitan acercarse a una individualización terapéutica de los pacientes con cáncer. La investigación en cáncer cuenta con la máxima prioridad en los planes estratégicos de I+D+i europeos, nacionales, y de la CA de Castilla y León.

El área de Cáncer del IBSAL se sustenta en dos pilares. Por una parte, los Servicios con sede en el Hospital Universitario de Salamanca (Oncología Médica, Hematología, Anatomía Patológica, Cirugía), y por otra los grupos de investigación del IBMCC. En esta área de investigación conviven grupos consolidados y emergentes dedicados a la investigación clínica, traslacional y básica en oncología. Estos grupos se apoyan en varias de las plataformas o servicios científico-técnicos que se describen en otras partes de esta memoria. Varios de los grupos de investigación tanto clínicos como preclínicos son referentes internacionales en sus respectivas temáticas de investigación. La colaboración entre dichos grupos es muy intensa en especial en los últimos 10 años, gracias en buena parte al efecto catalizador del IBMCC, centro monográfico de investigación en esta área. Además, varios IPs del área de cáncer del

IBSAL son líderes de diversos grupos de trabajo clínicos cooperativos nacionales o europeos, de diversos programas de la Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer (RTICC), o de sociedades científicas relacionadas con el cáncer. Este liderazgo aporta un gran valor añadido a las actividades del IBSAL en su conjunto, y la consolidada actividad investigadora traslacional de estos grupos ofrece una de las principales garantías de éxito de esta área dentro del IBSAL.

Es importante resaltar como ya se ha señalado, la coincidencia de los objetivos y grupos del IBSAL de esta área con los del IBMCC. Por este motivo y dado el liderazgo de dicho centro, con el fin de armonizar esfuerzos y optimizar recursos el desarrollo de la investigación pivotará sobre el IBMCC. Este modelo de coordinación está en plena consonancia con la recomendación del Comité Científico Externo del IBSAL.

b. Objetivos generales del área

El objetivo principal del área es lograr un centro integral de cáncer que abarque desde investigaciones punteras en el campo de la etiopatogenia de estas enfermedades (mecanismos celulares y moleculares de desarrollo, metástasis y resistencia, nuevos marcadores pronóstico y de monitorización evolutiva, modelos animales, etc.), pasando por la prevención primaria y secundaria, hasta los avances terapéuticos más relevantes con especial atención a ensayos fase I/II y a programas de calidad de vida y cuidados paliativos.

De manera más específica son objetivos prioritarios:

- (a) Conseguir en el IBSAL un entorno de investigación de excelencia en cáncer que pueda competir en igualdad de condiciones con otros centros de cáncer nacionales o internacionales, pivotando sobre el IBMCC.
- (b) Promover sinergias entre laboratorios clínicos, traslacionales y básicos que permitan un estudio multidisciplinar del cáncer en estas tres dimensiones.
- (c) Diseñar, desarrollar y validar nuevas herramientas diagnósticas, pronósticas, predictivas, de respuesta al tratamiento, así como marcadores de enfermedad

- mínima residual que sirvan para personalizar el manejo clínico del paciente con cáncer.
- (d) Poner a punto instalaciones técnicas y diagnósticas que apliquen las herramientas descritas en 'c' a la atención sanitaria de los pacientes con cáncer.
 - (e) Generar el conocimiento que permita el diseño y la aplicación de nuevas terapias antitumorales y acelerar su traslación a la clínica.
 - (f) Promover interacciones con otros centros nacionales e internacionales dedicados a cáncer, así como con la industria farmacéutica.
 - (g) Formar personal sanitario e investigador a todos los niveles (técnico, graduado, postdoctoral), en aspectos clínicos, moleculares, traslacionales y básicos del cáncer.
 - (h) Desarrollo de una Unidad de ensayos Fase I/II como centro de referencia regional y nacional.
 - (i) Desarrollo de Unidades de referencia de tratamiento integral.
 - (j) Potenciar la Unidad de cuidados paliativos y las investigaciones y programas de calidad de vida.
 - (k) Divulgación relacionada con el campo de la investigación oncológica.

Como consecuencia del éxito de esta área dentro del IBSAL, el modelo de trabajo implantado en el área de oncología puede actuar como ejemplo para el desarrollo de otras áreas emergentes o de nueva creación dentro del IBSAL.

c. Líneas de trabajo

Actualmente las líneas de trabajo del IBSAL se pueden resumir en tres secciones:

- (a) **Investigación sobre mecanismos etiopatogénicos en cáncer.** En esta sección se agrupan aquellos investigadores que trabajan principalmente en el IBMCC y

que se ocupan de proyectos de oncología molecular básica (ciclo celular, transducción de señales mediada por oncoproteína, oncogenes, modelos animales, etc.), pero que pueden tener una aplicación final al enfermo.

- (b) **Investigación clínica en cáncer.** Los grupos que trabajan en esta sección se encuentran localizados en el HUS, aunque también poseen espacio de investigación en el IBMCC. Estos grupos tienen experiencia contrastada en: 1. Biología celular y molecular de Hemopatías; 2. Citogenética molecular Oncohematológica; 3. Terapia celular y trasplante; 4. Nuevas terapéuticas en hemopatías y en tumores sólidos esporádicos (mama, pulmón, colorrectal, tumores de cabeza y cuello); 5. Estudios genéticos de predisposición familiar de tumores prevalentes como mama, ovario y colon, entre otros; 7. Estudios de consejo genético y estudios preventivos.
- (c) **Investigación traslacional en cáncer.** En esta área se incluyen grupos con una clara trayectoria de traslación en cáncer. Se agrupan aquí grupos de investigación en Patología Molecular/Anatomía Patológica neoplásica/Nuevos marcadores diagnósticos y predictivos de las neoplasias, grupos que trabajan en inmunología y cáncer, así como grupos que se encargan del desarrollo preclínico de biomarcadores y nuevas terapias en cáncer.

d. Análisis DAFO

Debilidades

- Situación geográfica y comunicaciones.
- Ausencia de una política regional de centros de referencia.
- Pocas oportunidades para la carrera investigadora intrahospitalaria.
- Conveniencia de incorporar nuevas líneas no existentes como por ejemplo angiogénesis.
- Alto coste de nuevas tecnologías que han de ser incorporadas o actualizadas.

- Espacio limitado que dificulta la incorporación de nuevos grupos de investigación.
- Rigidez en la contratación de personal debido al sistema funcional.
- Dificultad en la incorporación de los científicos extranjeros.
- Pérdida de científicos jóvenes que se trasladan a otras instituciones.
- Exagerado aumento en la cantidad de trabajo burocrático, sin que exista un aumento paralelo de soporte administrativo.
- Baja capacidad de obtener fondos a través de donaciones, a pesar del alto impacto social de la enfermedad.

Amenazas

- Creciente nivel de competición desde otros centros nacionales de investigación con mayor apoyo institucional.
- El nivel de la Oncología y Hematología española son altos, y están creándose centros monográficos.
- Ausencia de programas de incorporación de científicos prometedores o de alto nivel en nuestra CA.
- Falta de apoyo institucional para estabilizar personal técnico altamente cualificado.
- Insuficiente apoyo institucional al funcionamiento del CIC-IBMCC.
- Pérdida de personal técnico e investigador hacia grandes ciudades.

Fortalezas

- La existencia de un centro monográfico: IBMCC
- Ser un modelo real de investigación traslacional (Hospital-CIC).
- Personal científico altamente cualificado y con reputación internacional.
- Oferta de servicios a la comunidad académica, hospitalaria, y privada.
- Capacidad coordinadora en redes nacionales de investigación en cáncer (RTICC).

- Excelente capacidad de obtención de fondos en convocatorias competitivas.
- Generación de tecnología y patentes.
- Ser un referente nacional e internacional en algunas oncológicas.

Oportunidades

- La construcción del nuevo Hospital.
- La proximidad a Portugal, para quien podríamos constituirnos en referencia.
- Extender los estudios preclínicos a la práctica clínica
- Interés de compañías farmacéuticas y biotech de participar en el área de cáncer (Cluster de Oncología).

e. Potencial investigador y traslacional

El área de Cáncer del IBSAL se ha caracterizado por una intensa actividad investigadora de primer nivel, y también un alto grado de traslacionalidad. Con respecto a la actividad investigadora, debe destacarse el liderazgo dentro de nuestro país en áreas como la oncología molecular o la hematooncología. Investigadores del IBSAL participan en la RTICC como coordinadores de diferentes plataformas horizontales o verticales, y además actúan de coordinadores de diversas plataformas clínicas nacionales encargadas de la homogenización de tratamientos antineoplásicos. El alto grado de actividad traslacional de esta área del IBSAL se manifiesta, entre otras actividades, por la participación en consorcios nacionales e internacionales dedicados a secuenciación de genomas, preservación de muestras, o desarrollo de ensayos clínicos. Respecto a este último aspecto, es notable el dinamismo de los servicios de Oncología, Oncohematología y el CIC-IBMCC en el desarrollo conjunto de ensayos clínicos basados en datos generados en los laboratorios de investigación; actuamos como centro de referencia para varias multinacionales en el desarrollo preclínico y clínico de sus

moléculas de ese modo, gracias a la actividad conjunta entre grupos del Hospital y CIC se han llevado a la clínica más de 5 fármacos o combinaciones de los mismos, y algunos de estos estudios han motivado el registro por la FDA y EMEA de esas combinaciones.

f. Programas de colaboración

Dentro del área de oncología del IBSAL se encuentran incluidos grupos de investigación con una amplia actividad colaborativa tanto intramuros, como con grupos externos nacionales e internacionales. Nuestras relaciones externas se basan en diversos tipos de interacciones mantenidas con otros centros, grupos académicos o laboratorios de I+D.

Dentro de éstas figuran:

(i) Relaciones de nuestras Unidades técnicas y clínicas. Todas nuestras unidades proporcionan servicios a clientes externos. Como consecuencia de ello, tenemos interacciones con un gran número de centros de investigación, hospitales y compañías.

(ii) Colaboración con Grupos Cooperativos. Los Servicios clínicos de Oncología y Hematología colaboran y lideran proyectos de investigación dentro de los consorcios más importante a nivel nacional (GIECAM, Cáncer de Cabeza y Cuello, PETHEMA, GEL-TAMO...) e internacional (EHMN, IMWG).

(iii) Relaciones con redes científicas nacionales e internacionales. La RTICC, iniciativa promovida por el **Instituto de Salud Carlos III**, tiene por finalidad fomentar los avances en la investigación y tratamientos del cáncer cooperando y compartiendo recursos con los mejores laboratorios básicos, traslacionales y clínicos de España. Grupos del área de Cáncer del IBSAL forman parte de la RTICC en sus diferentes programas tanto horizontales como verticales.

Además, varios grupos de investigación han participado en consorcios internacionales entre los que figuran proyectos pan-europeos relacionados con el ciclo celular. (Dr. S. Moreno, programa TMR de la UE), redes europeas de investigación de enfermedades hematológicas (Dr. J. San Miguel, Dr. A. Orfao) tales como Biomed-1 en enfermedad mínima residual, Euroflow, Euroquimerismo, Europe Against Cancer, Microarray Innovations in Leukemia (MILE), Molecular Quantitative Cytogenetics, EuGESMA y European Leukemia Net.), o la Patología Molecular de los sarcomas (Dr. E. de Alava, EuroBoNet). Investigadores del IBSAL tienen, además, vínculos interactivos con el *International Cancer Genome Consortium*, dedicado a la secuenciación de genomas de pacientes centrandó su colaboración en el proyecto de secuenciación de leucemia linfática crónica .

(iv) Relaciones con el sistema europeo de I+D y con entidades privadas. Grupos de investigación integrados en esta área del IBSAL tienen una relación constante y fluida con varias compañías biofarmacéuticas tanto nacionales como internacionales, y con investigadores extranjeros. Estas interacciones suponen la existencia de proyectos de investigación conjuntos dentro del VII programa marco, participación en otros programas de I+D internacionales (NIH, IMF, MMRF), asesorías y ensayos clínicos.

3.2. Área de Neurociencias

a. Justificación y descripción del área

Las enfermedades del sistema nervioso en sus manifestaciones neurológicas o psiquiátricas constituyen, junto con el cáncer y la patología cardiovascular, la base para la organización estratégica de todos los sistemas de I+D en salud en el mundo occidental. Los problemas patológicos que afectan al sistema nervioso central tienen un altísimo coste humano y económico: frecuentemente, son problemas crónicos o/y de una enorme gravedad clínica. Sus consecuencias para quienes los sufren y su entorno suelen ser devastadoras. Para afrontarlos, la especificidad y eficiencia de los recursos terapéuticos actuales son más bien limitadas en sus vertientes neurológica y psiquiátrica. Esto se debe en buena medida a nuestro deficiente conocimiento sobre el funcionamiento normal del cerebro humano y sus modos de enfermar. Como en otras áreas de la Medicina, el estudio de la función cerebral enferma es una ventana a la comprensión del cerebro normal.

b. Objetivos generales del área

Generar conocimiento en torno a la relación estructura-función del sistema nervioso y utilizarlo para diseñar estrategias moduladoras de procesos neurobiológicos aplicables a los problemas de salud más graves y prevalentes en nuestro entorno (alteraciones vasculares, demencia, psicosis, trastornos sensoriales, del ánimo y del movimiento).

Tal objetivo general se puede concretar en los siguientes objetivos científicos:

- (a) Mejorar la comprensión de los mecanismos etiopatogénicos en las enfermedades del sistema nervioso central (SNC).
- (b) Mejorar las herramientas diagnósticas y terapéuticas en este tipo de trastornos.
- (c) Consolidar el área de Neurociencias como un área de excelencia para la formación de jóvenes investigadores y como un centro de referencia.
- (d) Incrementar la productividad científica y el impacto de los artículos publicados, priorizando los trabajos de más aplicación en las áreas de la patología.

