



**UNIVERSIDAD
DE SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL



800 años innovando

PROYECTO INNOCAMPUS

BIOTRANSFERENCIA

- 1. Plataforma de innovación diagnóstica y terapéutica en hematooncología**
- 2. Centro de caracterización de recursos biológicos**

INDICE DEL PROYECTO INNOCAMPUS PARA LA CREACIÓN DE PLATAFORMAS DE BIOTRANFERENCIA : PLATAFORMA DE INNOVACIÓN DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA EN HEMATOONCOLOGÍA (ACTUACIÓN 1) Y CENTRO DE CARACTERIZACIÓN DE RECURSOS BIOLÓGICOS (ACTUACIÓN 2)

MEMORIA ACTUACIÓN 1: PLATAFORMA DE INNOVACIÓN DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA EN HEMATO-ONCOLOGÍA

2.1/1.- Objetivos de la actuación	3
2.2/1.- Tipo de actuación	4
2.3/1.- Ámbito en el que se enmarca el proyecto.	4
2.4/1 Justificación del proyecto	4
a)/1	
Objetivos estratégicos	5
Impacto previsible	6
b)/1 Resultados esperados y factibilidad	
c) /1 Niveles de excelencia en ciencia e innovación de las entidades integrantes	12
d)/1 Capacidad previa y programa presentado de captación de investigadores y tecnólogos	12
e)/1 Liderazgo internacional	16
f)	54
g)	56
2.5/1.- Metodología y plan de trabajo	17
CRONOGRAMA	22
2.6/1.- Indicadores de resultados, beneficios y difusión de la actuación.	23
2.7/1.- Memoria económica de la actuación	24

MEMORIA ACTUACIÓN 2: CENTRO DE CARACTERIZACIÓN DE RECURSOS BIOLÓGICOS (CCRB)

2.1/2.- Objetivos de la actuación	26
2.2/2.- Tipo de actuación	26
2.3/2.- Ámbito en el que se enmarca el proyecto.	27
2.4/2 Justificación del proyecto	27
b)/2 Resultados esperados y factibilidad	28
c) /2 Niveles de excelencia en ciencia e innovación de las entidades integrantes	29
d)/2 Capacidad previa y programa presentado de captación de investigadores y tecnólogos	36
e)/2 Liderazgo internacional	38
f)	54
g)	56
2.5/2.- Metodología y plan de trabajo	40

CRONOGRAMA	40
2.6/2.- Indicadores de resultados, beneficios y difusión de la actuación.	45
2.7/2.- Memoria económica de la actuación	50

Apartados comunes a las dos actuaciones

f) Compromisos de gobierno con la orientación a la Ciencia y la Innovación	52
g) Capacidad de innovación y transferencia del conocimiento y resultados	

de investigaci

PROYECTO INNOCAMPUS PARA LA CREACIÓN DE PLATAFORMAS DE BIOTRANFERENCIA : PLATAFORMA DE INNOVACIÓN DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA EN HEMATOONCOLOGÍA (ACTUACIÓN 1) Y CENTRO DE CARACTERIZACIÓN DE RECURSOS BIOLÓGICOS (ACTUACIÓN 2)

MEMORIA Actuación 1: Plataforma de Innovación Diagnóstica y Terapéutica en Hemato-Oncología

2.1/1.- Objetivos de la actuación

Enumerar brevemente, pero con claridad, precisión y de manera realista (es decir, acorde con la duración prevista del proyecto) los objetivos concretos que se persiguen. La novedad y relevancia de los objetivos (así como la precisión en la definición de los mismos).

El objetivo general del presente proyecto es acelerar, optimizar y consolidar el desarrollo de novedades en enfermedades hemato-oncológicas en una doble vertiente: a) el campo del diagnóstico y y b) el campo terapéutico. Por tanto, con este proyecto se pretende consolidar una infraestructura de apoyo a la investigación que tiene como fin la transferencia directa y rápida de sus resultados, basados en la experiencia internacional de los grupos responsables del proyecto, y el carácter translacional de sus investigaciones

Los objetivos principales que se persiguen son los siguientes:

- a. Desarrollar un programa de investigación traslacional que logre la identificación, evaluación e incorporación de nuevas herramientas tecnológicas y procedimientos más eficientes al diagnóstico y monitorización de hemopatías malignas, tanto a nivel celular como molecular.
- b. Dinamizar una unidad de medicina personalizada que ensamble el desarrollo y evaluación de nuevos fármacos con la realización de “tests teragnósticos” para evaluación de la respuesta a tratamiento de forma individualizada en cada paciente con hemopatías malignas y de forma previa a la administración del mismo.
- c. Consolidar y optimizar la unidad de oncofarmacología translacional con el fin de acelerar el trasvase de nuevos fármacos del laboratorio a la clínica.

Con todo ello se pretende establecer una estructura sólida de apoyo a proyectos de investigación que visen alcanzar los siguientes objetivos secundarios:

- A. En el campo del diagnóstico y la monitorización de las hemopatías malignas
 - a. Identificar la célula madre/stem tumoral utilizando marcadores inmunofenotípicos y transferir esta tecnología a diversas actividades clínicas.
 - b. Profundizar en el conocimiento de las características biológicas de la célula tumoral de las neoplasias hematológicas a través de un enfoque multidisciplinario.
 - c. Analizar si algunas de las características biológicas exploradas en el objetivo previo tienen influencia en el pronóstico o en la evolución de las hemopatías.

- B. En el campo de las nuevas estrategias terapéuticas:
 - d. Desarrollar preclínicamente nuevos fármacos antitumorales y optimizar combinaciones de los mismos para el tratamiento de neoplasias hematológicas. Estos estudios se centrarán en la eficacia y el mecanismo de acción.
 - e. Proponer nuevos ensayos clínicos fundamentalmente no promovidos por la industria farmacéutica, con aquellos fármacos antineoplásicos o combinaciones de los mismos que se hayan optimizado en el objetivo anterior.
 - f. Profundizar en los mecanismos de resistencia anti-tumoral con el fin de definir nuevas dianas antitumorales a través del estudio de la patogenia tumoral y de los mecanismos de desarrollo de resistencias de las hemopatías malignas.
 - g. Promover programas de medicina regenerativa basados en la terapia celular estableciendo sus datos de bioseguridad antes de ser empleadas en ensayos clínicos y promoviendo su producción uniforme con criterios de calidad GMP.
 - h. Establecer una Unidad de Ensayos clínicos Fase I/II de referencia no solo nacional sino también para la región oeste de Portugal con participación del Instituto mixto USAL/CSIC de Biología Molecular y Celular del Cáncer-Centro de Investigación del Cáncer (IBMCC-CIC) y Hospital Universidad de Salamanca (HUS). La reciente concesión del CAIBER facilitará este objetivo
 - i. Desarrollar una Unidad de Medicina Personalizada con tests rápidos de predicción de la respuesta a tratamiento de forma individualizada para cada paciente (Unidad teragnóstica).

2.2/1.- Tipo de actuación

La memoria describirá con precisión el tipo de actuación o de sus combinaciones que se pretenden realizar, teniendo en cuenta que aún en el caso de proyectos en cooperación, solamente es admitida una propuesta por cada campus. (artículo 4) una o varias de las siguientes acciones objeto de ayuda:

A. Actividades de investigación de excelencia internacional, que permitan de forma sostenida el desarrollo posterior de actividades de innovación tecnológica de alto impacto

socio-económico.

B. Orientación de las líneas de investigación a la producción de nuevos productos o servicios, en mercados emergentes internacionales claramente identificados, y con impacto en estándares internacionales.

C. Protección de los resultados de investigación mediante los mecanismos de propiedad industrial y propiedad intelectual, así como la adecuada comercialización y defensa de los mismos, a nivel internacional.

F. Actuaciones encaminadas a la captación internacional de investigadores de excelencia, tanto a nivel posdoctoral como predoctoral.

G. Puesta en marcha de mecanismos para asegurar a las universidades un liderazgo internacional en sus líneas estratégicas de actuación.

2.3/1.- Ámbito en el que se enmarca el proyecto.

Formando parte del Plan Estratégico presentado en la convocatoria del programa de Campus de Excelencia Internacional, orden EDU/1069/2010, del Ministerio de Educación, por las Universidades que no dispongan de la calificación como Campus de Excelencia Internacional

2.4/1.- Justificación del proyecto.

Descripción de la actuación que se presenta desde el punto de vista de los siguientes criterios que se sugiere que deben mantenerse como epígrafes, ya que son los utilizados posteriormente para su evaluación:

Oportunidad y excelencia internacional del proyecto de actuaciones en ciencia e innovación.

Es decir, descripción de los objetivos estratégicos en ciencia e innovación a conseguir y actuaciones principales previstas para alcanzarlos y, ambición y previsible impacto de los proyectos de ciencia e innovación presentados.

El presente proyecto pretende potenciar los logros internacionales llevados a cabo por el Grupo de Hematología de la Universidad de Salamanca, Instituto mixto USAL/CSIC de Biología Molecular y Celular del Cáncer-Centro de Investigación del Cáncer (IBMCC-CIC)-y Hospital Universitario en el campo del diagnóstico y tratamiento de las hemopatías malignas en el que es un referente a nivel internacional. Para ello hemos tomado como modelo una serie de iniciativas que se han producido en los últimos años a nivel internacional, a través de las que se han desarrollado centros y plataformas especializadas en el diagnóstico y en el tratamiento de enfermedades oncológicas específicas tanto a nivel europeo como americano. La presente plataforma supone la coordinación, dinamización y potenciación de recursos e infraestructuras ya existentes en la Universidad de Salamanca como son la Unidad de Diagnóstico Celular y Molecular del Cáncer, la Unidad de Oncofarmacología y el Servicio General de Citometría de la Universidad de Salamanca y el Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Salamanca. Estas iniciativas se han seguido de un importante desarrollo científico, de un elevado nivel de transferencia tecnológica y de una repercusión directa en la sociedad lo que es un valor fundamental para el programa Biotransfer que se recoge en el plan estratégico Campus Studii Salmantini.

La plataforma de innovación diagnóstica y terapéutica en hematooncología pretende dotar de los instrumentos necesarios a la Universidad de Salamanca **para consolidarla como un centro de referencia internacional en el estudio de las hemopatías** mediante el

desarrollo y la incorporación de las nuevas tecnologías aplicadas al diagnóstico a la vez que contribuir al desarrollo preclínico y clínico de nuevas moléculas terapéuticas en cáncer. Esto permitirá atraer a España, y en concreto al Instituto mixto USAL/CSIC de Biología Molecular y Celular del Cáncer-Centro de Investigación del Cáncer (IBMCC-CIC), las más modernas tecnologías y un elevado número de fármacos procedentes tanto de la industria farmacéutica como de otros Centros de Investigación; y como resultado se convertirá en un foco de atracción de investigadores pre y post doctorales de excelencia. Estas acciones quedan recogidas en los objetivos estratégicos del Campus Studii Salmantini incidiendo de manera particular en el aspecto de la transferencia de conocimiento al sector productivo y asistencial que resultan elementos básicos dentro de la propuesta Biotransfer y que repercuten además en la captación de talento a través del programa “Knowledge to Salamanca” (K2Salamanca).

Los objetivos estratégicos de esta plataforma son fortalecer estructuras ya existentes en el marco del nuevo Campus de Excelencia de la Universidad de Salamanca, dotándolas de una dimensión única a nivel europeo e internacional, que permitan contribuir a potenciar redes europeas de investigación enfocadas a:

1. Definir nuevos biomarcadores de interés en el diagnóstico y/o en el pronóstico de las hemopatías. Desde hace varios años el grupo de Onco-hematología viene trabajando en esta línea de investigación y ha desarrollado varios productos que han sido trasladados a la rutina diagnóstica. Sin embargo una deficiencia del grupo que lidera esta acción es la escasa puesta en valor como patentes de alguno de estos logros.