- (e) Estimular la cooperación entre los servicios clínicos (Neurología, Neurocirugía, Neurofisiología y Psiquiatría) y los diferentes grupos del INCYL y, así como con el CSIC y con el resto de los Institutos Universitarios de la USAL (IBMCC y IBFG) y el CER para la Enfermedad de Alzheimer.
- (f) Renovar la plantilla de científicos, tanto explotando las potencialidades internas de la USAL, como mediante alianzas con otros OPIs.
- (g) Potenciar la formación de Postgrado de excelencia, mediante la aplicación de indicadores de calidad y la colaboración con otras universidades y centros de investigación. En particular, favorecer la implicación de médicos residentes del HUS en la investigación neurocientífica.
- (h) Internacionalizar las actividades del área, en concreto:
 - 1- Desarrollar los acuerdos establecidos con universidades del ámbito internacional.
 - 2- Fomentar la participación en proyectos de la Unión Europea.
 - 3- Atraer estudiantes y personal pre y postdoctoral extranjero.

c. Líneas de trabajo

Actualmente las líneas de trabajo del IBSAL se pueden resumir en cuatro secciones:

- (a) *Estrategias neuroprotectoras y neuroreparación, plasticidad neuronal y alteraciones neurovasculares*: Esta línea investiga mecanismos fisiopatológicos de la degeneración y protección neurales (polimorfismos como biomarcadores genéticos en ictus, enfermedad de Parkinson y Alzheimer), así como estrategias terapéuticas en estos problemas (trasplantes de tejidos o células, uso de productos naturales y de la albúmina como agentes neuroprotectores).
- (b) *Estrategias para el control del dolor y la adicción*: Esta línea investiga la actividad analgésica y antiadictiva de nuevas sustancias y sus derivados, tratando de identificar y validar dianas farmacológicas con el fin de poder diseñar nuevos fármacos.

- (c) *Problemas sensoriales: Patología auditiva y Plasticidad.* Esta línea trabaja sobre los mecanismos fisiopatológicos y herramientas diagnósticas y terapéuticas relevantes en estas alteraciones sensoriales. En concreto, sobre procesadores de voz bioinspirados para implantes cocleares y audífonos bioinspirados, y sobre la valoración objetiva de las deficiencias sensoriomotoras de sujetos sometidos a situaciones de estrés (postraumático y crónico).
- (d) *Patología neuropsiquiátrica y su tratamiento.* Esta línea investiga los sustratos cerebrales y genéticos de las enfermedades psicóticas, buscando identificar alteraciones de la neurotransmisión, especialmente inhibitoria, y correlatos detectables de tales disfunciones, así como investigar el efecto de nuevos fármacos sobre esas alteraciones. Asimismo en esta línea se incluyen las investigaciones sobre disfunciones sexuales asociadas a psicofármacos y enfermedad mental.

d. *Análisis DAFO*

Debilidades

- Situación geográfica.
- La colaboración con los servicios clínicos, en particular con Neurología, es mejorable.
- Falta de una carrera investigadora que estimule la actividad investigadora en algunos grupos clínicos. Reconocimiento limitado de los méritos científicos en la carrera actual.
- Situación mejorable de los proyectos europeos en vigor.
- Dificultades para la incorporación de jóvenes talentos a través del Programa Santiago Ramón y Cajal.

- Carencia de un adecuado número de técnicos propios y de administrativos en el INCYL, lo que complica la labor de los investigadores.
- Elevada presión asistencial.

Amenazas

- Competencia de otros centros nacionales con líneas establecidas en el neurociencias.
- Emigración de jóvenes investigadores en neurociencias a otras comunidades o países.
- Limitada capacidad actual para incrementar y renovar la plantilla de investigadores, lo que, en el marco del Espacio Europeo de Educación Superior, puede aumentar la dedicación docente en detrimento de la investigadora.
- Interinidad y falta de una carrera profesional.

Fortalezas

- Competitividad científica nacional e internacional de los grupos básicos y algunos clínicos integrados en esta área.
- Viabilidad de las grandes líneas de acción del área y adecuada gestión de recursos propios.
- Alta capacidad para establecer relaciones de cooperación con otras instituciones.
- Interdisciplinariedad del área: Anatomía, Biofísica, Biología Celular, Biología Molecular, Bioquímica, Bioinformática, Comportamiento, Electrofisiología, Neurobiología, Patología, Neurología, Psiquiatría, Oftalmología, Neurocirugía y ORL.
- Existencia de claro interés por parte de médicos jóvenes en el Hospital Universitario del Servicio de Neurocirugía.

- Mención de excelencia del Programa de Postgrado (Master y Doctorado), que potencia la captación de jóvenes científicos.
- Ser referencia en campos de la Psiquiatría como psicofármacos y sexualidad o sustratos cerebrales y genéticos de las enfermedades psicóticas.

Oportunidades

- Construcción del nuevo Hospital Universitario.
- Motivación de sus integrantes, que con el incremento del espacio físico adscrito al INCYL, hacen oportunas las alianzas con OPIs.
- Nivel en I+D en campos de gran valor traslacional.
- Reciente puesta en marcha del Parque Científico de la USAL, del Centro de Terapia Celular y Medicina Regenerativa de Castilla y León y del Plan Estratégico de Biomedicina de la Junta de Castilla y León.

e. Potencial investigador y traslacional

Los grupos de investigación de esta área trabajan activamente, de manera traslacional, en las siguientes líneas:

- Alteraciones del sistema auditivo.
- Alteraciones en el sistema visual.
- Mecanismos del dolor y la analgesia.
- Neuroprotección y neurodegeneración.
- Trastornos neuropsiquiátricos.

Ejemplos de la actividad investigadora traslacional desarrollada en ese contexto son el estudio de los efectos morfológicos y funcionales de los tratamientos antipsicóticos en un modelo animal de esquizofrenia, o el diseño de pruebas diagnósticas para determinar el grado de disfunción de las células ciliadas internas y externas en las hipoacusias neurosensoriales. Igualmente, se estudia el sistema nervioso del pez cebra

en relación a la mejor comprensión de los mecanismos de la analgesia y el desarrollo de mejores tratamientos. Se trabaja en la utilidad de implantes de células mesenquimales y de células madre de la médula ósea (ver área de terapia celular) y de la albúmina como tratamientos de enfermedades neurodegenerativas, así como en la identificación de dianas terapéuticas en tumores cerebrales. En el terreno de la psiquiatría, se estudia la contribución glial y la de los mecanismos inhibitorios cerebrales a ese tipo de trastornos. Estas líneas de investigación implican a los servicios de ORL, oftalmología, neurología, neurocirugía y psiquiatría del Hospital Clínico, así como a la Unidad de Genética Molecular de la USAL, junto a investigadores del INCYL y del IBGF.

f. Programas de colaboración

Los miembros que forman parte de los grupos de investigación del HUS y del INCYL adscritos al IBSAL tienen actualmente una excelente relación con otros centros de investigación asociados a la USAL, como el IBMCC y el IBFG, así como con otros ajenos a ella, destacando el Instituto Cajal (Madrid), el Instituto de Neurociencias de Alicante, la división de Neurociencias de la Universidad Pablo Olavide (UPO), Hospital de la Santa Cruz y San Pablo de Barcelona, el Hospital Universitario de Bellvitge y centros de investigación en psiquiatría adscritos al CIBER en Salud Mental (CIBERSAM). Todas estas colaboraciones nos permiten establecer actualmente vías de cooperación muy fértiles en campos complementarios que ya están dando sus frutos. Además, los grupos de investigación de esta área pertenecen a redes nacionales y europeas vigentes financiadas por fondos RETICS, CONSOLIDER y Proyectos del VI Programa Marco de la UE.

A modo de ejemplo, en la línea de trastornos neuropsiquiátricos se colabora activamente con el grupo de trastornos afectivos de CIBERSAM perteneciente al Hospital de la Santa Cruz y San Pablo de Barcelona. Se han establecido igualmente colaboraciones con el Hospital de Bellvitge, en especial en el estudio del trastorno obsesivo compulsivo. A nivel internacional, se colabora en el estudio de los Factores

que influyen en la Investigación de los Criterios de Valoración de la Depresión (FINDER) con grupos de otros 11 países europeos (Universidad de Dresde, Universidad de Pisa, Universidad de Demittenaere, entre otros). De igual manera se colabora con la Agrupación de Psiquiatras investigadores de Castilla León (APICAL)

Asimismo, hay establecidas líneas de cooperación con entidades privadas, como Instituto Biomar SA (León), para la investigación de productos naturales con capacidad antioxidante para la prevención y el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Igualmente, el desarrollo de herramientas para la evaluación y tratamiento de la sordera tiene interés comercial. Entre ellas cabe mencionar AudioLab (para el desarrollo de pruebas de detección y discriminación auditiva mediante métodos adaptativos de múltiples alternativas y elección forzada) y AudioSpeech (aplicación para la realización de pruebas de percepción del habla con y sin intervención del audiólogo). Diversas empresas (Med El, Gaes. Oticon, Widex, etc.) colaboran actualmente en la línea de tratamiento de las hipoacusias neurosensoriales.

3.3. Área de Cardiovascular

a. Justificación y descripción del área

Las enfermedades del sistema cardiovascular representan en su conjunto el grupo de enfermedades más prevalentes en nuestro medio y la primera causa de mortalidad. Además representan un enorme coste socioeconómico por la cantidad de bajas laborales que producen, su elevada morbilidad y el consecuente alto número de ingresos hospitalarios y visitas a los servicios de atención primaria y el altísimo coste de su tratamiento: los fármacos relacionados con patologías del aparato cardiovascular representan el segundo bloque de preparados farmacológicos más vendidos en nuestro país. En consecuencia, el coste para los servicios de salud se hace casi insostenible. Además de las enfermedades puramente vasculares, hay otros grupos de enfermedades directamente relacionadas porque causan daño cardiovascular (como la diabetes, lupus eritematoso, insuficiencia renal) o por que son consecuencia de enfermedades vasculares (enfermedad renal crónica, patologías isquémicas).

Desde el punto de vista traslacional, el reto más importante que plantean es el diagnóstico precoz de los distintos tipos de enfermedades vasculares, la validación de nuevos biomarcadores diagnósticos y predictivos que permitan una terapia temprana de las distintas patología y eviten su cronificación, así como una individualización terapéutica de los pacientes que a veces presentan co-morbilidades (hipertensión, diabetes, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal; alteraciones del metabolismo lípidico) con tratamientos no siempre compatibles . La investigación en patologías cardiovasculares es de máxima prioridad en los planes estratégicos de I+D+i europeos, nacionales, y de la CA de Castilla y León.

El área de Cardiovascular del IBSAL se sustenta en tres pilares: (i) los Servicios clínicos del Hospital Universitario de Salamanca (Cardiología, Medicina Interna, Endocrinología, Cirugía Cardiaca, Cirugía Vascular, Nefrología y Anatomía Patológica), (ii) los grupos de la Unidad de Investigación del Hospital Universitario de Salamanca y (iii) los grupos de investigación Universitarios (Unidad de Fisiopatología Cardiovascular y Renal; Unidad

de Farmacología Cardiovascular) e incluso empresas spin-off de la Universidad de Salamanca (Bio-inRen S.L.), todos ellos con estrechos lazos de colaboración. En esta área de investigación conviven grupos consolidados y emergentes dedicados a la investigación clínica, traslacional y básica en patologías con un gran componente cardiovascular. Estos grupos se apoyan en varias de las plataformas o servicios científico-técnicos que se describen en otras partes de esta memoria. Varios de los grupos de investigación son referentes internacionales en sus respectivas temáticas de investigación. La colaboración entre dichos grupos es intensa, pero la puesta en marcha del IBSAL la reforzaría todavía más. Además, varios IPs del área Cardiovascular del IBSAL son líderes de diversos grupos de trabajo de redes temáticas del Instituto Carlos III (Redinren, RECAVA) o de sociedades científicas relacionadas con estas patologías y de Sociedades internacionales (HHT o síndrome de Rendu-Osler-Weber).

b. Objetivos generales del área

El objetivo principal del área cardiovascular es generar una estructura que permita integrar la investigación básica, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, incluyendo desde el estudio de las alteraciones moleculares y celulares responsables de la enfermedad, diseño de modelos animales, descubrimiento y evaluación de nuevos marcadores diagnósticos, pronósticos y de monitorización del tratamiento, diseño o desarrollo de nuevas aplicaciones diagnósticas, hasta el desarrollo y validación de nuevas terapias farmacológicas, procedimientos quirúrgicos y cambio de hábitos (alimentarios, ejercicio, etc).

De manera más específica:

- (a) Tener en el IBSAL el espacio y marco idóneos para conseguir desarrollar una investigación de gran nivel que pueda competir con otros centros nacionales e internacionales.
- (b) Potenciar la colaboración entre los grupos clínicos, traslacionales y básicos del área cardiovascular del HUS y las otras instituciones participantes en el IBSAL,

que permita un estudio multidisciplinar de estas patologías, la participación en proyectos conjuntos de convocatorias nacionales y europeas y el aumento del número y la calidad de los trabajos publicados.