Con este proyecto se pretenden aplicar las nuevas tecnologías (citometría de alta resolución, pirosecuenciación, microarrays) a este campo con el fin último de transferir los resultados a la práctica clínica mediante los desarrollos o patentes que se consideren.

2. Ampliar los servicios de ensayos preclínicos sobre nuevas moléculas o combinaciones de moléculas para la evaluación de su eficacia y seguridad, que ofrece actualmente el Laboratorio de Oncofarmacología Traslacional (<http://www.cicancer.org/lot/screening.php>) y trasladar la investigación básica y experimental con células progenitoras de diverso origen hacia el desarrollo de ensayos clínicos de medicina regenerativa y terapia celular que sienten las bases para el aumento de las indicaciones clínicas establecidas de productos celulares en hemato-oncología. Incorporar una gestión centralizada y coordinada, a través del programa Biotransfer del Campus Studii Salmantini, que permita trasladar de manera rápida, eficiente y segura los nuevos tratamientos (farmacológicos o celulares) que demuestren mayor eficacia en la fase preclínica, a la clínica por medio de ensayos fase I/II.

Estos objetivos estratégicos se concretan en los siguientes objetivos operativos

1. Identificar mediante estudios inmunofenotípicos las diferentes subpoblaciones tumorales presentes en las hemopatías malignas, intentando prestar especial atención a la identificación y caracterización en su caso la “célula madre tumoral”.

2. Definir cambios genómicos y proteicos asociados con la resistencia a los diferentes esquemas terapéuticos usados en el tratamiento de las neoplasias hematológicas.

3. Descubrir nuevos genes implicados en la progresión de estos procesos (transformación de mieloma múltiple quiescente a mieloma múltiple activo, progresión de linfocitosis B monoclonal a leucemia linfática crónica, transformación leucémica de los síndromes mielodisplásicos).

4. Conocer el papel del micro medioambiente medular en la patogenia de estas

enfermedades.

5. Analizar la función de los microRNAs en la regulación de la expresión génica de las células tumorales de las hemopatías.
6. Descubrir los SNPs (single nucleotide polymorphisms) más significativos asociados con susceptibilidad a padecer algunas neoplasias hematológicas (leucemia aguda y gammopatías familiares).
7. Determinar la función de genes desregulados en las hemopatías mediante técnicas de silenciamiento de RNA.
8. Analizar la presencia de reacciones adversas a fármacos mediante el estudio de las variaciones genéticas en los pacientes.
9. Ampliar los Laboratorios actuales de Inmunofenotipo, Genética Molecular y de Oncofarmacología Traslacional de forma que permita la incorporación de nuevo personal, equipamiento científico y unidad de gestión
10. Incrementar el catálogo de oferta de servicios de la plataforma de oncofarmacología a otras patologías y preparación de protocolos normalizados de trabajo.
11. Validar nuevas dianas terapéuticas frente a alteraciones moleculares específicas de las células tumorales de enfermedades hematológicas
12. Optimizar preclínicamente (*in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*), combinaciones de nuevas drogas con fármacos convencionales y sentar las bases para su utilización clínica
13. Incorporar a la Plataforma unidades de evaluación farmacocinética o farmacodinámica.
14. Realizar un estudio multiparamétrico de las propiedades biológicas y el mecanismo de acción de las células progenitoras con fines terapéuticos
15. Profundizar en los datos de bioseguridad de las células progenitoras.
16. Optimizar y consolidar la metodología que permita la producción uniforme de células progenitoras con criterios de calidad GMP para ser empleadas en ensayos clínicos
17. Desarrollar una web específica de la Plataforma.
18. Establecer una estructura que permita una interacción directa y activa con una unidad de patentes.
19. Obtener la acreditación de calidad ISO 9001:2000

Impacto previsible

1. Desarrollo de nuevas metodologías diagnósticas en el campo de las hemopatías malignas con posibilidad de generar patentes en el campo de los biomarcadores tumorales (Biotransfer del Campus Studii Salamantini).
2. Potenciación de la Unidad de Oncofarmacología a través del desarrollo de nuevos fármacos antitumorales y de sus combinaciones con rápida traslación al ámbito clínico. Desarrollo de patentes en conjunción con la industria farmacéutica basadas en los fármacos desarrollados (Biotransfer del Campus Studii Salamantini).
3. Optimización de los recursos en el área de Terapia Celular y Medicina Regenerativa de nuestra Universidad a través del trabajo conjunto, en un mismo centro de investigadores básicos y clínicos, lo que facilitará la traslación precoz a los enfermos (Biotransfer del Campus Studii Salamantini).
4. Establecimiento de nuevas líneas de investigación y colaboración con las empresas líderes en los campos del diagnóstico y de la terapéutica farmacológica. Se pretende que las empresas de diagnóstico y farmacéuticas puedan usar sus nuevas metodologías o fármacos en esta plataforma para testarlas o para validarlas. Ello conllevaría la accesibilidad a las

más modernas tecnologías y permitiría un continuo retorno de innovación →aplicabilidad → innovación (Biotransfer del Campus Studii Salamantini).

5. Consolidación el grupo director de la plataforma como un referente internacional en Hematología con la posibilidad de atraer a más personal cualificado (“Knowledge to Salamanca”, K2Salamancadel Campus Studii Salamantini).

6. Mejorar los métodos de diagnóstico y de tratamiento de los enfermos con cáncer mediante la posibilidad de aplicar los resultados obtenidos en este proyecto a otras enfermedades similares.

7. La combinación de todos los objetivos planteados se traduciría en la realización de una medicina personalizada en las hemopatías malignas, en donde se realizaría un estudio celular y molecular de las células somáticas y tumorales del enfermo, se analizarían los genes alterados, se seleccionarían los fármacos más adecuados mediante pruebas específicas y se relacionaría la presencia de efectos adversos a fármacos con la existencia de variaciones genéticas en los genes que intervienen en la farmacocinética y farmacodinámica.

b) /1 Resultados esperados y factibilidad, del proyecto para promover la excelencia internacional en Ciencia e Innovación. Resultados planteados en el programa. Mejora de indicadores. Mejora de índices de calidad. Mejora de calidad, productividad y excelencia en ciencia e innovación. Metodología de desarrollo y seguimiento del proyecto. Cofinanciación aportada por la institución, o por otras instituciones, al desarrollo del proyecto. Evaluación de la factibilidad de obtención de los resultados esperados, retornos de fondos comunitarios, creación de empleo, inversión privada, empresas creadas.

- Respecto a los estudios sobre la biología de la célula tumoral se buscará: a) identificar nuevos marcadores antigénicos y genes implicados en la patogenia y/o pronóstico de la enfermedad, b) conseguir un mejor conocimiento de la célula clonogénica/stem tumoral y de las implicaciones del micro medioambiente en el desarrollo del tumor, c) identificar nuevas dianas terapéuticas

Establecer nuevos factores pronósticos y definir patrones inmunofenotípicos y moleculares que faciliten la monitorización de la eficacia de los tratamientos y de la enfermedad residual mínima.

Definir nuevos genes de susceptibilidad a padecer neoplasias hematológicas

Identificar nuevos fármacos o combinaciones de los mismos con actividad antitumoral en neoplasias hematológicas.

Determinar la presencia de polimorfismos en genes responsables de las reacciones adversas a los fármacos usados en el tratamiento de las hemopatías malignas.

Podrían derivarse desarrollos y patentes de cualquiera de los resultados previos a nivel de la definición de i) nuevos biomarcadores de utilidad en el diagnóstico ii) marcadores genéticos con valor pronóstico en las hemopatías malignas, iii) nuevos fármacos o combinaciones para el tratamiento de las hemopatías malignas, iv) nuevas fuentes celulares con potencial terapéutico en hemato-oncología (Biotransfer del Campus Studii Salmantini)

Un resultado muy relevante desde el punto asistencial sería el convertir a nuestra

universidad en un foco de referencia en innovación diagnóstica y terapéutica en hemato-oncología para España y Portugal (Campus Transfronterizo y Redes Internacionales, Programa Mundi Usal dentro del plan estratégico Campus Studii Salmantini).

b.2/1 Factibilidad

Este proyecto viene avalado por la trayectoria del grupo de Hematología de la Universidad de Salamanca que ha estado trabajando en este campo desde hace más de veinte años y ha alcanzado un alto reconocimiento internacional. En el periodo de 2004-09 se han realizado más de 350 publicaciones con un impacto medio de 6,17. Es centro de referencia a nivel nacional para diagnóstico y monitorización de hemopatías en todos los ensayos cooperativos, y recibe anualmente más de 20 investigadores españoles y extranjeros para formación. Tiene establecidas colaboraciones con algunas de las instituciones más relevantes (Institute of Cancer Research, Sutton-Inglatera; Mayo Clinic, Rochester-USA; Dana Farber Cancer Institute, Boston-USA; Fred Hutchinson Medical Center, Seattle-USA; National Institutes of Health, Bethesda-USA; Universidad de Aalborg, Aalborg-Dinamarca; Erasmus Medical Center, Rotterdam-Holanda, Institute of Proteomics, Harvard Medical School, Boston-USA). Por otro lado la Unidad de Oncofarmacología tiene convenios de colaboración con algunas de las industrias más potentes: Novartis, Millenium, Merck, Celgene, Amgen, Roche, Bristol-Meier-Squib, así como otras de menor tamaño pero alto poder de innovación como Pharmamar, ha contribuido a la aprobación por parte de la FDA y EMEA de dos nuevos fármacos para el tratamiento del mieloma (Bortezomib y Lenalidomida), ha propiciado la investigación clínica en ensayos fase I/II de 10 nuevas moléculas (inhibidores de HDAC- Panobinostat; inhibidores de TK-Dasatinib-, así como dos fármacos de origen marino –Aplidina y Zalypsis-). A nivel diagnóstico mantiene desde hace varios años una estrecha colaboración con Becton-Dickinson y más recientemente con otras compañías líderes del sector como Invitrogen Life Technologies y Roche Diagnostics, que permiten al grupo director del proyecto disponer de las tecnologías más innovadoras, que, en muchas ocasiones, son testadas antes de su comercialización por miembros del grupo.

Nuestro modelo de investigación, basado en la calidad asistencial y que ha hecho del Servicio de Hematología del HUS-USAL un centro de referencia a nivel nacional, nos permite disponer de una numerosa población de enfermos onco-hematológicos que acuden a nuestro hospital, procedentes, no sólo de nuestra región sino de toda España e incluso de otros países. La estrecha interacción bidireccional entre el laboratorio y la clínica permite tener acceso a los enfermos y a las muestras tumorales de manera directa y facilita la información. Este es uno de los principales valores añadidos del grupo director de este proyecto que, en los últimos años ha **recopilado un gran número de muestras onco-hematológicas**, que han permitido realizar los estudios directamente en células frescas de pacientes.

El uso de los medios solicitados en este proyecto permitirá no sólo aumentar el volumen de trabajo, sino aumentar la calidad de la investigación realizada y con ello conseguir mejorar los indicadores de calidad, eficiencia y productividad, tanto en cuanto a las metodologías diagnósticas como en lo que se refiere al número de fármacos que llegan a ensayos clínicos y número de pacientes que se benefician de ellos. En consecuencia las publicaciones internacionales y comunicaciones en congresos científicos podrán aumentar tanto en número como en índice de impacto. Además, el diseño de este programa tendrá una repercusión directa en el desarrollo de patentes para la definición de nuevas estrategias para

establecer el diagnóstico y el pronóstico de las diferentes hemopatías malignas (Biotransfer del Campus Studii Salmantini).

b.3/1 Mejora de índices de Calidad, productividad e innovación:

Nuestro objetivo en el campo de la biología de la célula tumoral es incrementar el número de productos patentables basados en nuevos marcadores de diagnóstico y monitorización que se identifiquen para las Hemopatías. Hasta la fecha muchas de las aportaciones del grupo en este campo se han limitado a su publicación, estandarización metodológica, transferencia a otros grupos y finalmente la aplicación clínica, pero sin convertirlos en productos patentables.