- (c) Conseguir diseñar un tratamiento personalizado del paciente a través de desarrollar nuevas herramientas para el diagnóstico, el pronóstico y la respuesta a las terapias.
- (d) Generar el conocimiento que permita el diseño y la aplicación de nuevos fármacos y otras terapias no farmacológicas y acelerar su traslación a la clínica.
- (e) Promover interacciones con otros centros nacionales e internacionales dedicados a la investigación y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, así como reforzar la estrecha relación ya existente con la industria farmacéutica.
- (f) Formar personal sanitario e investigador en aspectos moleculares, fisiopatológicos, farmacológicos, quirúrgicos, traslacionales y clínicos de las patologías cardiovasculares.
- (g) Potenciar la formación Postgraduada en el área cardiovascular en colaboración con otras universidades y centros de investigación y favorecer la implicación de médicos residentes y de plantilla del HUS en la investigación.
- (h) Desarrollo de la Unidad de ensayos Fase I/II como centro de referencia regional y nacional.
- (i) Desarrollo de Unidades de referencia de tratamiento integral del paciente, como: hipertensión, diabetes, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardiaca, arritmias, cardiopatía isquémica, valvulopatías, Rendu-Osler-Weber.

c. Líneas de trabajo

- (a) **Investigación en fisiopatología y farmacología cardiovascular.** En esta línea se agrupan aquellos grupos de investigación que desarrollan proyectos en biología

celular del endotelio y músculo liso vascular, señalización celular, farmacología básica del sistema cardiovascular, mecanismos celulares y prevención del daño por isquemia/reperfusión o tóxico, mecanismos responsables de la fibrosis renal, cardíaca y vascular y alteraciones en la angiogénesis.

(b) **Investigación traslacional en patologías cardiovasculares.** En esta área se incluyen grupos con experiencia acreditada en investigación traslacional en esta área: desarrollo preclínico y evaluación de nuevos biomarcadores diagnósticos y predictivos y de respuesta terapéutica de las patologías cardiovasculares y renales, nuevas terapias farmacológicas y celulares.

(c) **Investigación clínica en patologías cardiovasculares.** Los grupos que desarrollan esta línea de investigación se encuentran localizados en diversos servicios del HUS (Cardiología, Medicina Interna, Endocrinología, Cirugía Cardíaca, Cirugía Vascular, Nefrología y Anatomía Patológica), aunque también poseen espacio de investigación en la Facultad de Medicina. Estos grupos tienen experiencia contrastada en insuficiencia cardíaca, arritmias, isquemia de órganos, cardiología intervencionista, diabetes, hipertensión, insuficiencia renal crónica y aguda, valvulopatías, etc.

d. Análisis DAFO

Debilidades

- Dificultad en la incorporación de científicos y clínicos jóvenes y extranjeros por la rigidez del sistema de contratación.
- Dificultad en las comunicaciones por la situación geográfica y la ausencia de alta velocidad.
- Poco atractivo de la investigación para los médicos del HUS por la poca valoración de la misma en los criterios de promoción y adjudicación de plazas. No existe un tiempo oficial para la investigación en los Servicios Hospitalarios y

es mínimo para los docentes con plaza vinculada (al menos 3 horas por semana, según el Convenio Universidad/SACYL).

- Falta de espacio específico para investigación en el hospital y dificultad en la adquisición de los nuevos equipamientos por la crisis económica
- Déficit en el apoyo administrativo y técnico para la investigación y exceso de trabajo clínico, docente y burocrático.
- Aislamiento físico de los diferentes grupos de investigación activos.

Amenazas

- Creciente nivel de competición desde otros centros nacionales de investigación con mayor apoyo institucional.
- La existencia de centros monográficos nacionales del área cardiovascular y la continua creación de institutos de investigación en los que esta área ocupa un lugar relevante.
- Ausencia de programas de incorporación de científicos prometedores o de alto nivel en nuestra Comunidad Autónoma.
- Falta de apoyo institucional para estabilizar personal técnico altamente cualificado.
- Pérdida de personal técnico e investigador hacia otras instituciones más atractivas o con mayor perspectiva de desarrollo profesional.

Fortalezas

- Ser un modelo real y probado de investigación traslacional (HUS-Universidad) con numerosas colaboraciones entre los diferentes grupos ya publicadas y otras muchas en marcha.
- Personal científico y clínico altamente cualificado y con reputación nacional e internacional.

- Alto grado de interdisciplinariedad en el área (Biología Celular, Histología, Fisiología, Farmacología, Medicina, Cirugía)
- Capacidad de coordinación de redes nacionales de investigación (Redinren).
- Excelente capacidad de obtención de fondos en convocatorias competitivas.
- Generación de tecnología y patentes en el campo del diagnóstico.
- Experiencia probada en la colaboración con compañías farmacéuticas y spin-offs de la Universidad en el desarrollo de nuevas terapias y nuevos biomarcadores para las diferentes enfermedades del área cardiovascular.
- Referente nacional e internacional en algunas patologías (Rendu-Osler).

Oportunidades

- La construcción del nuevo Hospital con un espacio específico para la investigación
- La proximidad a Portugal, con quien mantenemos estrechas colaboraciones y para quien podríamos constituirnos en referencia. En especial habría que aprovechar la reciente creación de la Euro-región Galicia-Castilla-León-Norte de Portugal.
- Extender los estudios preclínicos a la práctica clínica.
- Interés de compañías farmacéuticas y biotech en participar en el área.

e. Potencial investigador y traslacional

El área cardiovascular del IBSAL se ha caracterizado por una intensa actividad de investigación básica reflejada en publicaciones en revistas del primer nivel, y también un alto grado de traslacionalidad. Con respecto a la actividad investigadora, debe destacarse el liderazgo dentro de nuestro país en áreas como el síndrome de Rendu-Osler, El alto grado de actividad traslacional de esta área del IBSAL se manifiesta, entre otras actividades, por la participación en consorcios nacionales e internacionales

como Redinren, Biobanco de muestras renales, plataforma COST de proteómica urinaria (EUROKUP) dedicados a desarrollo de biomarcadores y nuevas estrategias terapéuticas, preservación de muestras, o desarrollo de ensayos clínicos.

f. Programas de colaboración

Dentro del área cardiovascular del IBSAL se encuentran incluidos grupos con una amplia actividad colaborativa tanto dentro del Instituto, como con centros, grupos académicos o laboratorios de I+D nacionales e internacionales.

Casi todas las unidades tienen estrechas relaciones con un gran número de centros de investigación, hospitales, compañías farmacéuticas y de instrumentación clínica.

Diversos integrantes del área pertenecen a redes temáticas de investigación cooperativa del Instituto de Salud Carlos III, como la Red de investigación en Enfermedades renales (Redinren), la Red Temática de Investigación en Enfermedades Cardiovasculares (RECAVA) y han formado parte de sus comités ejecutivos. Varios de los investigadores del área forman parte de los diferentes programas tanto horizontales como verticales de estas redes. Además, varios miembros del área han participado en varios consorcios internacionales, como la acción COST de proteómica urinaria (EUROKUP; Dr. Lopez-Novoa, Dr. Lopez-Hernandez).

Los miembros del área mantienen relaciones estables con varias compañías biofarmacéuticas tanto nacionales como internacionales, y con múltiples investigadores extranjeros. Estas interacciones suponen la existencia de proyectos de investigación conjuntos dentro del VII programa marco, participación en otros programas de I+D internacionales, asesorías y ensayos preclínicos y clínicos.

3.4. Enfermedades infecciosas, inflamatorias, metabólicas y degenerativas

a. Justificación y descripción del área

El Área de Enfermedades infecciosas, inflamatorias, metabólicas y degenerativas integra grupos responsables de patologías que tienen su origen en desórdenes infecciosos, inflamatorios, inmunológicos o metabólicos que se caracterizan, por lo general, por su naturaleza de enfermedades crónicas que afectan a un número muy elevado de población y, por tanto, con un alto coste e impacto sanitario.

Las enfermedades infecciosas, tienen una gran prevalencia y mortalidad a nivel mundial, surgiendo constantemente nuevas situaciones que requieren una activa investigación para su estudio. Fundamentalmente, se realizan estudios relacionados con resistencia a antimicrobianos, especialmente en las bases moleculares de esta resistencia, SIDA, hepatitis, metodología diagnóstica de patología infecciosa y enfermedades emergentes y enfermedades tropicales.

Las enfermedades alérgicas constituyen un problema sanitario de creciente importancia. Se calcula que afectan a más del 25% de la población en nuestro país lo que conlleva una gran carga económica y social. El interés fundamental de esta línea es profundizar en aspectos epidemiológicos, mecanismos responsables del desarrollo de enfermedades alérgicas y búsqueda de nuevos métodos de diagnóstico, medidas de prevención y nuevas estrategias terapéuticas. Las enfermedades alérgicas tienen a su vez un claro componente hereditario. Sin embargo, existe todavía una gran controversia sobre la influencia real de la variabilidad génica en los procesos inflamatorios, en parte debido a que muchos de estos estudios consideran la influencia de los genes de forma aislada y no abordan el contexto génico ni epigenético ni medioambiental.

El daño hepático y del páncreas está provocado en numerosas enfermedades por una reacción inflamatoria en respuesta al estrés metabólico, oxidativo o tóxico. La prevalencia de enfermedades como la hepatopatía enólica, la esteatosis hepática no alcohólica, la lesión hepática por fármacos o la pancreatitis aguda, subrayan la

necesidad de investigar en los mecanismos fisiopatológicos de lesión hepática. La importancia de esta investigación radica no sólo en la posibilidad de influir sobre la prevención y la historia natural de estas enfermedades sino también por las posibilidades terapéuticas para otras enfermedades que arrojaría el conocimiento del metabolismo y fisiología hepática.

El metabolismo es un área de conocimiento en expansión. Las enfermedades metabólicas óseas y las enfermedades inflamatorias tienen muchas lagunas de conocimiento en los campos de la etiopatogenia, epidemiología, diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Las enfermedades metabólicas óseas tienen además algunas características loco-regionales diferenciales que necesitan conocerse para el diseño y aplicación de la adecuada atención sanitaria. La enfermedad ósea de Paget y la osteoporosis tienen una base genética cuyo estudio requiere disponer de grandes muestras poblacionales multicéntricas y multirregionales. Los factores de riesgo y pronóstico de estas enfermedades tienen también diferencias geográficas y sociales, y en este sentido, la población de Castilla y León tiene unas peculiaridades distintas de otras regiones, lo que hace imprescindible su estudio.

b. Objetivos generales del área

El área de Enfermedades infecciosas, inflamatorias, metabólicas y degenerativas tiene como objetivo fundamental el estudio de las características genéticas, epidemiológicas y clínicas, así como el desarrollo de marcadores biológicos y vías terapéuticas, de patologías que tienen su origen en desordenes inmunológicos, infecciosos o metabólicos.

Específicamente, los objetivos del área son:

A. Infecciosas:

- (a) Investigar la evolución de la resistencia a antimicrobianos, los nuevos mecanismos de resistencia a antimicrobianos que van surgiendo y su potencial epidémico.

- (b) Investigar las características de patologías infecciosas con alta prevalencia en nuestro medio.
- (c) Conocer la situación actual de las enfermedades tropicales, de prevalencia creciente entre población inmigrante, y desarrollar sistemas diagnósticos rápidos y sencillos para las mismas.

B. Inmunoalergia:

- (a) Realización de estudios epidemiológicos sobre enfermedades alérgicas a nivel local, nacional e internacional
- (b) Búsqueda de nuevos marcadores diagnósticos y desarrollo de nuevas dianas terapéuticas de las enfermedades atópicas y alérgicas
- (c) Desarrollo de ensayos clínicos integrados y en conjunto con otros servicios de Alergología a nivel nacional e internacional.

C. Metabólicas-inflamatorias:

- (a) Estudiar la influencia de factores de riesgo genéticos y epidemiológicos en fractura de osteoporosis postmenopáusica, osteoporosis corticoidea y osteoporosis secundaria a enfermedades inflamatorias reumáticas.
- (b) Investigar las características genéticas y desarrollar marcadores biológicos en las enfermedades inflamatorias reumáticas y enfermedad ósea de pager.
- (c) Estudiar la epidemiología e impacto clínico del daño orgánico inducido por etanol.
- (d) Profundizar en la fisiopatología y farmacología hepática para identificar mecanismos de daño del hígado por tóxicos y potenciales dianas terapéuticas
- (e) Estudiar los mecanismos de lesión en la pancreatitis aguda y la efectividad de agentes anti-oxidantes e inflamatorios en su tratamiento

c. Líneas de trabajo

A. Infecciosas:

- (a) Resistencia a oxazolidinonas en Gram positivos multiresistentes.
- (b) Resistencia a caflosporinas mediada por beta-lactamasas de espectro extendido y por cefalosporinasas plasmídicas
- (c) Aplicación de la proteómica a la identificación y epidemiología de microorganismos.

B. Inmunoalergia:

- (a) Genómica aplicada al estudio y caracterización de pacientes alérgicos.
- (b) Estudio de expresión de genes implicados en el proceso alérgico. Análisis transcripcional.
- (c) Análisis Proteómico de citocinas implicadas en alergia.
- (d) Estudio epigenómico de factores asociados a enfermedades alérgicas y asma.
- (e) Análisis Farmacogenómico de genes relacionados con la respuesta a fármacos en el paciente alérgico.
- (f) Ensayos clínicos de nuevos fármacos para el tratamiento del asma y la alergia.

C. Metabólicas-inflamatorias:

- (a) Osteoporosis postmenopáusica y osteoporosis secundaria: Búsqueda de genes candidatos y de dianas moleculares terapéuticas para mejorar el tratamiento y la prevención de las fracturas. Estudios de prevalencia de las fracturas osteoporóticas y de sus factores de riesgo que permitirán desarrollar estrategias de prevención.