En el campo de la Oncofarmacología y la Terapia Celular se pretende incrementar el número de ensayos fase I/II, para lo que se está trabajando en la creación de un consorcio Europeo de Mieloma de ensayos fase I. Además se pretende que los resultados preclínicos con nuevos fármacos o células progenitoras puedan ser motivo de patentes conjuntas con los laboratorios farmacéuticos propietarios del producto. Hasta ahora generalmente la labor del grupo se limitaba a transferir los resultados de la investigación con el liderazgo en la publicación, pero existe la creencia de que se está en condiciones de mejorar esta situación a través de convenios para las patentes que se puedan derivar (Biotransfer del Campus Studii Salmantini).

b.4/1. Metodología de desarrollo y seguimiento

Con el fin de evaluar el desarrollo y el estado del proyecto de investigación y la consecución de los objetivos planteados se prevé un plan de seguimiento y evaluación:

Semanalmente, cada uno de los subgrupos participantes (inmunofenotipo, biología molecular, genética y desarrollo farmacológico) tendrá una reunión/seminario para analizar la marcha de los trabajos.

Mensualmente todos los grupos se reunirán para exponer el estado actual de sus investigaciones, identificar fortalezas y debilidades y efectuar las modificaciones oportunas. Junto a ello el principal objetivo será potenciar las sinergias.

Cada seis meses se efectuará una exposición formal de los hallazgos ante los siguientes foros:

- a. Servicio de Hematología
- b. Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer Centro de Investigación del Cáncer (IBMCC-CIC)

Anualmente se elaborará una memoria de los logros conseguidos y modificaciones.

Se creará un comité evaluador externo formado por varias personas con experiencia en la investigación traslacional (posibles candidatos: Elias Campo o Pieter Sonneveld)

Congresos y Publicaciones: Los datos preliminares serán presentados en los congresos nacionales e internacionales de Hematología.

Generación de patentes. Se pretende presentar y licitar 3 patentes a nivel internacional.

b.5/1. Cofinanciación

Con respecto a la cofinanciación aportada por la institución, o por otras instituciones, la plataforma contará para su desarrollo con el apoyo de varias entidades:

- Una parte importante del presente proyecto será ejecutado en el Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer Centro de Investigación del Cáncer (IBMCC-CIC), que contribuirá con sus instalaciones y equipos al desarrollo del proyecto, incluida la Unidad de Diagnóstico Celular y Molecular de Cáncer y la Unidad de Oncofarmacología.
- El Servicio de Citometría de flujo de la Universidad de Salamanca aportará sus equipos y métodos para la determinación inmunofenotípica de las hemopatías
- El Servicio de Secuenciación masiva de la USAL facilitará el uso de su sistema de pirosecuenciación para garantizar el desarrollo del proyecto.

Además, el grupo contará durante el desarrollo del proyecto con la siguiente financiación obtenida de manera competitiva:

- Estudio biológico de los modelos de resistencia en mieloma múltiple: análisis genómico de la célula mielomatosa y de su entorno medular. Instituto Salud Carlos III. Ref. PS09/01897. 502.150 Euros. IP: Jesús San Miguel. 2009-2011
- Investigación translacional en oncohematología basado en dos modelos de enfermedad: mieloma múltiple (MM) y leucemia mieloblástica aguda (LMA). Junta de Castilla y León Grupos de Investigación de Excelencia de Castilla y León. (Orden EDU/1975/2007). Proyecto: (Ref GR33). 175.714 Euros Actividad Investigadora. 45.000 Euros Equipamiento Científico –Tecnológico. IP: Jesús San Miguel Izquierdo. 2008-2010
- Influencia de las variantes alélicas del citocromo P450 en la respuesta al tratamiento con antraciclinas en pacientes con hemopatías malignas. CDTI. 450.000 €. Coordinador del Proyecto : Jesús M Hernández. 2008-11
- Identificación del riesgo de transformación a leucemia aguda en enfermos con síndromes mielodisplásicos (SMD) mediante el análisis del transcriptoma y del patrón de metilación. Consejería de Sanidad de Castilla y León. 26.000 €. IP : Jesús Mª Hernandez. 2009-2010
- Estudio genómico y epigenético de los síndromes mielodisplásicos (SMD) mediante microarrays de alta densidad. evaluación de la respuesta terapéutica. SACYL. 90.000 €. IP: María Díez Campelo. 2009-2011
- Polimorfismo Genéticos en Linfoma B Difuso de Célula Grande. Implicaciones Clínico-biológicas y pronósticas en pacientes incluidos en un protocolo terapéutico del grupo GEL-TAMO. FIS PS09/01382. 140.965 Euros. IP : Marcos González Díaz. 2010-2012
- Enfermedad Mínima Residual inmunofenotípica, molecular, serotípica e iconográfica nuevas claves para una mejor definición de la respuesta al tratamiento. Instituto de Salud Carlos III. Ref. PS09/01450. IP: Ramón García Sanz. 2010-2012
- Análisis de las alteraciones funcionales y moleculares de las células "stem" mesenquimales en pacientes con síndromes mielodisplásicos (SMD) en función de sus alteraciones citogenéticas. Junta de Castilla y León, Ref. HUS03A09. 14.400 Euros. IP: Consuelo del Cañizo. 2009-2010

- Células madre mesenquimales (MSC) de médula ósea y fisiopatología de los síndromes mielodisplásicos. FIS. 105.000 Euros. IP : Consuelo del Cañizo. 2010-2012
- Trasplante hematopoyético: optimización de la respuesta inmune postrasplante. FIS. PI080047. 150.000 €. IP: José Antonio Pérez Simón. 2009-2011
- Mejora de la Sala Blanca del Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Salamanca. Ministerio de Ciencia e Innovación PLE2009-0094. 190.000 Euros. IP: Consuelo del Cañizo. 2009-2011
- Desarrollo de un modelo murino de Mieloma Múltiple humano con hueso adulto humano: Estudio in vivo del papel del micromedioambiente en la resistencia a fármacos. Junta de Castilla y León. 48.000 €. Enrique M. Ocio. 2009-2010
- Análisis de la expresión de los microRNAs en los diferentes estadios evolutivos del mieloma múltiple. Gerencia Regional de Salud (Junta de Castilla y León. Ref. GRS202/A/08. 150.000 Euros. IP: Norma C Gutiérrez Gutiérrez. 2008-2010.
- Análisis comparativo del exoma en las variantes genéticas de la leucemia linfática crónica B (LLC-B). FIS 09/01543. 134.915 €. IP: Jesús M Hernández

Evaluación de la factibilidad de obtención de los resultados esperados, retornos de fondos comunitarios, creación de empleo, inversión privada, empresas creadas

El éxito de la estructura que se pretende fortalecer es factible ya que parte de estructuras existentes de demostrada viabilidad que son referencia internacional como es el caso de la Unidad de Diagnóstico Celular y Molecular del Cáncer, la Unidad de Oncofarmacología o el Servicio de Citometría de la Universidad de Salamanca. Además, la coordinación y dinamización conjunta de estas estructuras en íntima conexión con el Centro de Caracterización de Recursos Biológicos le darán una dimensión única en España y en nuestro entorno europeo. Dado el carácter innovador del proyecto planteado y el enfoque hacia la investigación transnacional en el área oncohematológica, es esperable además que exista una importante dinamización del desarrollo e innovación en las áreas de diagnóstico clínico y tratamiento de hemopatías malignas; esto facilitará la captación de fondos comunitarios y derivados de la inversión privada, incluyendo el fortalecimiento de empresas ya existentes en el entorno (p.ej. Vivia Biotech) y la creación de nuevas empresas del área biotecnológica/biomédica. Las estructuras de partida incluyen una dotación de personal que se acerca a las 100 trabajadores altamente especializados; el esfuerzo adicional planteado con este proyecto supondría al menos la duplicación de personal con fijación de población joven, a través de la creación de empleos directos e indirectos a medio plazo en el entorno público y privado.

Con los objetivos propuestos se pretende potenciar la adquisición y generación de nuevo conocimiento y mejoras tecnológicas, por lo que encaja perfectamente en el área de Acciones Estratégicas (AE) del VI Plan Nacional de I+D+I 2008-2011, en concreto en:

- AE en Salud y en
- AE en Biotecnología

De hecho, los objetivos propuestos se adaptan en gran medida a los objetivos de la Estrategia Nacional de Ciencia y Tecnología (ENCYT/ Objetivos):

1. Situar a España en la vanguardia del conocimiento como el reconocimiento de sus actividades de valor estratégico.

2. Promover un tejido empresarial altamente competitivo.
3. Integrar los ámbitos regionales en el Sistema de Ciencia y Tecnología.
4. Potenciar la dimensión internacional del Sistema de Ciencia y Tecnología.
5. Disponer de un entorno favorable a la inversión en I+D+I.
6. Disponer de las condiciones adecuadas para la difusión de la ciencia y la tecnología.

El potenciar la creación de la plataforma de Innovación Diagnóstica y Terapéutica en Hemato-Oncología utilizando los logros internacionales llevados a cabo por el Grupo de Hematología de la Universidad de Salamanca, el Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer- Centro de investigación del Cáncer (IBMCC-CIC) y el Hospital Universitario (HUS) en el campo del diagnóstico y tratamiento de las hemopatías malignas, en el que es un referente a nivel internacional, tomando como modelo una serie de iniciativas que se han producido en los últimos años a nivel internacional, a través de las que se han desarrollado centros y plataformas especializadas en el diagnóstico y en el tratamiento de enfermedades oncológicas específicas tanto a nivel europeo como americano, dotará de los instrumentos necesarios a la Universidad de Salamanca para **consolidarla como un centro de referencia internacional en el estudio de las hemopatías**. Todo ello mediante la incorporación de las nuevas tecnologías aplicadas al diagnóstico y las contribuciones para el desarrollo preclínico y clínico de nuevas moléculas terapéuticas en cáncer. Se atraerá a España, y en concreto al Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer-Centro de investigación del Cáncer (IBMCC-CIC) y al Hospital Universitario (HUS), las más modernas tecnologías y un elevado número de fármacos procedentes tanto de la industria farmacéutica y de otros Centros de Investigación.

La iniciativa se enmarca dentro de la propuesta de campus de excelencia “Studii Salmantini” de la Universidad de Salamanca, que cuentan con el apoyo del Gobierno Regional de Castilla y León, al constituir un hito diferencial, en el diagnóstico y en el tratamiento de enfermedades oncológicas específicas, en la Universidad Salamanca, en su Hospital, en la Comunidad y en España.

Sin lugar a dudas una plataforma como la de Innovación Diagnóstica y Terapéutica en Hemato-Oncología atraerá a profesionales altamente cualificados que junto a los existentes reunirán las capacidades y crearán el ambiente propicio para acelerar, optimizar y consolidar el desarrollo de novedades en enfermedades hemato-oncológicas en el campo del diagnóstico y en el campo terapéutico, con el fin lograr la transferencia directa y rápida de los resultados, basados en la experiencia internacional del grupo responsable del proyecto, y el carácter translacional de sus investigaciones.

La relevancia local, regional y transfronteriza de la plataforma de Innovación Diagnóstica y Terapéutica en Hemato-Oncología se espera que sea muy grande. Supondrá la captación de investigadores pre y posdoctorales de excelencia; así como la atracción de industria biotecnológica (biocluster rojo) y el posible impacto que sobre la industria local puede tener una plataforma reconicida internacionalmente (visitas, cursos, congresos,...).

c) /1 Niveles de excelencia en ciencia e innovación de las entidades integrantes. Referido a cada una de aquellas que constituyen la agregación estratégica. Se basará la evaluación en datos recientes de indicadores, expresados como ratios de productividad, calidad y excelencia. Los ratios de productividad calidad y excelencia de investigación podrán incluir: publicaciones de impacto anuales, sexenios relativos

de su personal, fondos anuales captados en convocatorias europeas, coordinación de proyectos europeos e internacionales. Los ratios de productividad calidad y excelencia de innovación podrán incluir: ingresos anuales de propiedad industrial e intelectual, empresas de base tecnológica creadas anualmente, solicitudes de patentes y patentes concedidas anualmente, contribuciones incluidas en normas internacionales anualmente. Los ratios de ciencia e innovación se expresarán tomando como denominador el número de profesores permanentes de la entidad. Otros indicadores relevantes de Ciencia e Innovación.

PUBLICACIONES:

Como se ha mencionado, el Grupo de investigación en Hemato-oncología de Salamanca, ha alcanzado altos niveles de producción científica así como una elevada capacidad de innovación en el campo del estudio de las hemopatías malignas. Este hecho, que se puede cuantificar en los datos recogidos más adelante, ha sido reconocido por diferentes administraciones y por la comunidad científica nacional e internacional.

Con respecto a las ratios de productividad, calidad y excelencia en investigación, el grupo cuenta con las siguientes cifras referidas al periodo 2005-2010

ARTÍCULOS:

Periodo 2005-2010. Total de artículos publicados: 352 Factor Impacto Global : 2.238 y Factor Impacto Medio de 6,36 (se incluyen editoriales, revisiones, artículos originales, casos clínicos, cartas al director y revisiones de libros, tanto nacionales (n=10%) como internacionales (n=90%).

Resumen de artículos publicados:

Año 2005: 46 artículos, FI Total : 309,87,	índice de impacto medio de	6,74
Año 2006: 62 artículos, FI Total : 330,4	índice de impacto medio de	5,34
Año 2007: 58 artículos, FI Total : 397	índice de impacto medio de	6,84
Año 2008: 73 artículos, FI Total : 537	índice de impacto medio de	7,22
Año 2009: 78 artículos, FI Total : 477	índice de impacto medio de	6,11
Año 2010: 34 artículos, FI Total : 197	índice de impacto medio de	5,8

(6 meses)

Año 2004: 47 artículos, FI Total : 282,08 índice de impacto medio de 6,0

* Por tanto si el periodo fuera 2004-2009 los resultados finales serían : N° Artículos totales : 304 , Factor Impacto Total : 2.323,35; Factor Impacto medio por publicación : 6,38

LIBROS

Periodo 2005-2010. Total de publicaciones de libros o capítulos de libros: 28 (16 publicaciones internacionales y 12 nacionales).

Resumen de libros y capítulos de libros:

Año 2005: 2 publicaciones internacionales y 1 nacionales

Año 2006: 0 publicaciones internacionales y 4 nacionales

Año 2007: 3 publicaciones internacionales

Año 2008: 8 publicaciones internacionales y 2 nacionales
Año 2009: 1 publicaciones internacionales y 5 nacionales
Año 2010: 2 publicaciones internacionales

PROYECTOS

Durante el periodo 2005-2010 ha participado en un total de 46 proyectos

La financiación total obtenida por estos proyectos asciende a un total de 6,62 millones €; el 23 % de la financiación corresponde a proyectos europeos / internacionales (1.522.000 €), el 46% a proyectos nacionales (3.053.000 €) y el resto, un 31%, a proyectos regionales

Por años, el importe total recibido para la financiación ha sido de:

Año 2005: 1.059.000 €
Año 2006: 938.000 €
Año 2007: 805.000 €
Año 2008: 2.316.000 €
Año 2009: 1.151.000 €
Año 2010: 355.000 €

Proyectos europeos/internacionales: 6

Proyectos nacionales: 18

Proyectos regionales: 22

•

Fondos anuales captados en convocatorias europeas. Todos ellos han sido coordinados, al menos, de forma parcial por miembros del grupo de investigación

- Diagnostic approaches to chimerism testing after allogeneic stem cell transplantation for early detection of graft rejection and relapse: Technical development, standardization, and European coordinated clinical implementation” (EUROCHIMERISM, QLRT-2001-01485), Agencia financiadora: European Commission; 295.880€
- Flow cytometry for fast and sensitive diagnosis and follow-up of haematological malignancies; Directorate General RESEARCH de la Unión Europea (EUROFLOW)”. Contrato nº 2004-FP6-LIFESCIHEALTH-5 STREP. IP: Grupo Español: A Orfao (Subcoordinador) JF San Miguel.
- Translating genomic and epigenetic studies of MDS and AML” (EUGESMA); Unión Europea (COST); BMBS Action BM0801; 1 M€; IP: Ken Mills, vice chairman: J M Hernandez
- “Investigation on Minimal residual disease in acute leukemia: International standardization and clinical evaluation.” Proyecto BIOMED de la Comunidad Europea.Nº: PL 931675. Investigador Principal. Jesús F. San Miguel.
- Synergy of Aplidin and LBH with conventional anti-myeloma treatments”. Multiple Myeloma Research Foundation (MMRF). 50.000 Dólares; IP: Jesús F. San Miguel
- “BIOMED-2 Concerted Action BHM4-CT98-3936. PCR-based clonality studies for early diagnosis of lymphoproliferative diseases”. (PL96-3236). Asesor científico Jesús F. San Miguel.

- “Standardization and quality control studies of 'real-time' quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia - a Europe Against Cancer program”. Asesor científico Jesús F. San Miguel. Ref: (DV-V/F) SANCO nº SI2.129294 (99CVF2-016).
- Con respecto a las ratios de productividad, calidad y excelencia de innovación, el grupo de Hematología de la USAL ha generado las siguientes patentes de explotación:
 - Uso de inhibidores de NF-kB in vitro para inducir la deplección de linfocitos T aloreactivos, composiciones farmacéuticas derivadas y uso de las mismas. Jose Antonio Pérez Simón, Jesús San Miguel. Nº de Solicitud: 200502664. España. Universidad de Salamanca
 - Nucleic acid amplification primers for PCR-based clonality studies. Jacques J.M van Dongen, Jesús San Miguel et al. Nº de Solicitud: 03756746.8-2402-NL0300690. The Netherlands. Erasmus Universitiet Róterdam et al
 - Uso de sondas para el diagnóstico del linfoma esplénico de la zona marginal. Jesús M Hernández, Juan Luis García. Nº de Solicitud: 200700241. España. FICUS
 - Método de diagnóstico in vitro de pacientes con linfoma esplénico de la zona marginal. Jesús M Hernández, Cristina Robledo, Juan Luis García. Nº de Solicitud: P201030872. España. FICUS
 - Multiple Myeloma Treatments. Enrique M. Ocio, Jesús F. San Miguel et al. Nº Solicitud: PCT/EP2009/055978. España.

d)/1 Capacidad previa y programa presentado de captación de investigadores y tecnólogos. Políticas estratégicas de incorporación de investigadores de excelencia y grado de éxito alcanzado hasta el momento, recursos y medios destinados a este objetivo en el programa, existencia de programas de doctorado y master con mención de calidad, internacionales y/o con empresas, redes y alianzas internacionales, disponibilidad de fondos para ofertar plazas en los programas. Generación de empleo intensivo en conocimiento.

La actual labor de liderazgo del grupo de Hematología de la USAL como referente internacional en el campo del diagnóstico y tratamiento de las hemopatías malignas ha permitido, en el periodo de 5 años, la formación de más de 20 personas, españoles y extranjeros fundamentalmente a través de colaboraciones establecidas con algunas de las instituciones más relevantes (Institute of Cancer Research, Sutton-Inglaterra; Mayo Clinic, Rochester-USA; Dana Farber Cancer Institute, Boston-USA). La formación de estos investigadores y clínicos ha sido posible gracias, en su mayor parte, a recursos procedentes de proyectos nacionales e internacionales y de ensayos clínicos. El grupo del Servicio de Hematología organiza anualmente entre 4 y 5 cursos de formación continuada para hematólogos portugueses, franceses, italianos e Iberoamericanos (Campus Transfronterizo y Redes Internacionales/Programa Mundi Usal/ Campus Studii Salmantini)

Los investigadores del Instituto Universitario de Biología Molecular y Celular del Cáncer (IBMCC–CIC), en los que se incluye el grupo del Servicio de Hematología, participa de dos programas de Doctorado con “mención de calidad”: “Avances en medicina interna” y “Biología y Clínica del Cáncer” que por su aceptación, demanda y éxito ha dado lugar al

Máster “Biología y Clínica del Cáncer”, que se encuentra en las últimas fases para su acreditación por parte de la ANECA, y que se incluirá entre los ofertados en la Escuela de posgrado internacional de Biociencias (EPIBIO/Campus Studii Salmantini).

El grupo de Hematología, ha tenido, durante estos años notable presencia en el panorama de la investigación internacional en su campo, lo que ha generado numerosas colaboraciones y alianzas con grupos de investigación y empresas de diferentes países. Además de lo mencionado en el apartado siguiente de liderazgo internacional, se pueden destacar:

- En los últimos años se han desarrollado acuerdos científicos de colaboración con numerosos grupos, en el campo del mieloma múltiple y de otras patologías. De especial mención es la colaboración con el “Jerome Lipper Multiple Myeloma Center” de la Universidad de Harvard de Boston que ha producido un interesante intercambio de conocimiento que ha dado lugar a varias publicaciones en común. Es destacable también el liderazgo en la creación de la Red Europea de Mieloma (que implica a uno o dos de los centros más relevantes del Reino Unido, Holanda, Francia, Italia, Alemania, Dinamarca y España).

Asimismo el grupo de Hematología es un miembro relevante de la Red Europea de Citometría (European Cytometry Network) a través de la cual se han establecido numerosas colaboraciones con grupos de investigación con grupos de investigación punteros en este campo.

- Los grupos implicados en estas redes han formalizado convenios de colaboración con numerosas empresas de diagnóstico y farmacéuticas tanto nacionales como internacionales, entre ellas: Novartis Oncology, Bristol-Myers-Squibb, Millenium Pharmaceuticals, Johnson & Johnson, Celgene, Pharmamar, Mundipharma, Roche, Amgen, Glaxo Smith Kline, Proteolix (Onix), Kosan, Tragara Pharmaceuticals, Advancell, FAES Farma, Italfarmaco, Exelixis, Invitrogen Life Diagnostics, Becton Dickinson y Roche Molecular Diagnostics. Gracias a estos acuerdos, se ha dispuesto de la más moderna tecnología diagnóstica y se ha llevado a cabo el estudio preclínico de más de 20 fármacos antitumorales con mecanismos de acción novedosos dirigidos, generalmente, frente a dianas específicas de la célula tumoral. Quizá lo más importante en este aspecto es que estos estudios preclínicos se han traducido, en muchas ocasiones, en ensayos clínicos que han permitido que los pacientes se beneficien de los resultados de estas investigaciones.

El grupo de Oncohematología pertenecen al Instituto Mixto USAL/CSIC de Biología Molecular y Celular del Cáncer/Centro de Investigación del Cáncer (IBMCC-CIC) que es un ejemplo de la incorporación al sistema nacional de ciencia de investigadores senior con trayectoria sobresaliente procedentes principalmente de EEUU. Para potenciar esta actividad se destinarán recursos y medios propios del Subprograma de Atracción de talento K2S “Knowledge to Salamanca” contemplado en el plan estratégico de la propuesta de CEI, Campus Studii Salamantini y fondos procedentes de subvenciones a redes y alianzas internacionales con instituciones y empresas, que incluye la dotación de presupuesto privado para cátedras extraordinarias de la USAL adscritas a la plataforma de Innovación Diagnóstica y Terapéutica en Hemato-oncología

La dimensión internacional ha sido favorecida por la participación continua del equipo del Servicio de Hematología en los programas subvencionados por la Unión Europea “BIOMED 1 y 2” en los que han participado investigadores de instituciones como el Departamento de Hematología del Instituto Portugués de Oncología de Lisboa (Portugal), la Clínica Pediátrica del Hospital San Gerardo de la Universidad de Milan

(Italia), el Departamento de Inmunología de la Universidad Erasmus de Rotterdam (Holanda), el grupo “Dutch Childhood Leukemia Study Group” de La Haya (Holanda) y el Departamento Patología del Hospital Karolinska de Estocolmo (Suecia), las Universidades de Gratz y Viena (Austria), el Hospital Necker de Paris (Francia), las Universidades de Regensburg y Kiel (Alemania), la Universidad de Leeds (Reino Unido), además de múltiples empresas europeas.