- (b) Enfermedad ósea de Paget: Estudios genéticos y moleculares de los genes y mecanismos implicados en la enfermedad y en algunas de sus características clínicas como la disminución del riesgo cardiovascular. Valoración de aspectos clínicos, epidemiológicos y posibilidades terapéuticas de la enfermedad.
- (c) Enfermedades inflamatorias reumáticas (espondiloartropatías y otras). Estudios genéticos, epidemiológicos, clínicos, marcadores biológicos y tratamiento.
- (d) Prevalencia, perfil clínico, genético y inmunológico del alcoholismo y trastornos asociados al consumo de alcohol.
- (e) Síntesis y evaluación de nuevos fármacos antitumorales hepáticos
- (f) Estudio de la fisiopatología hepática en respuesta a tóxicos y en los procesos de regeneración y carcinogénesis.
- (g) Estudiar los mecanismos inflamatorios en la célula acinar pancreática y su contribución a la respuesta inflamatoria de la pancreatitis aguda

d. Análisis DAFO

Debilidades

- Escasos recursos, especialmente humanos en relación a la carga laboral asistencial.
- Escasez de instalaciones y dispersión de las mismas.
- Objeto de estudio de difícil abordaje al ser enfermedades multifactoriales.
- Gasto elevado de los estudios moleculares de alto rendimiento.
- Falta de tiempo del personal, con carga preferentemente Clínica y Docente.
- Escasa calidad de servicio de las redes de comunicación de internet del centro.

- Bajo número de grupos de investigación dedicados al estudio de mecanismos etiopatogénicos de estas.

Amenazas

- Capacidad y experiencia de otros grupos, especialmente extranjeros, en el mismo campo.
- Rápida evolución tecnológica.
- Gestión de la administración pública lenta en comparación a competidores extranjeros.
- Personal de investigación a tiempo completo muy escaso en comparación con otras áreas de investigación.

Fortalezas

- Equipo Multidisciplinar.
- Participación y Coordinación optimizada de todo el personal.
- Aplicación de un Sistema de Calidad por personal experto.
- Revisiones periódicas del Sistema de Gestión.
- Eficiente producción Clínica, Docente y Científica en relación a los recursos empleados.
- Colaboración con múltiples Servicios y Centros Públicos y Privados.
- Importantes recursos generados y buena proyección de algunos miembros de los grupos que integran el área.

Oportunidades

- Desarrollo de nuevas tecnologías que permiten aproximaciones mucho más ambiciosas en el campo.
- Posicionamiento estratégico en el empleo de tecnologías no utilizadas previamente en el campo.

- Conciencia de las administraciones públicas sobre el grave problema económico, sanitario y social que suponen las enfermedades alérgicas.
- Gran incremento del número de pacientes en las últimas décadas y necesidad de estudios tanto en el ámbito diagnóstico como terapéutico.
- Interés de la industria farmacéutica.
- Existencia de un área transversal de Terapia Celular.

e. Potencial investigador y traslacional

La línea de infecciosas está integrada por médicos con plaza vinculada y profesores de la USAL con al menos tres tramos de investigación reconocidos, y con historial de obtención de proyectos de investigación regional o nacional de manera regular desde hace años, así como médicos de los servicios de Microbiología y Medicina Interna. Además cuenta con un centro de investigación en enfermedades tropicales de la USAL (CIETUS).

En cuanto a las enfermedades Inmunoalérgicas, la población con posibilidad de verse beneficiada no es sólo muy elevada sino que la incidencia de enfermedades inmunoalérgica sigue en claro aumento. El impacto sobre el Sistema Sanitario se centra en la posible mejora de los procesos, sobre todo de diagnóstico precoz y terapéuticos, en función de los resultados de la investigación. Por tanto, el nivel científico del grupo de investigación en el área se basa en la aproximación del potencial investigador básico, clínico e incluso epidemiológico centrado en una estructura única dirigida al estudio de la enfermedad alérgica. Este potencial se constata con los indicadores relativos a la producción científica un impacto total de 125,87, con 29 proyectos de investigación con financiación pública. En cuanto al aspecto traslacional destacar también la participación en 35 contratos y convenios con entidades privadas sin incluir los ensayos clínicos. Con una amplia participación en redes. Por último, el desarrollo de 9 tesis doctorales avalan el desarrollo en el ámbito académico.

La interacción con la Unidad de Genética de la Facultad de Medicina y Unidad de Investigación del HUS están permitiendo ampliar los conocimientos genéticos y moleculares que pueden ser aplicados en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas. Los estudios epidemiológicos están ayudando a la planificación de las estrategias asistenciales reumatológicas de nuestra población y la valoración de coste efectividad de las terapéuticas actuales y futuras. Los factores y marcadores de riesgo clínicos y pronósticos permitirán estrategias de cribado para la selección de las mejores opciones terapéuticas y reducción de efectos adversos. Debe también destacarse el desarrollo de una línea de investigación sobre terapia celular en enfermedades osteo-articulares aprovechando la existencia del área transversal de Terapia Celular.

El área cuenta además con varios grupos orientados a la lesión hepática y pancreática, con especial énfasis en el estudio de los mecanismos inflamatorios implicados en el daño de estas estructuras (pancreatitis, hepatopatía por tóxicos) y en el desarrollo de nuevos fármacos y estrategias terapéuticas. Estos grupos están compuestos por personal clínico de los servicios de Medicina Interna y Aparato Digestivo así como por investigadores básicos.

f. Programas de colaboración

A. Infecciosas:

Dentro de la línea de infecciosas, el área de Microbiología colabora con otros centros españoles, como son la Universidad de Murcia (Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina) y el Hospital Universitario Infanta Cristina de Badajoz (Servicio de Microbiología), de manera regular y desde hace años. El área de Parasitología mantiene actividades regulares de colaboración con universidades iberoamericanas (Universidad de San Simón, Cochabamba, Bolivia) y británicas (Department of Microbiology, St. Thomas' and Guy's Hospitals, Universidad de Londres), también de manera regular.

B. Inmunoalergia:

El grupo multidisciplinar está constituido por investigadores de los Departamentos de Obstetricia Ginecología y Pediatría, así como de Medicina de la Universidad de Salamanca y de los Servicios de Pediatría, Bioquímica Clínica e Inmunoalergia del HUS.

- Existen colaboraciones activas con diversos centros nacionales (Hospital Miguel Servet de Zaragoza, Hospital Clínico de Barcelona y Hospital Clínico de Santiago de Compostela), así como numerosas industrias farmacéuticas.
- Hay colaboraciones internacionales establecidas con la Universidad de Beira Interior (Covilha. Portugal) y el Albert Einstein College of Medicine (New York).
- Colaboración con las Redes: Red de Aeropalinología; Red Española de Aerobiología (integrada como miembro de la European Aeroallergen Network); Red Nacional de Alergia a Medicamentos.

C. Metabólicas-inflamatorias

- Colaboración con la Red Temática de Envejecimiento y Fragilidad (RETICEF) y la Red de Trastornos Adictivos (RTA) del Instituto Carlos III y el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD)
- Colaboraciones nacionales con los Grupos para: la investigación de ultrasonidos en Metabolismo Mineral (GIUMO); el estudio del Síndrome de Sjögren (GEMESS); el estudio de las espondiloartropatías de la Sociedad Española de Reumatología (GRESSER); el estudio de las artritis precoces de la Sociedad Española de Reumatología (SERAP); el estudio de la Enfermedad ósea de Paget de la Sociedad Española de Investigaciones óseas y del Metabolismo Mineral y el Grupo de Alcohol y Alcoholismo de la Sociedad Española de Medicina Interna.
- Participación en el Estudio Europeo de la Enfermedad ósea de Paget coordinado por el Prof. S. Ralston de la School of Molecular and Clinical Medicine de la Universidad de Edimburgo.

3.5. Área de Terapia Génica y Celular

a. Justificación y descripción del área

En los últimos años se han desarrollado programas de terapia génica, terapia regenerativa y terapia celular en la mayoría de los países desarrollados al haberse despertado grandes expectativas dirigidas al tratamiento de enfermedades degenerativas y/o invalidantes. En la actualidad se están llevando a cabo numerosos ensayos clínicos en diferentes aplicaciones, que incluyen enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad injerto contra huésped (EICH), procesos metabólicos, enfermedades óseas y osteomusculares, etc. Las razones que han propiciado estas expectativas han sido fundamentalmente dos: a) por un lado el haber comprobado que las denominadas “células madre” poseen capacidad de diferenciarse a tejidos distintos al suyo de procedencia favoreciendo la regeneración de tejidos dañados y b) el haberse comprobado que existen ciertas células madre que inmunológicamente son toleradas por el receptor en el contexto del trasplante alogénico y además tienen características inmunomoduladoras.

Investigadores pertenecientes a los Servicios de Hematología, Cardiología, Cirugía Vascul ar del HUS, INCYL y CIC vienen trabajando desde hace años en distintos aspectos de terapia celular. La creación en Castilla y León de un Centro en Red de Terapia Celular que engloba a estos grupos de investigación, así como la dotación de un Unidad de producción celular (ver mas adelante) justifica plenamente la existencia del área.

En nuestro caso el mayor interés se ha centrado en las células madre que proceden de MO y que estan siendo utilizadas en programas de terapia celular en colaboración con los siguientes servicios clínicos y grupos de investigación:

- En el área Cardiovascular, en programas de medicina regenerativa cardiaca y vascular periférica
- En el área de Neurociencias, en enfermedades degenerativas del SNC (enfermedad de Parkinson), regeneración del sistema visual y programas de regeneración de la médula espinal.

- En el campo del aparato locomotor en el tratamiento enfermedades osteomusculares y articulares.
- En el área de Cáncer, el interés de la terapia celular se centra fundamentalmente en la mejora del injerto hematopoyético en el contexto del trasplante hematopoyético y en programas de inmunomodulación como para el tratamiento de la EICH. Así mismo, en el área de Cáncer existe un programa de regeneración ósea encaminado al tratamiento de las lesiones osteolíticas.

La actividad de esta área tiene un interés traslacional que busca el empleo de modificaciones génicas en células diana y de las células progenitoras como herramientas terapéuticas en ensayos clínicos diseñados para resolver problemas de notable incidencia en nuestro medio. Este programa de investigación tiene por tanto un marcado espíritu integrador y traslacional trabajando con las diferentes áreas del IBSAL mediante el desarrollo de ensayos clínicos de terapias avanzadas.

El Hospital Universitario de Salamanca cuenta ya con una Unidad de Producción Celular, que siguiendo la normativa de la UE, ha sido acreditada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios por lo que puede llevar a cabo la producción de “medicamentos” para terapia celular.

b. Objetivos generales del área

- (a) Valorar mediante estudios preclínicos in vitro y en modelos animales el potencial de las células madre en programas de medicina regenerativa y programas de trasplante hemopoyético, -injerto e inmunomodulación.
- (b) Profundizar en el conocimiento de la fisiopatología de enfermedades susceptibles de tratamiento en programas de medicina regenerativa.
- (c) Desarrollar ensayos clínicos en programas de medicina regenerativa, incluyendo trasplante hematopoyético, utilizando células procedentes de distintas fuentes.
- (d) Estudiar en modelos celulares y animales la utilidad de la modulación génica y de implantes de células mesenquimales y de células madre de la médula ósea como tratamientos de enfermedades neurodegenerativas.

c. Líneas de trabajo

En el momento actual, junto a la investigación que se está realizando para profundizar en el conocimiento de la biología de las células madre y sus mecanismos de acción, las líneas de trabajo son:

- (a) Terapia génica somática y terapia celular en enfermedades neurodegenerativas y regeneración del sistema visual.
- (b) Terapia celular en enfermedades cardiovasculares: isquemia miocárdica e isquemia periférica en EEII.
- (c) Terapia celular en enfermedades osteoarticulares: fundamentalmente regeneración ósea, fusión espinal, afectación del disco intervertebral, lesiones articulares.
- (d) Terapia celular con células mesenquimales en la Enfermedad injerto contra huésped.
- (e) Utilización de las células mesenquimales para mejorar el injerto en el contexto del trasplante hematopoyético.

d. Análisis DAFO

Debilidades

- Escasa colaboración con grupos clínicos de otros hospitales de la Comunidad de Castilla y León, lo que dificulta el reclutamiento de enfermos en los ensayos clínicos de terapia celular.
- Escasa colaboración de algunos grupos con los servicios clínicos del hospital, en particular con Neurología.
- Falta de compromiso por parte de la administración para consolidar investigadores formados en esta área (la mayoría de los componentes del grupo pertenecen a esta población con contratos no estables).

Amenazas

- Problemas de financiación en los presupuestos de los próximos años en I+D de la Junta de Castilla y León, del ISCIII y del MCINN
- Ausencia de programas de incorporación de científicos experimentados en nuestra Comunidad Autónoma.
- Falta de apoyo institucional para estabilizar personal técnico altamente cualificado.

Fortalezas

- Campo en expansión y con probable impacto socio-sanitario incrementándose en los próximos años.
- Grupo con amplia experiencia en cultivos celulares y modelos preclínicos y clínicos de terapia celular.
- Integración en el Centro en Red de Medicina Regenerativa y Terapia Celular de Castilla y León y en la Red Nacional de Terapia Celular del ISCIII.
- Posibilidad de desarrollo de ensayos clínicos fase I/II de terapia avanzadas por la aprobación de la Unidad de Producción GMP junto a la presencia del CAIBER del HUS.

Oportunidades

- Creación del nuevo Hospital Universitario.
- Contacto con otros grupos de terapia celular que permitirán la realización de ensayos multicéntricos.
- Interés teórico de la Administración en el desarrollo de terapias avanzadas entre las que se encuentra la Terapia Génica y Celular.

e. Potencial investigador y traslacional

El área de Terapia Génica y Celular tiene como objetivo final el desarrollo de Ensayos Clínicos en el campo de la Terapia Celular para lo que dispone de una Sala de Producción Celular con un sistema de calidad con normas GMP acreditado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, con el fin de “fabricar” el producto celular que se precise en los ensayos clínicos en los que participe, en colaboración con otros grupos del IBSAL, grupos de investigación externos o promovidos por el propio grupo. A este respecto, se han finalizado ya diversos ensayos de Terapia Celular (Tratamiento de isquemia crónica en EEII con células CD133+ en pacientes no diabéticos, otro similar el pacientes diabéticos, tratamiento de enfermedad injerto contra huésped refractaria con células mesenquimales y está próximo a finalizar un estudio de tratamiento con células mesenquimales en pacientes sometidos a fusión espinal), están activos otros dos (Tratamiento de la osteonecrosis femoral con células mesenquimales y tratamiento de la artrosis de rodilla con células mesenquimales) y financiados por el Ministerio de Sanidad otros cuatro que están en proceso de implantación (Tratamiento de las citopenias postrasplante con células mesenquimales, tratamiento de la fuga aérea post-cirugía pulmonar con células mesenquimales, tratamiento de la fibrosis pulmonar con células mesenquimales y tratamiento de las fístulas perianales complejas con células mesenquimales).

A este respecto dos métodos de manipulación celular son los que se llevan a cabo actualmente en nuestra Unidad y para los cuales tenemos el PEI aprobado:

- Selección inmunomagnética de poblaciones celulares para uso clínico
- Expansión de células mesenquimales

f. Programas de colaboración

Las colaboraciones en el área de Terapia Génica y Celular del IBSAL son claves para la adecuada consecución de los objetivos del grupo, pues permite la circulación de investigadores y otro personal técnico entre centros punteros en el área a nivel nacional e internacional. Además, permiten al IBSAL colaborar activamente en proyectos de investigación y en ensayos clínicos cooperativos multicéntricos.

– **Internas:**

- *Servicio Cardiología, HUS*
- *Servicio Cirugía Cardíaca, HUS*
- *Servicio Cirugía Vasculat, HUS*
- *Servicio de Traumatología, HUS*
- *Servicio de Oftalmología, HUS*
- *Servicio de Hematología, HUS*
- *Departamento de Fisiología, USAL*
- *Departamento de Biología Celular y Patología, USAL*
- *IBMCC, IBFG (USAL-CSIC)*
- *INCYL*

– **Externas:**

- *Área de Terapia Celular, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona*
- *Servicio de Hematología. Hospital Virgen Del Rocío. Sevilla*
- *Área de Hematopoyesis, CIEMAT, Madrid*
- *Unidad de Terapia Celular, Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia*
- *Consortio Europeo de Investigación con Células Mesenquimales*

- *Instituto Karolinska, Estocolmo, Suecia*
- *Pfizer Regenerative Medicine, Cambridge, UK*
- *University Medical Center, Utrecht, Holanda*
- *Institute for Molecular Cardiovascular Research, Aachen, Alemania*

3.6. Área de Atención Primaria, Salud Pública y Farmacología

a. Justificación y descripción del área

El área de Atención Primaria, Salud Pública y Farmacología engloba un amplio número de patologías, procesos y situaciones en los que la investigación puede tener un alto valor añadido. Por una parte, Atención Primaria es la puerta de entrada natural del paciente al sistema sanitario, pero también de las personas sanas o con patologías banales. Por tanto, se dispone de un potencial importante de grupos de población sin patologías crónicas y, por tanto, personas sanas y pacientes en todas las fases de la enfermedad, no sólo en las fases más evolucionadas. La farmacocinética clínica y la monitorización de fármacos, dentro del ámbito de la Farmacología, así como el desarrollo de nuevas moléculas de interés terapéutico, tienen una clara misión transversal de interacción con las distintas áreas del Instituto.

Por esta razón, la investigación en estilos de vida asociados con la prevención o la aparición de patologías, así como en su modificación, es una de las líneas prioritarias de investigación. Otras áreas de particular interés incluyen: a) la investigación del curso clínico, en todas sus fases, de las patologías más prevalentes, como son las enfermedades cardiovasculares, diabetes, osteoporosis, enfermedades pulmonares crónicas y otras; b) las patologías relacionadas con el envejecimiento, como son problemas asociados con la dependencia y el deterioro cognitivo; y c) los problemas de desarrollo del niño y adolescente y su relación con hábitos de vida saludables.

Asimismo, es un observatorio privilegiado para investigar la salud y enfermedad desde un punto de vista de salud pública y también para analizar la circulación de los pacientes a través de los distintos dispositivos del sistema sanitario e investigar los diferentes procesos implicados, para así detectar ineficiencias y áreas de mejora.

Esta área tiene posibilidades de colaborar con otras que precisen acceso a pacientes sanos o con patologías en diferentes grados de evolución, especialmente en las áreas de cardiovascular, neurociencias, cáncer y enfermedades infecciosas, inflamatorias, metabólicas y degenerativas. Junto a la Atención Primaria esta área incluye Farmacología, enfocada a dos grandes áreas de actividad: a) farmacocinética y monitorización de fármacos en distintas patologías y situaciones clínicas, y b) diseño y desarrollo de nuevos fármacos con

potencial capacidad terapéutica en medicina clínica. Estos investigadores proceden de la Facultad de Farmacia con una visión traslacional y el paciente como objetivo final.

b. Objetivos generales del área

El objetivo principal de este área es promover e integrar la investigación en el ámbito de la atención primaria y la salud pública, principalmente en la prevención y promoción, estilos de vida saludables, grupos específicos de población, enfermedades de elevada prevalencia y calidad del sistema sanitario. Es objetivo prioritario de esta área, tanto en el campo de la atención primaria como de la Farmacología, la colaboración con otras áreas en proyectos comunes.

De manera mas específica:

- (a) Conseguir en el IBSAL un entorno de investigación de excelencia donde se potencien las sinergias con otras áreas de investigación y faciliten el desarrollo y la proyección internacional de esta área.
- (b) Analizar los estilos de vida asociados con la promoción de la salud y los factores de riesgo de enfermedades prevalentes, evaluando estrategias para modificarlos con el objetivo de prevenir la aparición de enfermedades crónicas, ralentizar su progresión o mejorar la calidad de vida.
- (c) Diseñar, desarrollar y validar diferentes herramientas para la detección precoz de enfermedades crónicas, así como desarrollar intervenciones terapéuticas en las enfermedades más prevalentes en el ámbito de atención primaria.
- (d) Desarrollar nuevas moléculas y fármacos con potencial terapéutico en distintas áreas clínicas
- (e) Llevar a cabo el análisis, desarrollo y validación de modelos farmacocinéticos poblacionales así como estudios de farmacocinética experimental y clínica.
- (f) Evaluar la calidad de la atención prestada en el sistema sanitario así como ensayar diferentes intervenciones para mejorar la eficiencia, seguridad la calidad.

c. Líneas de trabajo

- (a) **Investigación en estilos de vida:** análisis de los efectos de diferentes estilos de vida (**ejercicio físico, alimentación, alcohol y tabaco**) en la salud de la población, desarrollo de herramientas de medida de los mismos y valoración y del impacto de intervenciones que los modifiquen.
- (b) **Investigación en grupos específicos de población:** énfasis en diferentes grupos de población y de forma más específica en la infancia/adolescencia y el envejecimiento con los problemas de fragilidad, dependencia y deterioro cognitivo entre otros.
- (c) **Factores de riesgo y enfermedades de elevada prevalencia:** prevención primaria, secundaria y terciaria de patologías crónicas y degenerativas así como epidemiología de factores de riesgo, particularmente factores de riesgo cardiovascular clásicos y emergentes.
- (d) **Desarrollo de nuevos fármacos:** diseño, síntesis, estudio de actividad e influencia sobre mecanismos fisiopatológicos así como evaluación del efecto de nuevos fármacos, con especial énfasis en las áreas de quimioterapia antiinfecciosa, antiparasitaria y antineoplásica.
- (e) **Farmacocinética clínica y experimental:** realizar estudios de farmacocinética clínica y monitorización de fármacos en distintas patologías prevalentes.
- (f) **Calidad y seguridad:** evaluación de la calidad de prestación de servicios y seguridad del paciente, así como el desarrollo de intervenciones dirigidas a la mejora continua de calidad, con especial énfasis en la administración segura de medicamentos en el ámbito hospitalario.

d. Análisis DAFO

Debilidades

- Dispersión física del personal investigador y escasa tradición investigadora en Atención Primaria.
- Escaso tiempo para investigar debido a labores asistenciales, acumulación de docencia y burocracia administrativa.
- Recursos inexistentes o escasos. Infraestructura deficiente u obsoleta
- Dificultades en la gestión administrativa y contable de proyectos.

Amenazas

- Pérdida de financiación para dedicar tiempo específico a la investigación.
- Dificultad para mantener el personal contratado para el trabajo operativo.
- Reducciones de presupuesto para investigación clínica y básica.
- Utilización de la Atención Primaria únicamente como reclutadora de pacientes.

Fortalezas

- Grupos multidisciplinares.
- Acceso fácil a población sana y patologías prevalentes.
- Importante abanico de posibilidades de investigación.
- Infraestructura necesaria no muy costosa.
- Relaciones estables con grupos de investigación nacionales e internacionales.
- Relaciones estables con grupos del IBSAL.

Oportunidades

- Colaboración estable con grupos establecidos del IBSAL, nacionales e internacionales.
- Potenciar la proyección internacional.
- Estabilizar financiación básica de funcionamiento.

- Estabilizar personal operativo.
- Participación en proyecto de desarrollo tecnológico.
- Líneas de investigación estable.

e. Potencial investigador y traslacional

Aunque el desarrollo de la actividad investigadora en el área de Atención Primaria no ha sido tan grande como en otras áreas del Instituto, el potencial con el que cuenta es muy importante.

Por una parte, el acceso a una población con todos los estadios de la enfermedad, así como de un importante grupo de población sana para obtener diferentes grupos de control en los proyectos que lo requieran. No hay que olvidar que la entrada natural al sistema sanitario es el Médico de Familia y éste es el encargado tanto del control y examen de salud de las personas sanas, en el que se detectan factores de riesgo o patologías en fase asintomático, como del seguimiento de los pacientes con todo tipo de patologías y en diferentes estadios evolutivos.

Por otro lado, existe un gran número de profesionales con carácter multidisciplinario con capacidad para participar en determinadas fases de los proyectos, especialmente en fases operativas y otros con capacidad de diseñar, dirigir y difundir los proyectos.

La inclusión de la salud pública y epidemiología, en esta área amplía de forma sustancial el ámbito de la investigación, al darle una dimensión poblacional con gran potencial en estudios desde esa perspectiva.

En estos momentos se cuenta con una unidad de investigación con experiencia en el desarrollo de proyectos de investigación, herramientas de transferencia (registro de propiedad intelectual y estudio de patentabilidad) y difusión de resultados de investigación que puede servir de soporte para facilitar la participación de un elevado número de profesionales del ámbito de atención primaria en diferentes fases de las investigaciones que se realicen.

En relación a los productos de transferencia, el potencial de desarrollo de herramientas de diagnóstico precoz, como el de creación de nuevas moléculas bioactivas y su

caracterización mecanística y cinética preclínica y el de otros desarrollos fármaco-tecnológicos es muy importante.

f. Programas de colaboración

El área de Atención Primaria, al abarcar una amplia gama de patologías y procedimientos, tiene capacidad de colaboración con las diferentes áreas del IBSAL. En la actualidad ya hay una colaboración efectiva con el área Cardiovascular con proyectos conjuntos con el Servicio de Cardiología del HUS (dos FIS y uno autonómico) y con el Departamento de Fisiología de la USAL (un FIS y varios autonómicos). También se están desarrollando algunos proyectos en el área de envejecimiento y deterioro cognitivo que lógicamente podría pasar a ser colaboraciones con el área de Neurociencias. Asimismo, hay un proyecto conjunto con el área de enfermedades infecciosas, inflamatorias, metabólicas y degenerativas sobre el diagnóstico de osteoporosis. Por último, en el área de Cáncer, aunque actualmente no hay proyectos de colaboración, existen múltiples puntos de confluencia en los que se podría establecer proyectos colaborativos (por ejemplo detección de poblaciones de células clonales en sujetos sanos).

En la actualidad se participa en la Red de investigación en actividades preventivas y promoción de la salud (RedIAPP), colaborando en diferentes proyectos con otros grupos nacionales. Actualmente, se está participando en cuatro proyectos FIS con grupos de Cataluña, País Vasco, Aragón, Baleares, Castilla la Mancha y Andalucía. Asimismo, se está colaborando con otras redes con REDNIREN y RECAVA y con diferentes subproyectos dentro del proyecto Cardiorisk con múltiples grupos nacionales.

Aunque las posibilidades de participar en proyectos europeos son muchas a través del VII programa marco, en la actualidad solo se está participando de forma efectiva en el proyecto Health Sector Responses to Domestic Violence in Europe: A Comparison of Promising Interventions Models in Maternity and Primary Care Settings (DAPHNE III).

También hay relación con la Universidad de DUKE en USA, compartiendo un proyecto y la estancia de un año de un investigador del grupo en esa Universidad.

En el área de Farmacia existen colaboraciones con grupos de investigación de diferentes hospitales para el desarrollo y validación de modelos de población con utilidad clínica para la dosificación individualizada de fármacos en poblaciones especiales de pacientes. También se participa en redes internacionales dedicadas al desarrollo de nuevos medicamentos y al *drug delivery* con potencial utilidad clínica como la red hispano suiza de desarrollo de medicamentos y la *Galenos network* entre otras.

Asimismo, el grupo de Diseño y Obtención de Moléculas Bioactivas (DOMOBIO) de la USAL, grupo de excelencia de la Junta de Castilla y León, desarrolla numerosas colaboraciones científico-tecnológicas con instituciones y empresas. A nivel nacional está encuadrado actualmente en la Retic-ISCIII de enfermedades tropicales RICET (RD06-0021), manteniendo colaboraciones activas y productivas con tres grupos del IPBLN-CSIC (Granada), uno del CNMT-ISCIII (Madrid), dos del CIB-CSIC (Madrid) y uno de la Universidad de León. Hasta declaración de incompatibilidad en 2006 estuvo también encuadrado activamente en la Retic-ISCIII de SIDA (RIS). Mantiene así mismo convenios activos con las empresas PharmaMar SA (Madrid) y BIOMAR (León) para el desarrollo de antineoplásicos. A nivel internacional desarrolla cooperación preferente en investigación científica y formación de investigadores con numerosas instituciones de once países iberoamericanos, en el ámbito del Programa de Ciencia y Tecnología CYTED, habiendo promovido o liderado la creación 5 Redes multidisciplinares (RIPRONAMED, RIBUDESMA, RIDEEST, RIBIOFAR y RIBECANCER) y el desarrollo con participación activa de 5 Proyectos cooperativos en Farmacología y Quimioterapia (PIAntiparasitarios, PIBARTRI, PIBAFUN, PIGASTRIN y PIBATUB).