El grupo de onco-hematología está dirigido por el Prof. Jesús San Miguel con la colaboración de la Dra. Consuelo del Cañizo y el Dr. Jesús M^a Hernández Rivas y cuenta con personal adscrito a la Universidad de Salamanca y al Hospital Universitario de Salamanca.

e)/1 Liderazgo internacional. Número y calidad de participación en proyectos, especialmente si se actúa de coordinador, en ámbitos europeos e internacionales obtenidos recientemente, resultados de alianzas con otras instituciones internacionales, presencia en comité de programas y consejos editoriales de los congresos y revistas principales del sector, presencia en órganos y comités de evaluación internacionales. Involucración y liderazgo en Joint Technology Initiatives (JTIs) y plataformas tecnológicas nacionales y europeas, si es de aplicación, involucración en ICTS nacionales o internacionales. Fondos adicionales para conseguir los objetivos del programa. Todo ello se tendrá en cuenta en forma de calidad, productividad y excelencia en forma de ratio respecto al número de profesores permanentes de la entidad. Estrategias internacionales para mejorar estos aspectos

Dentro de la investigación en el campo de la Oncohematología que se desarrolla en IBMCC-CIC en colaboración con el HUS destaca el papel de liderazgo del Grupo de Hemato-oncología con sus trabajos pioneros sobre las enfermedades hematológicas (leucemias, linfomas y mieloma múltiple) y la monitorización del tratamiento, habiendo sido reconocido como Grupo de Excelencia en Investigación Científica por la Junta de Castilla y León

La relevancia de los avances realizados en este campo le han valido al Prof. San Miguel el reconocimiento mediante los prestigiosos premios internacional Waldenström 2007 (el de mayor prestigio en este campo) que reconoce anualmente al mejor investigador internacional en el campo de los mielomas (tumores de células plasmáticas). Este reconocimiento, sólo lo han obtenido 2 hematólogos europeos antes que el Profesor San Miguel y supone el respaldo internacional a todos sus trabajos de investigación). El Profesor San Miguel ha recibido también el premio Fundación Ciencias de la Salud (2007), el premio Castilla y León de Investigación Científica y Técnica (2007) y el premio Nacional de Investigación y el premio Severo Ochoa de Investigación (2009).

Además, el Grupo de Hemato-oncología, cuenta con numerosas colaboraciones nacionales e internacionales que permiten la transferencia bidireccional de conocimiento. Entre estas cabe destacar:

- Varios miembros son fundadores de la Red Europea de Mieloma.
- Asimismo, muchos de los integrantes del grupo forman parte activa de organizaciones o grupos de trabajo internacionales como el “International Myeloma Working Group”, la “International Myeloma Foundation” y “Multiple Myeloma Research Foundation”, instituciones con las que se realizan actividades de desarrollo

científico de manera permanente

- Ha participado o participa en varias redes europeas de investigación de enfermedades hematológicas 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.
- Integración en la Red de Cáncer (RTICC), siendo coordinador del programa vertical de mieloma, co-responsable del de LMA, y de los horizontales de genética e inmunofenotipo en hemopatías malignas.
- El Grupo de Hemato-oncología actúa como coordinador del Grupo Terapéutico Español de Mieloma (GEM) y del grupo español de linfomas (GEL/TAMO), y es miembro del comité del grupo español Pethema.

Una manifestación concreta del liderazgo internacional del Grupo de Hemato-oncología es que desde hace unos años, organiza cursos de formación continuada y de actualización en Hematología al que han asistido numerosos hematólogos de Iberoamérica, Portugal, Italia o Francia.

Otras pruebas del liderazgo internacional de los miembros del Grupo de Hemato-oncología son las siguientes:

- Revistas de las que son editores Asociados: Haematologica/Hematology Journal, Advances in Hematology, Critical Reviews in Oncology / Hematology, Focus on Haematology/ Oncology, Medical Oncology, Cancer Genetics Cytogenetics, Medicina Clínica etc.
- Revisores de revistas: New England Journal of Medicine, Blood, Journal of Clinical Oncology, Leukemia, Experimental Hematology, British Journal of Hematology, Lancet, etc.
- Evaluadores de profesorado de instituciones como: Mayo Clinic, MD Anderson Cancer Center, Emory University, University College of London.
- Presencia en órganos de evaluación internacionales: Multiple Myeloma Research Foundation (USA), International Myeloma Research Foundation (USA), Leukemia Research Foundation (UK), European Hematology Association.
- Presencia en órganos de evaluación nacionales: Genoma España, IDIBAPS, Fundación Española de Hematología, IBIS, Fundación Carreras, etc.
- Otras relaciones con la industria farmacéutica: Advisory boards internacionales de Millennium, Celgene, Novartis, Janssen-Cilag.

2.5/1.- Metodología y plan de trabajo

Se deben detallar y justificar con precisión la metodología y el plan de trabajo que se propone y debe exponerse la planificación temporal de las actividades, incluyendo

cronograma. Se indicará para cada hito: fecha prevista de inicio y fin. descripción resumida.

En el caso de que la actuación contemple la construcción de edificios, se presentará una descripción general del edificio y de las características de la obra; uso principal, indicando la superficie destinada a I+D+i distinguiéndola de la de otros usos.

Probablemente, uno de los mayores atractivos del presente proyecto es el planteamiento bidireccional en la investigación (Laboratorio <--> Clínica) lo que facilita en gran medida la transferencia de conocimientos y tecnología. En este sentido se ha iniciado y se prevé implementarlo en el futuro:

1. Definir paneles de marcadores fenotípicos y genéticos que permitan mayor precisión y celeridad en el diagnóstico de las hemopatías. Se intentará transferir esta tecnología a sistemas automatizados, como las tarjetas biochips, de los que podría derivarse una explotación comercial. Esta tecnología estará al servicio de toda la comunidad científica con la posibilidad de seguir formando personal cualificado de la UE y de los países latino americanos así como de posibilitar el acceso a nuevos desarrollos en forma de patentes.
2. La identificación de marcadores genéticos y fenotípicos propios de la célula tumoral con impacto pronóstico podrá contribuir a establecer nuevos factores pronósticos y grupos de riesgo en estas enfermedades.
3. Definir nuevas estrategias de detección de enfermedad residual mínima lo cual permitiría adaptar los esquemas terapéuticos en función del riesgo de cada paciente, evitando tanto el infra como el sobre-tratamiento.
4. Un mejor conocimiento de los polimorfismos genéticos presentes en los enfermos ayudará a determinar la posibilidad de experimentar reacciones adversas a los fármacos usados con mayor frecuencia en el tratamiento de estas enfermedades y, de esta manera, prevenirlas, con el impacto a nivel social y económico que conllevará.
5. El modelo preclínico empleado por el grupo de Onco-hematología sobre análisis de eficacia y mecanismo de acción de nuevos fármacos ha permitido identificar nuevas moléculas en colaboración con multinacionales del sector farmacéutico. Esta actividad está motivando una rápida transferencia de conocimientos a la práctica clínica y ha permitido que el grupo lidere ensayos clínicos en fase I/II multicéntricos internacionales pioneros.
6. Establecer una Unidad de Ensayos clínicos Fase I/II de referencia no sólo nacional sino también para la región oeste de Portugal. La existencia de un CAIBER en nuestro centro facilitará este objetivo (Programa Biotransfer del Campus Studii Salmantini).

Estos últimos logros tienen su transferencia inmediata a los grandes grupos terapéuticos

nacionales GEM / PETHEMA con el fin de optimizar las decisiones terapéuticas en estos enfermos y mejorar el diseño de los nuevos ensayos clínicos. Ello se lleva a cabo a través de los consorcios nacionales e internacionales.

Los puntos 5º y 6º son un aspecto clave en esta traslación de la investigación y, de hecho, el número y la calidad de ensayos clínicos activados basados en los resultados preclínicos obtenidos en el laboratorio se erigen en un importante indicador de transferencia del conocimiento. En este sentido, más de 10 ensayos clínicos en diferentes fases (I-III) se han iniciado en los últimos años basados en nuestros datos preclínicos, entre estos podríamos destacar

- La combinación Melfalan + Prednisona + Bortezomib en Mieloma Múltiple, cuyo desarrollo internacional se ha liderado desde nuestra Universidad y Hospital Universitario, y que se ha convertido en un estándar de tratamiento para pacientes ancianos

- La realización de dos ensayos fase I/II con dos nuevos compuestos marinos, Aplidina y Zalypsis, en mieloma múltiple

- Los ensayos con inhibidores de histona-deacetilasas en combinación con otros fármacos en leucemia aguda mieloblástica.

Estos ensayos se llevan a cabo en la unidad de ensayos clínicos del Hospital Universitario de Salamanca, donde, actualmente hay activos en torno a 70 ensayos clínicos en diferentes fases de desarrollo con más de 200 pacientes incluidos. Además, como ya se ha mencionado, el Instituto de Salud Carlos III concedió al Hospital Universitario una ayuda para promover la investigación clínica a través del recientemente creado “Caiber”, (Consortio de Apoyo a la Investigación Biomédica en Red). Esta concesión aportará financiación e infraestructuras para el futuro desarrollo de la unidad de ensayos clínicos.

Merece la pena reseñar que una parte no desdeñable de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos del Hospital proceden de otras comunidades autónomas de nuestro país y de Portugal, por lo que esta plataforma puede representar una oportunidad de transfronterización para nuestra Universidad, que es uno de los objetivos del plan estratégico del Campus Studii Salmantini.

Puesto que varias de las metodologías son comunes a algunos de los objetivos, se enumeran la totalidad de las técnicas que se utilizarán en el presente programa de actividad investigadora y se expone de manera breve los fundamentos de cada una de ellas.

1) Cultivos celulares: líneas celulares y células primarias de pacientes. El grupo de Onco-hematología cuenta con un amplio panel de líneas celulares (>25) de MM, LMA, LNH y LLC con diferentes características biológicas y de resistencia a fármacos: A partir de aspirados de MO de pacientes con MM o LMA (al diagnóstico o a la recaída) se obtendrán células primarias. En su procesamiento se eliminará la serie eritroide mediante lisis y la fracción resultante (células tumorales, células hematopoyéticas residuales normales y células estromales) se empleará para experimentos de sensibilidad a fármacos u otros estudios *ex vivo*.

- 2) Análisis multiparamétrico mediante citometría de flujo, empleando un citómetro FACSCanto II (BD Biosciences), mediante marcaje simultáneo de cuatro a ocho colores con inmunofluorescencia directa. La adquisición de las muestras se realizará en dos etapas. Inicialmente se adquirirán 50.000 eventos de la celularidad global, mientras que en la 2ª etapa se almacenará la información sobre la población a estudio en cada caso (células plasmáticas, células B, blastos mieloides), realizada con una ventana definida de acuerdo con el fenotipo del diagnóstico, con una adquisición de eventos de la celularidad global entre $3 \cdot 10^5$ y $5 \cdot 10^6$. Para el análisis multiparamétrico de los datos almacenados se emplearán los programas informáticos Paint-a-Gate Pro (BD Biosciences) o Infinicyt (Cytognos), recogiendo información sobre las diferentes poblaciones objeto de estudio.
- 3) Técnicas de purificación celular: selección mediante separación inmunomagnética con anticuerpos monoclonales (AcMo) en el sistema AutoMACS, “sorting” celular mediante equipos de citometría de flujo multiparamétrica (ver apartado anterior).
- 4) Estudios de citogenética molecular: citogenética convencional y análisis de hibridación *in situ* fluorescente (HISF) con sondas específicas de las alteraciones genéticas más relevantes del MM y de la LMA.
- 5) Estudios de CGH arrays (biochips genómicos o CGH arrays): esta técnica se utilizará para explorar las ganancias y pérdidas de material genómico de las células tumorales. El IBMCC-CIC dispone de un BAC array que contiene 7.000 sondas (donadas por el “Sanger Center” de Cambridge, Dr. Nigel Carter). En estas sondas se encuentran representadas todas las regiones de todos los cromosomas humanos y además se dispone de 500 sondas adicionales para analizar en detalle los genes conocidos implicados en cáncer. Estos estudios se completarán con los análisis de DNA mediante biochips de oligonucleótidos (Nimblegen).
- 6) Estudios de farmacogenética. Se realizarán con los chips DMET y amplichip. El chip DMET permite el análisis simultáneo de los polimorfismos de DNA presentes en más de 300 genes relacionados con los mecanismos de absorción, distribución, transporte y excreción de fármacos.
- 7) Estudios de ultrasecuenciación. Mediante el uso del secuenciador 454 se realizarán estudios de captura de exones, de secuenciación de amplicones y de secuenciación de cDNA en una serie de enfermos seleccionados con el fin de detectar nuevas mutaciones, representativas de las hemopatías malignas.
- 8) Tecnología de microarrays de expresión mediante chips de oligonucleótidos (Human Genome U133 Plus 2.0): se requiere un mínimo de 100 ng de RNA total de buena calidad (la integridad del RNA se valora mediante el bioanalizador Agilent 2100). El marcaje y la hibridación se llevarán a cabo de acuerdo a los protocolos de Affymetrix. Esta metodología permite cuantificar la expresión de casi 40.000 genes en un único experimento. Se utilizará para analizar el perfil de expresión génica de las células tumorales, y para detectar los cambios inducidos en el mismo por los diferentes fármacos.