4. PLATAFORMAS Y SERVICIOS CIENTÍFICO-TÉCNICOS COMUNES DE APOYO A LA INVESTIGACIÓN

2.1. Genómica y Proteómica

a. Definición y objetivos

La Unidad de Genómica y Proteómica (UGP) ofrece recursos para investigar las funciones de los genes y la expresión de las proteínas. El área de genómica presta especial interés en la aplicación de los nuevos métodos de análisis en la expresión del ARN, la variabilidad del ADN y la caracterización de la función de los genes. La UGP es una unidad de servicios que ofrece los conocimientos técnicos y las herramientas necesarias para todas las fases de los análisis genómicos y proteómicos que abarcan desde la preparación de la muestra hasta el análisis y la entrega de datos a los investigadores.

La UGP lleva a cabo varios proyectos de investigación y desarrollo, entre los que cabe destacar: un extenso estudio de reproducibilidad mediante la técnica de microarray; el desarrollo de tecnología de chips para aplicaciones citogenéticas; la evaluación crítica de los umbrales de significación dependientes de señal; la optimización de los protocolos para la hibridación de los genechip y el array Affymetrix; la aplicación de las nuevas metodologías de secuenciación masiva para el estudio de los amplicones mutados en hemopatías malignas y la anotación funcional de nuevos genes. Asimismo, la UGP también es un centro educativo y ofrece talleres sobre genómica y proteómica, prácticas sobre el tratamiento de datos, cursos de doctorado y seminarios.

La Unidad de Proteómica Clínica (UPC) aplica las técnicas de la proteómica al campo de la medicina. Comprende el análisis cuantitativo y cualitativo de las proteínas y los péptidos presentes en los especímenes clínicos, como los tejidos y los líquidos biológicos. Un objetivo fundamental de la proteómica clínica es la búsqueda de biomarcadores. Aunque en la actualidad el principal enfoque de la proteómica clínica es el diagnóstico y el descubrimiento de biomarcadores, la proteómica clínica incluye también la identificación de nuevas dianas terapéuticas, fármacos o vacunas para conseguir mejores resultados terapéuticos y tener éxito en la prevención de las enfermedades.

Por otro lado, la reciente aplicación de la espectrometría de masas en el campo de la Microbiología abre una puerta más a la proteómica, de gran interés clínico, al permitir identificar microorganismos de una forma rápida, fiable y con bajo coste. Por ello, otro objetivo de la UPC es ofrecer un servicio de identificación de microorganismos.

b. Cartera de servicios

Área de GENÓMICA

- 1) Extracción y purificación de ácidos nucleicos (ADN y ARN) a partir de diversas muestras (células, tejidos y muestras en parafina).
- 2) Secuenciación y análisis de fragmentos de ADN:
 - Reacciones de secuenciación.
 - Detección de mutaciones.
 - Análisis de fragmentos de ADN (productos de PCR y microsatélites).
- 3) PCR cuantitativa a tiempo real:
 - Análisis de la expresión génica.
 - Estudio de genes individuales.
 - Arrays de baja densidad (Tarjetas microfluídicas).
 - Estudios de expresión de microRNAs
- 4) Estudio de polimorfismos genéticos SNPs (polimorfismos de nucleótido simple):
 - Análisis de SNP individuales.
 - Genotipado a gran escala (1 millón SNPs).
- 5) Análisis del transcriptoma mediante tecnología Affymetrix.

Área de PROTEÓMICA

- 1) Preparación de muestras (desalting y concentración por Zip-Tip).

- 2) Electroforesis (IEF 1D, SDS-PAGE 1D, 2D-PAGE).
- 3) Tinciones (Coomassie, plata, fluorescencia).
- 4) Proteómica diferencial (2D-DIGE, Análisis de imagen).
- 5) Separaciones de proteínas por HPLC monodimensional y bidimensional (ProteomeLab PF 2D).
- 6) Análisis de pesos moleculares de péptidos y proteínas por espectrometría de masas MALDI-TOF.
- 7) Identificación de proteínas (Huella de masa peptídica por MALDI-TOF, secuenciación de péptidos por MALDI-TOF/TOF).
- 8) Caracterización y estudios de modificación postraducional.
- 9) Identificación de microorganismos mediante espectrometría de masas MALDI-TOF.
- 10) Síntesis de péptidos *de novo*.

c. Equipamiento y localización

Área de GENÓMICA

En el Servicio de Hematología, planta 1 del HUS: Dispone de dos titulados superiores y cinco técnicos, y del siguiente equipamiento:

- Affymetrix Genechip. Sistema completo, con horno de hibridación, unidad de lavado y escáner.
- Pirosecuenciador Pyromark Q24(Qiagen)
- Escáner de alta densidad (Tekan/Nimblegen).
- UltraSecuenciador 454 Junior (Roche)
- Robot de extracción automatizado de DNA Magna Pure LC (Roche).
- Secuenciador multicapilar ABI Prism 3130 (Applied Biosystems).

- 7900HT Fast Real Time PCR System (Applied Biosystems) de PCR cuantitativa a tiempo real.
- StepOnePlus Real Time PCR System (Applied Biosystems) de PCR cuantitativa a tiempo real.
- LighCycler System de PCR cuantitativa (Roche).
- 2 Sistemas 9700 GeneAmp (Applied Biosystems).
- Verity 96 well Thermal Cycler (Applied Biosystems) de PCR.
- 2 Sistemas T3 Thermocycler (Biometra).
- 1 Sistema GeneAmp PCR System 9600 (Perkin-Elmer).
- Espectrofotómetro ND-100 (NanoDrop).

Área de PROTEÓMICA

Pertenece al Hospital Universitario de Salamanca, ubicada en el Laboratorio 109 del Edificio Departamental de la USAL:

Dispone de un titulado superior y un técnico, y del equipamiento mencionado a continuación:

- Sistema de enfoque isoelectrico (IEF) IPGphor II (GE Healthcare), IPGphor manifold complete (GE Healthcare), bandeja para tiras IPG (7-24 cm) (GE Healthcare).
- Sistema para electroforesis vertical de geles: cubeta para geles 18x16 cm SE 600 RUBY (GE Healthcare), cubeta para geles de 26x20 cm Ettan DALTsix (GE Healthcare), fuente de alimentación EPS 601 (GE Healthcare), baño termostatzado MULTITEMP III (GE Healthcare).
- Sistema de visualización de geles: Scanner de alta sensibilidad para geles fluorescentes IMAGESCANNER II (GE Healthcare), scanner de fluorescencia Ettan DIGE imagen (GE H Healthcare).
- Agitador orbital para tinción de geles.

- Software de análisis de geles bidimensionales Image Master 2D Platinum y DeCyder (GE Healthcare).
- HPLC Ettan LC para micropurificación y prefraccionamiento (GE Healthcare).
- ProteomeLab para separaciones bidimensionales en fase líquida (Beckman Coulter), con software de análisis 32 Karat y Mapping Tools.
- Espectrómetro de masas MALDI-TOF/TOF Autoflex III (Bruker Daltonics).
- Biofotómetro para medida de la concentración de proteínas (Eppendorf).
- Programa y base de espectros Biotyper 2.0 para la identificación de microorganismos mediante espectrometría de masas MALDI-TOF.

2.2. Microscopía

a. Definición y objetivos

La Unidad de Microscopía pone a disposición de los investigadores un servicio de microscopía confocal y una flota de microscopios para la realización de diferentes experimentos. La unidad dispone de varios equipos de rutina, tanto de fluorescencia como de cultivos. El servicio de microscopía confocal permite además de la captura de imágenes, la realización de técnicas más específicas como FRET y FRAP. También existen a disposición de los usuarios dos sistemas de microscopía *in vivo* que permiten diseñar experimentos tipo time-lapse, para la realización de videos. Uno de ellos dispone además de módulo de deconvolución.

En la Unidad de Terapia Celular se dispone de un microscopio Pathway 855, de Becton-Dickinson. Este es un equipo de microscopio confocal que analiza células tanto *in vivo* como fijadas, y permite obtener resultados cuantitativos y cualitativos. Además, en la Unidad de Terapia Celular se dispone también de un microscopio Leica con fluorescencia que permite asimismo la evaluación de células vivas y fijadas y con posibilidad de hacer time-lapse.

b. Cartera de servicios

- 1) Manejo del Microscopio Confocal: colaboración con los usuarios que utilicen el microscopio confocal. El técnico pone a punto el microscopio y realiza la captura siguiendo las indicaciones del usuario y la experiencia propia del técnico.
- 2) Manejo del Microscopio Delta-Vision: el técnico pone a punto el microscopio y realiza la captura de imágenes siguiendo las indicaciones del usuario y basándose en su propia experiencia.
- 3) Mantenimiento de Microscopios: mantener en perfecto estado y funcionamiento los microscopios del centro (limpieza, ajustes, cambios de lámparas, suministro de gases, papel, aceite de inmersión y alcohol...), llevando a cabo métodos de mantenimiento tanto preventivo como correctivo.
- 4) Manejo de programas de captura y tratamiento de imágenes.
- 5) Asesoramiento a usuarios: asesorar a los usuarios en el uso de los microscopios y sistemas de captura de imágenes. Enseñarles a utilizarlos siempre que lo requieran y ayudarles a solucionar problemas técnicos.
- 6) Coordinación de la unidad, compra de equipos menores, registro de uso del confocal (pasar a la administración del centro un informe mensual del mismo para su facturación), impartir cursos, etc.
- 7) Técnicas avanzadas basadas en imagen de alta resolución en morfometría, análisis de imagen, estereología y densitometría.

c. Equipamiento y localización

El microscopio confocal BD Pathway de la Unidad de Terapia Celular está ubicado en el Sótano del HUS. El microscopio Leica de fluorescencia de esta Unidad está en el laboratorio de Hematología (1ª Planta) del Hospital Universitario.

En el INCYL, la Unidad de Microscopía consta de una sala de microscopía confocal localizada en el sótano del edificio y de dos salas de microscopía situadas en la planta baja. El personal actual contratado es el siguiente: Técnicos de microscopía (1).

La infraestructura de que dispone es:

- 1 equipo de microscopía confocal. Dispone de cámara de incubación con control de temperatura y CO2 para realizar experimentos *in vivo*.
- 2 microscopios verticales equipados con los paquetes informáticos de análisis de imagen Neurolucida y Stereo Investigator.
- 5 microscopios verticales de fluorescencia.
- 2 microscopios invertidos de fluorescencia.
- 2 microscopios de cultivos celulares
- 1 microscopio de cultivos celulares con fluorescencia
- 3 microscopios de discusión
- 1 microscopio vertical de fluorescencia para inyecciones intracelulares
- 10 microscopios de histología
- 1 microdisector laser
- 1 lupa de fluorescencia
- Programas de captura y análisis de imagen: LCS (Leica), Olympus CellF, LAS AF, Neurolucida, Stereo Investigator, ImageJ.

2.3 Unidad de Diagnóstico Molecular y Celular

a. Definición y objetivos

La Unidad de Diagnóstico Molecular y Celular (UDMC) constituye un servicio de referencia para el análisis molecular y celular de muestras de personas con sospecha o

diagnóstico establecido de padecer cáncer. Una de sus características más importantes es la posibilidad de realizar un diagnóstico preciso y rápido, en el que se integren los resultados de inmunofenotipo, citogenética y análisis molecular.

La unidad pretende además aplicar con fines diagnósticos técnicas novedosas que requieren una infraestructura compleja para trasladar al área clínica los avances científicos alcanzados por los equipos investigadores más básicos. Entre estas tecnológicas se incluyen técnicas genómicas y proteómicas o métodos de separación de células que permiten la identificación y separación de células presentes en una muestra a muy baja frecuencia, de forma más rápida y precisa que con el uso de las técnicas actuales.

Entre los **objetivos** están:

- Proporcionar un diagnóstico preciso y novedoso a las unidades hospitalarias de Oncología, Hematología y Anatomía Patológica que permitan seleccionar el tratamiento más adecuado a cada paciente.
- Analizar las características fenotípicas/genéticas/moleculares de las células tumorales con valor clínico-pronóstico que permitan estratificar los pacientes en grupos de riesgo diferente, así como seleccionar terapias específicas (Ej. identificar dianas tumorales frente a las que se disponga de fármacos específicos)
- Monitorización terapéutica de los pacientes y detección de enfermedad mínima residual mediante técnicas inmnofenotípicas y moleculares.
- Análisis del sistema inmune de pacientes con neoplasias sólidas y hematológicas mediante estudio de la distribución de poblaciones celulares y estudios funcionales relacionados con la respuesta inmune: producción de citocinas (intracelulares y solubles).
- Estudio de polimorfismos genéticos del paciente (incluido tipaje HLA) con aplicaciones clínico-biológicas y terapéuticas (Ej. Selección de donante más

adecuado, identificar pacientes con diferente respuesta/ toxicidad a determinados fármacos, con diferente riesgo de segundas neoplasias, etc...)

b. Cartera de servicios

Las pruebas y metodologías de las que se disponen las podemos agrupar en las tres áreas que constituyen la Unidad de Diagnóstico Molecular y Celular.

Área de INMUNOFENOTIPADO

- 1) Caracterización inmunofenotípica de células tumorales en suspensión de diferentes tejidos (médula ósea, sangre periférica, fluidos biológicos, adenopatías, piezas tumorales etc...) de neoplasias sólidas y hematológicas, mediante citometría de flujo multiparamétrica (x 4-8 colores).
- 2) Marcajes simultáneos de antipuerpos monoclonales con colorantes de DNA para el estudio del contenido de ADN y ciclo celular de las células tumorales.
- 3) Diagnóstico y clasificación de otras enfermedades hematológicas de naturaleza clonal (Ej hemoglobinuria paroxística nocturna y mastocitosis sistémicas).
- 4) Detección y monitorización de enfermedad mínima y/o residual (EMR) en tumores sólidos y hematológicos mediante citometría de flujo multiparamétrica.
- 5) Detección de anticuerpos frente a plaquetas, y análisis de activación plaquetaria.
- 6) Separación de poblaciones celulares tumorales.
- 7) Cuantificación de progenitores hematopoyéticos y recuento de leucocitos residuales en bolsas de transfusión o terapia celular.
- 8) Análisis fenotípico y funcional del sistema inmune en neoplasias.

Área de CITOGÉNÉTICA ONCOLÓGICA.

- 1) Estudios de Cariotipo convencional de las células tumorales en suspensión de neoplasias sólidas y hematológicas de diferente origen: médula ósea, sangre periférica, adenopatías etc.
- 2) Estudio de hibridación “in situ” (centromérica, pintado, traslocaciones, deleciones) de células tumorales de diferente origen: células frescas y cultivadas de MO y SP, muestras en parafina etc.
- 3) Estudio de hibridación genómica comparada de muestras tumorales
- 4) Estudio mediante microarrays genómicos, microarrays de expresión, en muestras tumorales, normales o de subpoblaciones celulares separadas. Microarrays de farmacogenética.

Área de BIOLOGÍA MOLECULAR

- 1) Estudio de clonalidad linfocito B y T tanto al diagnóstico como para EMR en células frescas y muestras en parafina.
- 2) Estudio de traslocaciones cromosómicas mediante técnicas de PCR (PCR cualitativa o cuantitativa en tiempo real, RT-PCR para diagnóstico y EMR.
- 3) Estudio de mutaciones somáticas en células tumorales útiles para identificar dianas terapéuticas y/o con valor pronóstico y/o como marcador de EMR.
- 4) Estudio de expresión génica mediante técnicas de RT-PCR de genes con valor diagnóstico y pronóstico y como marcador de EMR.
- 5) Estudios de polimorfismos genéticos (Ej de único nucleótido, SNP) mediante estudio arrays o ensayo individual útiles para identificar pacientes con diferente sensibilidad/resistencia a fármacos, mayor susceptibilidad a segunda neoplasias etc.
- 6) Tipaje HLA de baja y alta resolución (para selección de donantes de órganos y riesgo enfermedad injerto contra huésped)
- 7) Estudio de quimerismo mediante estudio de regiones microsatélites tipo STR.

c. Equipamiento y localización

Este servicio se encuentra localizado en el en el Servicio de Hematología del HUS, y en la planta sótano de la Facultad de Medicina de la USAL. La descripción del equipamiento y del personal se hará de forma individual en cada una de las tres áreas que constituyen la UDMC.

Área de INMUNOFENOTIPADO

Dispone de 4 titulados superiores y 3 técnicos

Equipamiento:

- 1 citómetro de flujo separador (modelo FACSAria de Becton/Dickinson Biosciences).
- 6 citómetros analizadores (1 FACSort, 2 FACScalibur, 2 FACSCanto II de Becton/Dickinson Biosciences y un Cyan de Dakocytomation).
- 2 sistemas de citometría estática (1 Citómetro de escaneo por laser LSC de Compucyte/Olympus y 1 Sistema de análisis de imagen con microscopia de fluorescencia DISCOVERY de Becton/Dickinson Biosciences)
- Un separador magnético automatizado (AutoMACS, Myltenyi Biotec).
- Resto de equipamiento necesarios para un laboratorio de citometría / separación celular (centrífugas, citocentrífuga, sistema de preparación de suspensiones unicelulares (CYTYK), sistema de disgregación automática de tejidos sólidos, etc).

Área de CITOGÉNICA ONCOLÓGICA

Dispone de un responsable técnico, un titulado superior y 5 técnicos

Equipamiento:

- Cuatro microscopios de fluorescencia y de luz brillante acoplados a sistemas de cariotipado.

- Un microscopio de fluorescencia con platina motorizada y sistema de carga de preparaciones automatizado.
- Sistemas de cariotipado automático Cytovision y Metasystems.
- Espectrómetro tipo "nano-drop" para la cuantificación de ácidos nucleicos.
- Sistema de hibridación de Nimblegene (horno y estación de hibridación).
- Dos equipos de separación celular por anticuerpos monoclonales (Miltenyi).
- Ordenadores software de análisis.
- Resto de equipamiento de un laboratorio de citogenética molecular (cámaras de flujo laminar, estufas de cultivo con CO₂, citocentrífugas y baños de agitación a temperatura variable, termocicladores).

Área de BIOLOGÍA MOLECULAR

Dispone de un titulado superior y 2 técnicos

Equipamiento:

- Cuatro equipos de PCR cuantitativa a tiempo real: Un 7900HT, dos StepOnePlus (Applied Biosystems) y un LightCycler (Roche Diagnostics).
- Dos secuenciadores automáticos: Un 3130 y un 3500 XL (Applied Biosystems).
- Un fluoroanalizador (Luminex).
- Dos extractores automáticos de Ac Nucleicos: MagnaPure y Maxwell
- Resto de equipamiento (8 termocicladores, microfugas, centrífugas de tubos y placas etc.) necesarios para un Laboratorio de Biología Molecular.

2.4. Unidad de Bioinformática y Bioestadística

a. Definición y objetivos

La Unidad de Bioinformática, con apoyo y asesoramiento del Grupo de Investigación en Bioinformática y Genómica Funcional (grupo IBSAL Javier De las Rivas), ofrece servicios de análisis computacional y bioinformático de datos biomoleculares complejos, con especial capacidad en análisis de datos transcriptómicos derivados de microarrays de expresión genómica. Así mismo se dispone de un bioestadístico para el apoyo a los ensayos clínicos y la investigación clínica del Hospital.

b. Cartera de servicios

- 1) Análisis de datos de microarrays de expresión (principalmente para arrays de Affymetrix).
- 2) Análisis múltiple comparativo de varios estados.
- 3) Análisis de perfiles de expresión de genes específicos.
- 4) Análisis a medida.
- 5) Análisis funcional mediante el uso de bases de datos de genomas, diversas herramientas de anotación genómica y proteómica, bases de datos de microarrays de expresión génica en diferentes tejidos.
- 6) Herramientas para análisis de datos de expresión y de anotación y análisis funcional: APID (Agile protein interaction dataAnalyzer), APID2NET (cytoscape plugin for APID), GATE (Genomic and Transcriptomic Explorer), mapCGHetExpression, MicroarrayDB, webbioc.
- 7) Análisis de estadística descriptiva, estudios uni y multivariantes, correlación, componentes principales, análisis de supervivencia, etc.

c. Equipamiento y localización

Este servicio se encuentra localizado en el laboratorio 19 del IBMCC y en el HUSA. Está a cargo de un responsable científico y tres investigadores y entre la infraestructura de que dispone cuenta con:

- Ordenadores de sobremesa y portátiles.
- Programas informáticos apropiados y acceso a internet.
- Impresoras.

2.5. Desarrollo de fármacos

a. Definición y objetivos

El objetivo fundamental es favorecer la llegada a la clínica de nuevos fármacos anti-tumorales mediante el estudio de su eficacia, toxicidad y mecanismo de acción, así como la optimización de fármacos ya disponibles. Este laboratorio ofrece estos servicios tanto a grupos de investigación internos como externos, incluyendo empresas.

Los objetivos específicos de la Unidad son los siguientes:

- Permitir trasladar a la clínica de manera rápida, eficiente, y segura nuevos fármacos que actúan, principalmente, sobre dianas celulares.
- Ofrecer un servicio de análisis de fármacos antitumorales a investigadores de organizaciones sin ánimo de lucro, y a empresas farmacéuticas.
- Asesorar a los usuarios respecto a posibles aplicaciones en enfermedades concretas.
- Garantizar que los ensayos se realizan siguiendo los estándares éticos y de calidad.

b. Cartera de servicios

- 1) Análisis de datos de microarrays de expresión (principalmente para arrays de Affymetrix).
- 2) Mantenimiento óptimo de cultivos celulares a estudiar.
- 3) Preparación de stocks de fármacos y alícuotas de clientes internos y externos.
- 4) Ensayos de MTT (citotoxicidad) en líneas y/o en células de pacientes (*ex vivo*):
 - Dosis-respuesta.
 - Tiempo-respuesta.
 - Determinación del IC50.
 - Estudios combinatoriales con fármacos convencionales MTT (sinergismo, aditividad o antagonismo). Tratamiento de datos en Calcsyn.
- 5) Ensayos de BrdU (proliferación) en líneas y/o en células de pacientes (*ex vivo*).
- 6) Cuantificación espectrofotométrica de proteínas.
- 7) Ensayos de Western Blot (mecanismo de acción) en líneas celulares.
- 8) Ensayos de Apoptosis (Anexina-V FITC) en líneas y/o en células de pacientes (*ex vivo*).
- 9) Ensayos de Ciclo celular (IP) en líneas y/o en células de pacientes.
- 10) Ensayos de toxicidad, eficacia *in vivo* (xenograft) con ratones SCID o Balb/c Nu/Nu en tumores sólidos y hematológicos.
- 11) Suministro y abastecimiento para la evaluación preclínica de nuevos fármacos antitumorales a Empresas Farmacéuticas y departamentos del propio IBMCC.

c. Equipamiento y localización

Esta Unidad es compartida por los laboratorios dirigidos por investigadores IBSAL, Atanasio Pandiella y Jesús San Miguel localizados en el IBMCC y Servicio de Hematología del Hospital Universitario. La Unidad está dotada de todos los equipos necesarios para poder realizar los ensayos de investigación preclínica de fármacos antitumorales, incluyendo: Centrífugas Refrigeradas, Incubadores CO₂, Cabina Seguridad Biológica, Microscopio de Cultivos, Agitador Orbital, Agitador de placas, Lector de placas, Microscopiojhgfdsgfds, equipos de electroforesis, revelador de placas de electroforesis, congeladores de -80°C, cámaras de nitrógeno líquido de -180°C.

2.6. Biobancos

a. Definición y objetivos

Definición: Plataforma que integrará, de manera progresiva, los biobancos del área biomédica de Salamanca: Hospital Universitario de Salamanca, IBMCC, Instituto de Neurociencias de Castilla y León, junto con el Banco Nacional de ADN-CCRB..

Misión: Fomentar la investigación biomédica de excelencia mediante la recogida, el procesamiento, el almacenamiento y la puesta a disposición de especímenes biológicos humanos, junto a los datos ph con esas muestras, para su uso en investigación.

Visión: convertirse en referencia nacional en biobancos de institutos de investigación biomédica.

Objetivos

- Poner a disposición de la comunidad investigadora muestras biológicas y datos asociados. En todo momento, se dará a los investigadores todo el apoyo

necesario para llevar a cabo este objetivo, de acuerdo con las directrices marcadas por el nodo coordinador de la Red de Biobancos de Hospitales.

- Los "datos asociados" a las muestras biológicas pertenecientes a los Biobancos del IBSAL deberán tener un carácter diferenciador , que vendrá definido por la "calidad" del historial clínico y la alta especificidad de los datos generados en la elaboración de las propias muestras biológicas.
- Asegurarse del uso conforme a estándares éticos y legales
- Fomentar el uso de las muestras.
- Actividad cooperativa en biobancos (RETIC Biobancos).

b. Cartera de servicios

- 1) Almacenamiento y distribución a los grupos investigadores que lo soliciten de muestras de pacientes con patologías incluidas en las áreas verticales del IBSAL, incluyendo los siguientes tipos: Tejidos sólidos, Células en suspensión (sangre, médula ósea, tejidos disgregados), Plasma/suero, Otros líquidos biológicos (orina, líquido cefalorraquídeo, líquido sinovial, líquido pleural, líquido ascítico).
- 2) Almacenamiento de muestras de los ensayos clínicos promovidos por el CAIBER
- 3) Realización de otras técnicas avanzadas sobre las muestras almacenadas, como la realización y congelación de suspensiones celulares, extracción de ADN y ARN, improntas, confección de matrices tisulares, análisis de imagen.

c. Equipamiento y localización

El Biobanco del Hospital Universitario de Salamanca dispone de un titulado superior y un técnico. Se localiza en dos dependencias hospitalarias. Por un lado en la planta semisótano del edificio de consultas del Virgen Vega y por el otro en el Servicio de Anatomía Patológica del edificio del Hospital Clínico, en el sótano 2. El espacio en el edificio Virgen Vega es de 118,60 m², repartido en cuatro áreas: Sala de recepción y preparación de muestras, Sala limpia para procesamiento de muestras, Sala de congeladores y Despacho de gestión y archivo.

El Banco de Tejidos Neurológicos del INCYL dispone de 1 técnico. Se encuentra localizado en el sótano del INCYL, en el laboratorio denominado "Patología 2". Todo el material perteneciente al Banco se encuentra en este laboratorio, a excepción de dos arcones congeladores que se encuentran en la sala destinada a Criogenia (denominado "Banco de Tejidos") situada también en el sótano del edificio.

El equipamiento de los biobancos es completo, complementario, e idóneo para la consecución de los objetivos descritos. Finalmente, las instalaciones de los Biobancos actuales disponen del mismo Software para biobancos Bio-E-Bank, de Vitrosoft, que permite gestionar todos los datos y muestras que se generen.