9) Estudio de expresión de genes mediante RQ-PCR en células tumorales: se realizará a partir de RNA transformado en cDNA. La RQ-PCR se llevará a cabo en el equipo Applied Biosystems 7900HT Fast Real-Time PCR System (Applied Biosystems). Primeramente se estudiarán de forma individual cada uno de los genes de interés mediante los "TaqMan Gene Expression Assays" (Applied Biosystems). Una vez analizados y seleccionados los genes en base a su diferente expresión, se emplearán los "TaqMan Low Density Arrays" (Applied Biosystems), que consisten en tarjetas de expresión de baja densidad (tecnología de microfluidic cards) diseñadas para cuantificar hasta 380 genes diferentes. En principio, las tarjetas se diseñarán de forma que se puedan cuantificar 96 genes por duplicado en 2 pacientes de forma simultánea.

10) Estudio del perfil de expresión de los microRNA: la síntesis de cDNA se realizará partiendo de 20ng de RNA total, con el kit Multiplex RT for TaqMan® microRNA Assay que amplificará 365 miRNA descritos en humanos en 8 reacciones distintas, incluyendo cada una de ellas primers específicos para 46 miRNA y dos controles. Una vez sintetizado, el cDNA será cargado en la tarjeta de expresión de baja densidad, "TaqMan® Array Human MicroRNA Panel v1.0" (Applied Biosystems- Foster City, CA, USA). Dicha tarjeta tiene 384 pocillos y en cada uno de ellos contiene una pareja de cebadores y una sonda TaqMan específica de un miRNA. Los 384 pocillos se distribuyen en 8 columnas, en cada una de las cuales se cargará y analizará una de las 8 reacciones de RT-PCR. Los controles incluidos en cada uno de los pools se emplearán, además de como control de calidad y cantidad, para la normalización conjunta con los datos obtenidos en las células plasmáticas normales, de la expresión de los miRNA en cada pool

11) Estudio a gran escala de polimorfismos genéticos (SNPs) en células normales: se empleará el nuevo Chip de Affymetrix® Genome-Wide Human SNP Array 6.0, que identifica hasta 1.800.000 de marcadores de variaciones genéticas, incluyendo más de 906,600 single nucleotide polymorphisms (SNPs) y más de 946,000 sondas para detectar variaciones en el número de copias. Se analizarán muestras de DNA extraído de sangre periférica, que en pacientes con LMA se obtendrá cuando el paciente esté en remisión completa (sin células tumorales) para poder obtener DNA normal. Además se analizarán muestras de sangre periférica de donantes sanos para comparar frecuencias alélicas entre ambos grupos.

12) Tecnología de interferencia de RNA: se utilizarán moléculas sintéticas (siRNA) que se transferirán mediante electroporación, y "short hairpin" RNA (shRNA) que se transfectarán mediante vectores virales, con el fin de conseguir un silenciamiento permanente.

13) Estudios de sensibilidad de las líneas celulares a los fármacos en estudio: se realizarán ensayos de dosis-respuesta y tiempo-respuesta con los fármacos en estudio en las diferentes líneas celulares y la eficacia será analizada mediante técnicas de viabilidad/proliferación como MTT o captación de BrdU.

14) Estudios de la capacidad pro-apoptótica/antiproliferativa de los fármacos: para conocer el mecanismo de acción de los compuestos en estudio se realizarán experimentos de determinación de apoptosis mediante tinción con Anexina V/Ioduro de propidio,

estudios de pérdida de potencial de membrana mitocondrial mediante DioC6 o estudios de fraccionamiento de DNA. Los efectos sobre proliferación celular se analizarán mediante estudio del perfil de ciclo celular de las células tras tinción con Ioduro de Propidio.

15) Análisis de Western blot y ELISA: los resultados anteriores serán validados mediante el estudio de las proteínas implicadas en cada uno de los procesos: procesamiento de PARP y de caspasas y estado de los miembros de la familia de Bcl-2 en el caso de la inducción de apoptosis, análisis de proteínas implicadas en ciclo celular y estudio de las principales vías de señalización celular (ERK, AKT, ...) entre otras.

16) Estudios sobre micromedioambiente: co-cultivos de células tumorales con células mesenquimales de MO (o con IL-6 o IGF-1 en el caso del MM) y tratamiento con diferentes concentraciones de los fármacos para ver el efecto de los mismos en presencia del micromedioambiente celular. El efecto antiproliferativo será determinado mediante captación de BrdU.

17) Estudios de eficacia *in vivo* en modelos animales: se dispone de un modelo de xenoinjerto de plasmocitoma humano en ratones CB17-SCID que se utilizará para el análisis *in vivo* de la eficacia de los fármacos en estudio. Este modelo consiste en la inyección subcutánea de $3 \cdot 10^6$ células de una línea celular de MM. Cuando el tumor es palpable se randomizan a los ratones a un grupo control que recibirá el vehículo del tratamiento y a otros grupos que recibirán diferentes dosis del fármaco. Periódicamente se monitorizará el volumen tumoral, la supervivencia y datos de toxicidad. Así mismo, se pretende generar un modelo de MM humano diseminado y un modelo de LMA. Se inyectarán células de una línea celular que exprese luciferasa, lo que permitirá monitorizar la carga tumoral mediante un aparato de captación de bioluminiscencia del que disponemos.

18) Técnicas de inmunohistoquímica: en ratones seleccionados, se extraerá el tumor en el momento de ser sacrificados, para analizar cambios biológicos inducidos por el tratamiento antitumoral.

19) Producción celular: se realizará la expansión celular, con el correspondiente control de calidad y bioseguridad de las células progenitoras (fundamentalmente células mesenquimales) que se van a emplear con fines clínicos en condiciones GMP.

20) Estudio *in vivo* del injerto hematopoyético: se estudiará la hematopoyesis *in vivo* en un modelo murino de hematopoyesis subcutánea con células inyectadas por vía endovenosa haciendo en seguimiento del injerto mediante bioluminiscencia y estudio del quimerismo hemopoyético.

21) Traslación a ensayos clínicos Fase I/II. Aquellos fármacos o combinaciones de los mismos que muestren un efecto más prometedor en los estudios *in vitro* e *in vivo* serán trasladados a ensayos clínicos Fase I/II para pacientes con MM o LMA refractarios o en recaída.

22) Análisis estadístico: los estudios estadísticos básicos se realizarán con el programa informático SPSS, versión 15.0 (SPSS Inc. Chicago, IL.).

23) Análisis bioinformático de los resultados de análisis genómico: los estudios genómicos a gran escala (microarrays de expresión, CGH arrays, tarjetas de baja densidad) tienen la particularidad de proporcionar un número ingente de datos para un número relativamente escaso de muestras. Por esta razón los análisis estadísticos son distintos a los usados habitualmente en otras áreas. En un primer paso hay que realizar un filtrado y normalización de los datos mediante los programas pertinentes (MAS5, RMA....). Posteriormente, se utilizarán algoritmos de análisis no supervisado (clustering jerárquico) y supervisado (para identificar diferencias significativas entre los valores de expresión y generar predictores

CRONOGRAMA

OBJETIVOS	SEMESTRE 1º	SEMESTRE 2º	SEMESTRE 3º	SEMESTRE 4º
1. Profundizar en las características biológicas de la célula tumoral de las hemopatías malignas a través de un enfoque multidisciplinario				
1.a.1. Identificar mediante estudios inmunofenotípicos las diferentes subpoblaciones tumorales presentes en las hemopatías malignas, intentando identificar y caracterizar en su caso la "célula madre tumoral"	————	————	————	————
1.a.2. Definir cambios genómicos asociados con la resistencia a los diferentes esquemas terapéuticos usados en el tratamiento de las neoplasias hematológicas	————	————	————	
1.a.3. Descubrir nuevos genes implicados en la progresión de estos procesos (transformación de mieloma múltiple quiescente a mieloma múltiple activo, progresión de linfocitosis B monoclonal a leucemia linfática crónica, transformación leucémica de los síndromes mielodisplásicos)	————	————	————	————
1.a.4. Conocer el papel del micro medioambiente medular en la patogenia de estas enfermedades		————	————	————
1.a.5. Analizar la función de los microRNAs en la regulación de la expresión génica de las células tumorales de las hemopatías	————	————	————	
1.b.1. Descubrir los SNPs (single nucleotide polymorphisms) más significativos asociados con susceptibilidad a padecer algunas neoplasias hematológicas (leucemia aguda y gammopatías familiares)	————	————	————	
1.b.2. Determinar la función de genes desregulados en las hemopatías mediante técnicas de silenciamiento de RNA		————	————	————
1.b.3. Analizar la presencia de reacciones adversas a fármacos mediante el estudio de las variaciones genéticas en los pacientes	————	————	————	

OBJETIVOS	SEMESTRE 1°	SEMESTRE 2°	SEMESTRE 3°	SEMESTRE 4°
2. Analizar si algunas de las características biológicas exploradas en el objetivo 1, tienen influencia en el pronóstico/evolución de las hemopatías			██████	██████
3. Utilizar marcadores inmunofenotípicos y genéticos para la identificación de células tumorales y transferir esta tecnología a diversas actividades clínicas				
3.a. Monitorización de eficacia terapéutica		██████	██████	██████
3.b. Detección de enfermedad residual e impacto en toma de decisiones clínicas		██████	██████	██████
4. Usar estudios genéticos de última generación para definir la presencia de nuevos marcadores mutacionales en las hemopatías malignas		██████	██████	
5. Explorar la eficacia de nuevos fármacos experimentales en hemopatías malignas a través del siguiente modelo.				
5.a. Estudio en líneas celulares	██████	██████	██████	
5.b. Estudio ex vivo en células de pacientes.	██████	██████	██████	
5.c. Estudio en modelos animales		██████	██████	██████
6. Transferencia de los resultados a ensayos clínicos fase I / II			██████	██████

2.6/1.- Indicadores de resultados, beneficios y difusión de la actuación. Deben destacarse, entre otros, los siguientes aspectos:

-Información actualizada sobre los indicadores de resultados que se han adjuntado a la solicitud, para poder valorar el impacto que la actuación tendrá sobre ellos.

- Contribuciones o beneficios esperables para el avance del conocimiento y de la tecnología y, en su caso, resultados esperables con posibilidad de transferencia ya sea a corto, medio o largo plazo.