2.7. CAIBER

a. Definición y objetivos

El CAIBER (Consortio de Apoyo a la Investigación Biomédica en Red) es una plataforma de Unidades Centrales de Investigación Clínica y en Ensayos Clínicos (UCICEC). El CAIBER pone a disposición de los investigadores su organización y sus recursos para promover la realización de ensayos clínicos multicéntricos seguros, rigurosos, controlados y con garantías que preserven la calidad del estudio, la seguridad de los pacientes y la fiabilidad de los datos.

Los **objetivos** específicos del consorcio son los siguientes:

- Incrementar la actividad en ensayos prospectivos de intervención multicéntricos que respondan a preguntas de salud relevantes.
- Promover la generación/participación en ensayos multicéntricos multinacionales de interés.
- Asegurar la agilidad en el proceso de puesta en marcha de los ensayos clínicos (fases de documentación, dictamen, contrato y primer paciente).
- Garantizar la consecución de los hitos operativos propios de cada ensayo según el plan, con especial foco en el reclutamiento de pacientes y en los tiempos.
- Garantizar que los ensayos clínicos se realizan siguiendo los estándares éticos y de calidad (GCP) en cada una de sus fases.
- Incrementar la producción de publicaciones científicas de la más alta calidad, derivadas de la actividad investigadora dentro del CAIBER (parámetros bibliométricos).
- Fomentar la concurrencia a convocatorias de financiación de proyectos a nivel de CCAA, nacional, europeo e internacional.

b. Cartera de servicios

- 1) Apoyo metodológico, revisión del protocolo.
- 2) Identificación de Centros, estimulación del reclutamiento de pacientes.
- 3) Gestión del proyecto: evaluación de recursos y viabilidad del proyecto.
- 4) Apoyo bioestadístico.
- 5) Búsqueda de posibilidades de financiación/financiación completa.
- 6) Tareas administrativas: CEIC de referencia y AEMPS.
- 7) Interacción con CEICs y autoridades reguladoras (EuDRA CT).
- 8) Monitorización.

- 9) Gestión de datos (diseño, CRO, bases de datos, validación).
- 10) Formación.
- 11) Publicación y difusión de resultados.
- 12) Almacenamiento de muestras de los ensayos clínicos promovidos por el CAIBER

c. Equipamiento y localización

El CAIBER dispone de un farmacéutico de ensayos clínicos, un bioestadístico, un data manager y un administrativo. Se encuentra localizado en la planta semisótano del edificio de consultas del Hospital Virgen Vega. Dispone de un espacio de 39 m², con tres despachos para la atención a los investigadores.

La infraestructura de la que dispone el CAIBER es la siguiente:

- Ordenadores de sobremesa y portátiles.
- Programa SPSS 19.0.
- Programa SigmaStat.
- Programa SigmaPlot.
- Impresoras.
- Fotocopiadora multifunción.
- Equipos de laboratorio para la preparación y almacenamiento de muestras biológicas.

2.8. Animalario

a. Definición y objetivos

El Servicio de Experimentación Animal (SEA) de la USAL, constituye un servicio de apoyo a la docencia e investigación en lo concerniente al uso de animales con dichos fines. Aunque pertenecería al concepto de Plataformas Unitarias (ver introducción) nos parece oportuno detallarla dada su importancia en la investigación traslacional.

Corresponde al Servicio de Experimentación Animal:

- La producción, adquisición y suministro de animales de experimentación para la investigación y docencia.
- El asesoramiento técnico en ciencias del animal de laboratorio
- Supervisar el cumplimiento de la legislación vigente relacionada con el uso de animales en experimentación y otros fines científicos.
- Cuidar la calidad de los reactivos biológicos.
- La formación y entrenamiento de todo el personal que use animales en sus instalaciones.
- La gestión económica, administrativa y del personal adscrito al mismo.
- Fomentar un adecuado trato, manipulación y uso de animales con estos fines.
- Promover los principios de bioética y procurar la utilización del menor número de animales posible, las técnicas alternativas y el refinamiento en las técnicas experimentales.

Además, la Unidad de generación de ratones modificados genéticamente (OMG) es un servicio de apoyo a la investigación de la Universidad de Salamanca adscrito al SEA. El objetivo principal de esta Unidad es proveer a los diferentes grupos científicos o empresas biotecnológicas de nuestro entorno, de una tecnología innovadora, específica y cualificada, orientada a la generación de ratones transgénicos, knock-out/knock-in.

b. Cartera de servicios

- 1) Servicios del estabulario: producción propia (ratas Wistar, ratones C57BL/6, CD1, B6.CBA F1) y mantenimiento de animales (conejos, hamster, xenopus).

- 2) Servicios experimentales: autoclavado, sangrado de animales, inmunización de conejos, administración de fármacos/fluidos, inducción de diabetes, apareamiento con fecha, destete de animales, transferencia embrionaria, congelación de embriones...
- 3) La Unidad de generación de OMG oferta los servicios centralizados de microinyección de DNA en oocitos fertilizados de ratón, microinyección de células ES en blastocistos y agregación de células ES en mórulas de ratón.

La cartera de servicios del SEA está descrita con detalle en: <http://campus.usal.es/~serv.ea/index.htm>

c. Equipamiento y localización

El SEA está ubicado en la planta -1 del Edificio Departamental, en el Campus Universitario Miguel Unamuno de la USAL.

La Unidad de generación de OMG está localizada en el nuevo estabulario que posee el SEA anexo al IBMCC (planta -3).

El SEA dispone del siguiente personal: Responsable de animalario (técnico-gestión), Responsable de la unidad de generación de OMG, Técnicos de animalario y Cuidadores de animalario.

2.9. Unidad de producción celular

a. Definición y objetivos

La Unidad de Producción Celular de Salamanca es una estructura funcional que reúne las características requeridas legalmente para la fabricación de productos celulares de uso clínico bajo Normas de Correcta Fabricación (NCF). Se encuadra dentro del Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Salamanca. La Unidad fue acreditada por la Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios en 2009 y durante el año 2012 ha sido nuevamente inspeccionada y recertificada para el cumplimiento de normativa de normas de correcta fabricación.

La actividad principal de la Unidad se centra en la fabricación de células mesenquimales, tanto autólogas como alogénicas, para su utilización en humanos, bien mediante ensayos clínicos o a través del programa de uso compasivo. Las indicaciones terapéuticas actuales se centran en el tratamiento de enfermos hematológicos y pacientes con distintas enfermedades osteoarticulares, vasculares, pulmonares y autoinmunes.

b. Cartera de servicios

La actividad de producción celular y control de calidad que se realiza actualmente en dicha sala es:

- Aislamiento y expansión de células madre mesenquimales (CSM) obtenidas de médula ósea para el tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped de pacientes hematológicos, según ensayo clínico y PEI aprobado por la AGEMED.
- Ensayo clínico en fase I/II de tratamiento de EICH refractaria a primera línea de tratamiento con infusión secuencial de células mesenquimales alogénicas expandidas “in Vitro” número de EudraCT 2010-020947-11). Código: CSM/EICH2010. PEI 06-076.

- Aislamiento y expansión de células madre mesenquimales autólogas (CSM) obtenidas de médula ósea para el tratamiento de la discopatía intervertebral lumbar, según ensayo clínico y PEI aprobado por la AGEMED.
- Ensayo clínico en fase I/II prospectivo, abierto, no aleatorizado para el tratamiento de la discopatía degenerativa intervertebral lumbar mediante artrodesis posterolateral instrumentada y células madre mesenquimales autólogas. Número de EudraCT 2010-018335-17, código CSM/Fusión/2009. Número de PEI: 10-007
- Aislamiento y expansión de células madre mesenquimales autólogas (CSM) obtenidas de médula ósea para el tratamiento de la osteonecrosis de cabeza femoral, según ensayo clínico y PEI aprobado por la AGEMED.
- Ensayo clínico en fase I/II prospectivo, abierto, no aleatorizado de tratamiento de la osteonecrosis de la cabeza femoral mediante la administración de células mesenquimales autólogas. Número de EudraCT 2011-005258-70, código CSM/ON/2011.
- Aislamiento y expansión de células madre mesenquimales autólogas (CSM) obtenidas de médula ósea para el tratamiento de la artrosis de rodilla, según ensayo clínico y PEI aprobado por la AGEMED.
- Tratamiento de la artrosis mediante la inyección intra-articular de células madre mesenquimales de médula ósea, código CMM/ART, nº EudraCT 2009-017624-72. PEI (10-149).
- Aislamiento y expansión de células madre mesenquimales autólogas (CSM) obtenidas de lipoaspirado para el tratamiento de fistulas perianales, según ensayo clínico y PEI aprobado por la AGEMED.
- Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, comparativo y Add-on, en dos grupos paralelos para evaluar la eficacia y seguridad de las células madre autólogas derivadas del tejido adiposo, para el tratamiento de la patología perianal compleja en pacientes sin enfermedad inflamatoria intestinal

Proximamente comenzarán a producirse además células mesenquimales para los siguientes ensayos:

- Ensayo clínico de tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 1 autoinmune con células madre mesenquimales autóloga, código CMM/DM1, nº EudraCT: 2009-017228-24. PEI (10-149).
- Tratamiento de la fuga aérea postoperatoria tras resección pulmonar en pacientes de riesgo elevado, mediante la administración de células mesenquimales autólogas.
- Tratamiento de la Artrosis mediante la inyección intra-articular de Células Madre Mesenquimales de Médula Ósea y Plasma Rico en Factores de Crecimiento (PRGF)
- Tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática con células madre mesenquimales de médula ósea
- Tratamiento de las citopenias post-transplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas mediante la administración de células mesenquimales

Además, en la Unidad de Producción Celular se están aislando y expandiendo células mesenquimales de médula ósea para su aplicación en enfermos hematológicos bajo el programa de uso compasivo, para el tratamiento de citopenias postrasplante, fallos de injerto, enfermedad injerto contra huésped entre otras complicaciones secundarias al alotrasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Asimismo, se realiza de forma habitual el procesamiento de unidades de cordón umbilical para su administración intraósea en el contexto del trasplante de progenitores de cordón umbilical.

Por último, también se seleccionan progenitores CD133+ para su utilización bajo el ensayo clínico en fase I/II prospectivo, abierto, no aleatorizado de angiogénesis terapéutica en pacientes diabéticos con isquemia crítica de miembros inferiores mediante administración de células CD133 positivas mobilizadas con G-CSF. Número de EudraCT 2008-000693-20.

La Unidad de producción Celular, durante este último año 2012, ha realizado el envío de unidades de células mesenquimales a distintos Hospitales españoles para su utilización en enfermos hematológicos bajo el programa de uso compasivo.

c. Equipamiento y localización

La Unidad de Producción Celular está ubicada en el Hospital Universitario de Salamanca, edificio construido en el año 1975. Se sitúa en la planta semisótano, en la zona del Servicio de Transfusión, en un espacio remodelado en el año 2008. Está dividido en las siguientes zonas: distribuidor, vestuario sucio, vestuario limpio, zona de producción y zona de envasado, cuyas dimensiones en conjunto son de unos 40m².

El acceso a la Unidad de Producción es restringido, mediante tarjeta personal existiendo registros de entrada. La comunicación del almacén/distribuidor con la sala de producción se realiza mediante doble SAS (entrada/salida de productos) y existen otros 2 SAS individuales que comunican la sala de producción con la de envasado y ésta con la de criopreservación. Existe un sistema de filtrado de aire y un diferencial de presiones entre las distintas zonas que se mantiene con un sistema de enclavamiento de puertas.

El almacenamiento de los materiales que no precisan control de temperatura se realiza en los armarios cerrados bajo llave, dispuestos a tal efecto en la zona contigua a la sala. Los reactivos que precisan control de temperatura se almacenan en las neveras, congeladores y en la estantería del distribuidor dentro de la Sala Blanca.

El sistema de tratamiento de aire se ha diseñado para asegurar una calidad del aire adecuada que cumpla los requisitos de las NCF, es decir un Grado B que se completa con un entorno A, proporcionado por campanas de flujo laminar, en las zonas de producción y envasado. La unidad de climatización instalada está preparada para vencer la pérdida de carga de los conductos de distribución de aire a todas las salas, así como para mantener la cascada de presiones previstas entre las mismas.

La cascada de presiones existente en las diferentes salas se muestra a continuación:

| NOMBRE SALA | PRESIONES |
|----------------------|-----------|
| Distribuidor/Almacén | +10±5 Pa |
| Vestuario Sucio | +20±5 Pa |
| Vestuario Limpio | +30±5 Pa |
| Zona Envasado | +40±5 Pa |
| Zona de Producción | +40±5 Pa |

La Unidad de Producción Celular tiene instalado un sistema de alarma (SAI) conectado a los diferenciales del cuadro de mandos. Si uno de los diferenciales “cae”, salta el sistema de alarma tanto auditiva como visual en el pasillo del Servicio de Transfusión y existe el correspondiente el procedimiento de actuación.

La Unidad cuenta con un Responsable Director Técnico, que a la vez ocupa el cargo de Responsable Técnico de Control de Calidad, un Responsable Técnico de Producción y tres técnicos de laboratorio.

Los equipos que posee la Unidad en sus instalaciones son los siguientes:

- Dos frigoríficos-congeladores
- Tres campanas de flujo laminar
- Dos centrífugas refrigeradas
- Tres Incubadores de CO₂
- Un Microscopio invertido
- Dos tanques de nitrógeno líquido
- Un tanque de nitrógeno portátil
- Dos Bombas de vacío

- Un separador inmunomagnético Clinimacs
- Un conector en estéril
- Dos selladores en estéril
- Una balanza de precisión
- Tres juegos de Pipetas
- Dos agitadores Macsmix tube rotator
- Tres contadores de partículas, dos para ambiente A y uno para B
- Un baño maría