El desarrollo del presente proyecto promoverá la consolidación del Grupo de Hematología del IBMCC-CIC-HUS como un referente internacional a nivel de investigación traslacional y potenciará el nivel de transferencia de resultados de investigación con la generación de patentes a nivel del diagnóstico y del tratamiento de las hemopatías malignas. Se incrementará el número y la calidad de las publicaciones científicas. Se aumentarán las relaciones con las empresas nacionales e internacionales del sector con el fin de generar y explotar al menos 3 patentes a nivel internacional.

En el campo de las nuevas estrategias terapéuticas se promoverán las siguientes acciones:

- Desarrollar preclínicamente nuevos fármacos antitumorales y optimizar combinaciones de los mismos para el tratamiento de neoplasias hematológicas.

- Implementar de nuevos ensayos clínicos fundamentalmente no promovidos por la industria farmacéutica, con aquellos fármacos antineoplásicos o combinaciones de los mismos.

- Identificar los mecanismos de resistencia anti-tumoral para definir nuevas dianas antitumorales a través del estudio de la patogenia tumoral y de los mecanismos de desarrollo de resistencias de las hemopatías malignas.

- Implementar programas de medicina regenerativa basados en la terapia celular estableciendo los datos de bioseguridad antes de ser empleadas en ensayos clínicos y

promoviendo su producción uniforme con criterios de calidad GMP.

- Establecer una Unidad de Ensayos clínicos Fase I/II de referencia nacional y transfronteriza (región oeste de Portugal)

- Plan de difusión de la actuación

Los resultados serán publicados directamente en revistas de impacto internacional. Además se presentarán en congresos nacionales e internacionales a nivel europeo y norteamericano. El Grupo de Hematología cuenta con una experiencia previa de presentación de trabajos en estos congresos en los últimos años. Este proyecto incrementará la participación (visibilidad) en ellos.

La plataforma de innovación diagnóstica y terapéutica en hemato-oncología será presentada en las reuniones de las redes europeas a las que pertenecen los miembros del grupo y en las que puedan constituirse en un futuro.

2.7/1.- Memoria económica de la actuación

Esta parte del documento deberá contener como mínimo:

Presupuesto de la actuación: deberá estar desglosado por fases o hitos para cada anualidad, y desglosado por conceptos (o subconceptos) de acuerdo con la siguiente tabla.

Concepto	Anualidad 2010	Anualidad 2011	Subtotales
Costes de adquisición de equipamiento científico o técnico nuevo necesario para el proyecto	300.000	0	300.000
Gastos de edificios e infraestructuras para I+D+i necesarias para el proyecto. Ampliación de laboratorios	250.000		250.000
Subcontrataciones exclusivamente derivadas del proyecto, y que sean imprescindibles para el mismo	200.000	250.000	450.000
Otros gastos generales suplementarios directa derivados de la actuación como los costes de generación y mantenimiento de patentes que se originen como consecuencia del desarrollo tecnológico del proyecto	0	150.000	150.000
Presupuesto Total	750.000	400.000	1.150.000

MEMORIA ACTUACIÓN 2: CENTRO DE CARACTERIZACIÓN DE RECURSOS BIOLÓGICOS (CCRB)

2.1/2.- Objetivos de la actuación

Enumerar brevemente, pero con claridad, precisión y de manera realista (es decir, acorde con la duración prevista del proyecto) los objetivos concretos que se persiguen. La novedad y relevancia de los objetivos (así como la precisión en la definición de los mismos).

En el desarrollo de sus funciones y actividad, el centro tiene como objetivo el proyectarse como centro de referencia internacional en el campo de los biobancos y actividades relacionadas. De forma específica su impacto se traduciría en:

- 1.- Promover la investigación y la generación de conocimiento en genética/genómica actuando como infraestructura única que aglutine proyectos de investigación de excelencia con especial énfasis en el campo biomédico e industrial.
- 2.- Promover la investigación y la generación de conocimiento en genética/genómica en especies animales, vegetales y microorganismos con impacto en la preservación del medioambiente y el desarrollo industrial sostenido.
- 3.- Actuar como centro de referencia en investigación tecnológica aplicada a biobancos.
- 4.- Promover y apoyar la participación y competitividad de grupos de investigación

españoles en grandes proyectos y consorcios de investigación genética/genómica a nivel internacional.

5.- Apoyar las actividades de I+D+i enfocadas a incrementar la competitividad de la industria española en el ámbito de la biomedicina, agricultura, ganadería, medioambiente, industria farmacéutica y biotecnológica.

6.- Ofrecer una cartera de servicios a centros, instituciones, empresas y grupos de investigación externos en relación con los procedimientos desarrollados en el centro y la tecnología disponible en el mismo.

7.- Asesorar en la creación de nuevos biobancos, o en la simple recogida de muestras y datos en el entorno de proyectos de investigación específicos.

8.- Actuar como referencia internacional en la formación especializada de alta calidad en actividades de investigación, técnicas y de gestión relacionadas con biobancos.

9.- Atraer y captar recursos humanos altamente cualificados que junto a los existentes hagan del centro una infraestructura única a nivel internacional.

10.- Difundir el conocimiento generado a la sociedad.

2.2/2.- Tipo de actuación

La memoria describirá con precisión el tipo de actuación o de sus combinaciones que se pretenden realizar, teniendo en cuenta que aún en el caso de proyectos en cooperación, solamente es admitida una propuesta por cada campus. (artículo 4) una o varias de las siguientes acciones objeto de ayuda:

A. Actividades de investigación de excelencia internacional, que permitan de forma sostenida el desarrollo posterior de actividades de innovación tecnológica de alto impacto socio-económico.

B. Orientación de las líneas de investigación a la producción de nuevos productos o servicios, en mercados emergentes internacionales claramente identificados, y con impacto en estándares internacionales.

C. Protección de los resultados de investigación mediante los mecanismos de propiedad industrial y propiedad intelectual, así como la adecuada comercialización y defensa de los mismos, a nivel internacional.

F. Actuaciones encaminadas a la captación internacional de investigadores de excelencia, tanto a nivel posdoctoral como predoctoral.

G. Puesta en marcha de mecanismos para asegurar a las universidades un liderazgo internacional en sus líneas estratégicas de actuación.

2.3/2.- Ámbito en el que se enmarca el proyecto.

Formando parte del Plan Estratégico presentado en la convocatoria del programa de Campus de Excelencia Internacional, orden EDU/1069/2010, del Ministerio de Educación, por las Universidades que no dispongan de la calificación como Campus de Excelencia Internacional

2.4/2.- Justificación del proyecto.

Descripción de la actuación que se presenta desde el punto de vista de los siguientes criterios que se sugiere que deben mantenerse como epígrafes, ya que son los utilizados posteriormente para su evaluación:

Oportunidad y excelencia internacional del proyecto de actuaciones en ciencia e

innovación.

Es decir, descripción de los objetivos estratégicos en ciencia e innovación a conseguir y actuaciones principales previstas para alcanzarlos y, ambición y previsible impacto de los proyectos de ciencia e innovación presentados.

La propuesta de creación del Centro de Caracterización de Recursos Biológicos tiene como punto de partida el Banco Nacional de ADN, creado en marzo de 2004 por la Fundación Genoma España con el apoyo incondicional de la Universidad de Salamanca y de la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León, como una plataforma tecnológica de apoyo a la investigación biomédica y la evolución humana.

La puesta en marcha del Banco Nacional de ADN ha implicado la creación de protocolos de trabajo pioneros hace cinco años, y hoy acordes con la Ley de Investigación Biomédica (Ley 14/2007, de 3 de julio) y la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD 13/1999 y RD 1720/2007). En octubre de 2006 tuvo lugar la ampliación del BNADN con la incorporación de cuatro nuevos nodos de enfermedades prevalentes: Cardiovasculares, Metabólicas, Neuropsiquiátricas y Oncológicas, hasta su conformación actual en la que los nuevos Nodos de Enfermedades están dirigidos y coordinados desde el Nodo Central del BNADN ubicado en la Universidad de Salamanca.

Con la actividad desarrollada, el Banco Nacional de ADN se ha convertido, desde su creación en 2004, en un biobanco de referencia nacional, tanto en lo relativo a los procedimientos técnicos empleados, como en la salvaguardia de los condicionantes éticos y el cumplimiento de los requisitos legales derivados del uso de estas muestras, facilitando la generación de nuevos bancos de muestras o la actualización de los ya existentes. Igualmente, en el último año su trayectoria ha sido reconocida a nivel internacional donde ha pasado a ser socio de pleno derecho (“charter member”) del consorcio internacional P3G (Public Population Project in Genomics) y a representar a España en el proyecto del VII Programa Marco de la Unión Europea, BMMRI (Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructures). Ambos consorcios internacionales agrupan a la mayoría de los más importantes biobancos de investigación (UK Biobank, Genome Canada, Coriel Institute de EEUU,...), con el objetivo común de crear una infraestructura internacional harmónica que facilite el intercambio y la transferencia internacional de muestras, y el desarrollo de proyectos ambiciosos de genómica poblacional y sobre enfermedades concretas. Además, merece destacar la invitación que ha recibido recientemente por parte del Consorcio Internacional responsable del Proyecto Genoma Humano para participar en el proyecto “1000 Genomes”. Mas recientemente, los esfuerzos del Banco Nacional de ADN se han enfocado también al desarrollo tecnológico (proyecto solicitado el 3 de diciembre en el ámbito del FPVII de la Unión Europea por el “HIB (High-throughput integrated biobanking) consortium”).

En este contexto, y con una clara vocación de servicio para facilitar la investigación genómica, proponemos ampliar este esfuerzo a partir de la estructura del Banco Nacional de ADN, en coordinación con otros servicios de apoyo a la investigación genética (p.ej.: Servicio de Genómica y Proteómica y el Servicio de Secuenciación de la Universidad de Salamanca) y la colaboración con otras iniciativas de grupos de investigadores de los Departamentos de Medicina Dermatología e Inmunología, Microbiología y Genética, Zoología y Botánica, en un centro de recursos biológicos que aglutine unidades y colecciones de muestras humanas y de especies animales, vegetales y de microorganismos, y se convierta en un referente internacional.

La ampliación a colecciones de muestras no humanas viene condicionada en una primera fase por la relevancia de determinadas especies animales, vegetales y de microorganismos en la salud humana, como es el caso de los modelos animales de enfermedades (p.ej.: ratones knock-out), plantas medicinales y microorganismos implicados o relacionados con enfermedades humanas. En una etapa posterior, partiendo de la estructura desarrollada en la primera fase y de repositorios de muestras y proyectos relacionados con su estructuración y remodelación/actualización existentes ya en la Universidad de Salamanca, planteamos un proyecto ambicioso de ampliación de las colecciones a otras especies animales, vegetales y de microorganismos en coordinación con otras iniciativas existentes en otras instituciones y de acuerdo con lo descrito en el apartado siguiente.

Para lograr este objetivo se contempla además la incorporación de procedimientos y tecnologías de última generación y un esfuerzo en innovación importante, fundamentalmente en tres grandes líneas:

- 1) Tecnologías de secuenciación de genoma completo que permitan ofrecer directamente a los investigadores la secuencia genética de las muestras biológicas junto con la información clínica y epidemiológica de los donantes.
- 2) Tecnologías de fraccionamiento y purificación celular de alta capacidad (p.ej. célula stem tumoral) e incremento de la variedad de muestras biológicas que se almacenen (p.ej. tejidos, plasma, células, ADN y ARN, orina, humor vítreo, lágrima u otros líquidos orgánicos –cefalorraquídeo, ascítico, sinovial,...);
- 3) Obtención de líneas celulares de cada tipo de tejido/célula/paciente en laboratorios con altos niveles de seguridad biológica (BSL3).

Todo este esfuerzo en tecnología e innovación posibilitaría la creación de un Centro de Referencia Nacional de Formación Especializada en gestión de centros y unidades de recursos biológicos para investigación, que desarrollaría investigación propia, además de impartir seminarios, cursos y master en aquellas materias relacionadas con la gestión de recursos genéticos.

Igualmente se establecería un centro de interpretación/interacción con los donantes y la sociedad en general como uno de los pilares más importantes en los que se sostiene esta iniciativa y ello se reflejaría en unas instalaciones abiertas a la sociedad

b)/2 Resultados esperados y factibilidad, del proyecto para promover la excelencia internacional en Ciencia e Innovación. Resultados planteados en el programa. Mejora de indicadores. Mejora de índices de calidad. Mejora de calidad, productividad y excelencia en ciencia e innovación. Metodología de desarrollo y seguimiento del proyecto. Cofinanciación aportada por la institución, o por otras instituciones, al desarrollo del proyecto. Evaluación de la factibilidad de obtención de los resultados esperados, retornos de fondos comunitarios, creación de empleo, inversión privada, empresas creadas.

Con el Centro de Caracterización de Recursos Biológicos (CCRB) se pretende impulsar y ampliar la infraestructura existente entorno al Banco Nacional de ADN y diferentes servicios centrales de apoyo a la investigación de reconocido prestigio internacional, de la Universidad de Salamanca. En el se integran dichas estructuras de apoyo a la investigación en un mismo centro que proporcionará un repositorio amplio de muestras biológicas humanas perfectamente caracterizadas, junto con información clínica y epidemiológica de los donantes, información completa de su variabilidad genética (genotipación masiva y/o

secuenciación completa) y la caracterización inmunofenotípica y proteómica de las muestras, potenciando la creación de una unidad de investigación en tecnologías de biobancos; como objetivo proponemos lograr que sea un centro único de referencia nacional e internacional. Asociada a ella se desarrollará una plataforma de caracterización molecular y celular que aglutine y coordine, en un mismo servicio, la oferta de las últimas tecnologías de caracterización molecular y celular disponibles en los laboratorios de investigación, con el objetivo de caracterizar en profundidad los recursos disponibles en los biobancos del CCRB y, asimismo, ponerlas al servicio de la comunidad científica ofreciendo un servicio de análisis que facilite la caracterización integral de las muestras.

Esta iniciativa integraría los esfuerzos de otras áreas complementarias (modelos animales de enfermedad, vegetales y microorganismos) respondiendo a las necesidades científicas y socioeconómicas existentes, con un esfuerzo de inversión en innovación en un área de retorno tangible.

En definitiva, el proyecto pretende sumar esfuerzos y complementar los servicios y las tecnologías disponibles en la actualidad para proporcionar un servicio integral y eficiente al sistema de I+D+I, consiguiendo con ello abaratar costes y lograr la competitividad necesaria para que los grupos de investigación españoles puedan integrarse en los grandes consorcios y proyectos internacionales. Esta suma y complementariedad de recursos posibilitaría por otra parte evitar duplicidades, sobre todo de las grandes infraestructuras y equipos, economizando y rentabilizando las inversiones públicas en I+D+I.

El objetivo estratégico de la actuación, es crear un centro de recursos biológicos que integre las iniciativas existentes en biobancos de muestras humanas y de otras especies animales, vegetales y de microorganismos, e implementar las acciones de coordinación necesarias para lograr la caracterización completa (genómica y fenotípica) de los recursos que custodian, facilitando a los investigadores de una forma rápida y con bajo coste, el acceso a unos recursos de alta calidad; con ello se pretende potenciar la adquisición y generación de nuevo conocimiento y mejoras tecnológicas, por lo que encaja perfectamente en el área de Acciones Estratégicas (AE) del VI Plan Nacional de I+D+I 2008-2011, en concreto en:

- AE en Salud (biobancos) y en
- AE en Biotecnología (desarrollo)

De hecho, los objetivos propuestos (ver apartado 2.1 de esta memoria) se adaptan en gran medida a los objetivos de la Estrategia Nacional de Ciencia y Tecnología (ENCYT/Objetivos):

1. Situar a España en la vanguardia del conocimiento como el reconocimiento de sus actividades de valor estratégico.
2. Promover un tejido empresarial altamente competitivo.
3. Integrar los ámbitos regionales en el Sistema de Ciencia y Tecnología.
4. Potenciar la dimensión internacional del Sistema de Ciencia y Tecnología.
5. Disponer de un entorno favorable a la inversión en I+D+I.
6. Disponer de las condiciones adecuadas para la difusión de la ciencia y la tecnología.

Ya que con la generación y oferta de recursos biológicos de excelencia se espera que actúen como infraestructura única que promueva la participación de grupos de investigación españoles en grandes proyectos y consorcios de investigación genética/genómica a nivel internacional, como ya está ocurriendo con la participación española en los grandes proyectos internacionales de genómica humana: “1000 Genomes Project” e “ICGC” (ver apartado 2.4.c/2).

Igualmente, al potenciar la investigación tecnológica aplicada a biobancos y caracterización

de recursos biológicos, se pretende generar proyectos de investigación tecnológica de excelencia que aromuevan la participación de empresas y la generación de patentes y spin-off, como ya se he visto reflejado, de manera inicial, en las patentes generadas por los grupos de investigación que apoyan la propuesta (ver apartado 2.4.c), en la generación de varias empresas spin-off (p.ej.: Cytognos SL, Immunostep SL o Vivia Biotech) o en la colaboración estable con un número creciente de empresas nacionales (p.ej. VITRO SA) o multinacionales (p.ej.: Becton/Dickinson Biosciences, Mundipharma, Bayer, etc) a lo largo de la última década, como resultado de los trabajos de investigación y la propiedad intelectual generada en el ámbito de los grupos que apoyan la propuesta. Sin duda todo ello creará un medio favorable que facilitará enormemente la generación de un polo de empresas biotecnológicas en torno a los biobancos (tecnologías de almacenamiento y caracterización de recursos biológicos).

La iniciativa se enmarca dentro de la propuesta de campus de excelencia “Studii Salmantini” y de los actos planificados para la conmemoración del VIII Centenario de la Universidad de Salamanca, que cuentan con el apoyo del Gobierno de España y del Gobierno Regional de Castilla y León, al constituir un hito diferencial, de Salamanca y su Universidad, no solo en la Comunidad sino de todo el país.

La generación del Centro de Caracterización de Recursos Biológicos potenciaría, a corto plazo, la trayectoria internacional del Banco Nacional de ADN, creando una infraestructura única, a nivel europeo, que facilitaría el desarrollo por parte de investigadores nacionales de proyectos de colaboración en los grandes consorcios internacionales.

Y sin lugar a dudas una infraestructura singular como el Centro de Caracterización de Recursos Biológicos atraerá a profesionales altamente cualificados que junto a los existentes reunirán las capacidades y crearán el ambiente propicio para ser un referente internacional en la formación especializada (postgrado) de calidad en actividades de investigación, técnicas, tecnológicas y de innovación y gestión, relacionadas con biobancos. La actual labor de asesoramiento del Banco nacional de ADN en la gestión de biobancos y en las metodologías de procesamiento de muestras y datos (más de 120 personas formadas en 6 años), se verá ampliamente potenciada con la creación del **Máster europeo en biobancos**.

Sin lugar a dudas el CCRB tendrá una relevancia local y regional muy grande. Supondrá la creación de 100 nuevos puestos de trabajo directos, de jóvenes cualificados; así como la atracción de industria biotecnológica (biocluster rojo) y el posible impacto que sobre la industria local puede tener un centro de investigación de relevancia internacional (visitas, cursos, congresos,...).

c) /2 Niveles de excelencia en ciencia e innovación de las entidades integrantes. Referido a cada una de aquellas que constituyen la agregación estratégica. Se basará la evaluación en datos recientes de indicadores, expresados como ratios de productividad, calidad y excelencia. Los ratios de productividad calidad y excelencia de investigación podrán incluir: publicaciones de impacto anuales, sexenios relativos de su personal, fondos anuales captados en convocatorias europeas, coordinación de proyectos europeos e internacionales. Los ratios de productividad calidad y excelencia de innovación podrán incluir: ingresos anuales de propiedad industrial e intelectual, empresas de base tecnológica creadas anualmente, solicitudes de patentes y patentes concedidas anualmente, contribuciones incluidas en normas internacionales anualmente. Los ratios de ciencia e innovación se expresarán tomando como denominador el número de profesores permanentes de la entidad. Otros indicadores

relevantes de Ciencia e Innovación.

PUBLICACIONES:

ARTÍCULOS

Periodo 2005-2010. Total de artículos publicados: 125 (se incluyen editoriales, revisiones, artículos originales, casos clínicos, cartas al director y revisiones de libros, tanto nacionales (n=7) como internacionales (n=118)).

Resumen de artículos publicados:

Año 2005: **22 artículos**, con in índice de impacto medio de **4,23**

Año 2006: **22 artículos**, con in índice de impacto medio de **4,54**

Año 2007: **25 artículos**, con in índice de impacto medio de **3,93**

Año 2008: **26 artículos**, con in índice de impacto medio de **5,81**

Año 2009: **15 artículos**, con in índice de impacto medio de **7,01**

Año 2010: **15 artículos**, con in índice de impacto medio de **4,25**

LIBROS

Periodo 2005-2010. Total de publicaciones de libros o capítulos de libros: 15 (12 publicaciones internacionales y 3 nacionales).

Resumen de libros y capítulos de libros:

Año 2005: 1 publicación internacional

Año 2006: 2 publicaciones internacionales y 1 nacional

Año 2007: 1 nacional

Año 2008: 2 publicaciones internacionales

Año 2009: 1 nacional

Año 2010: 7 publicaciones internaciones

OTRAS PUBLICACIONES

Periodo 2005-2010. Total de artículos publicados en otros soportes: 6 (2 internaciones y 4 nacionales)

PROYECTOS

Durante el periodo 2005-2010 ha participado en un total de 29 proyectos: 5 proyectos europeos, 2 internacionales, 16 nacionales y 6 a nivel regionales.

La financiación total obtenida por estos proyectos asciende a un total de 20.644.889,07€; el 70 de la financiación corresponde a proyectos europeos (14.416.340€), el 1% a proyectos internacionales (122.793,33€), el 28% a proyectos nacionales (5.776.467,74€) y el resto, un 2%, a proyectos regionales (329.288).

Por años, el importe total recibido para la financiación ha sido de:

Año 2005: 2.637.176,16€

Año 2006: 2.952.579,16€

Año 2007. 2.691.866,02€

Año 2008: 4.405.032,69€

Año 2009: 4.643.800,86€

Año 2010: 3.314.434,19€

Además, hay otros **proyectos concedidos por distintas fundaciones y asociaciones**, nacionales y europeas, por las que se ha obtenido durante el periodos 2005-2010 una

financiación de **3.093.520€**.

Proyectos europeos:

“European Leukemia Net”. Network of Excellence. VI Programa Marco (LSHC-CT-2004; contract number: 503216) “Research Directorate-General, Commission of the European Communities”, Unión Europea. Investigador principal de uno de los grupos de investigación. Cantidad concedida: 6.000.000EUR (cantidad concedida para 252 grupos participantes). Años 2004-2006.

“Flow cytometry for fast and sensitive diagnosis and follow-up of haematological malignancies (EUROFLOW)”. Contrato nº 2004-FP6-LIFESCIHEALTH-5 STREP (“Directorate General RESEARCH”) de la Unión Europea. Subcoordinador del proyecto e Investigador Principal de uno de los grupos de investigación. Cantidad concedida: 2.182.340 EUR (financiación global concedida para 10 grupos). Años 2006-2009.

“Myeloma Stem Cell Network: A translational programme identifying and targeting the myeloma stem cell (MSCNET)”. Contrato nº 2005-FP6-LIFESCIHEALTH-5 STREP “Directorate General RESEARCH” de la Unión Europea. Investigador Principal de uno de los grupos de investigación. Cantidad concedida: 2.734.000 EUR (financiación global concedida para 8 grupos). Años 2007-2009.

“Biobanking and biomolecular resources and infrastructures (BBMRI)”. Contrato nº 212111 BBMRI (CP-CSA-INFRA-2007-2.2.01) de la Unión Europea; Plataforma Europea ESFRI. Investigador Principal de uno de los grupos participantes (Banco Nacional de ADN) y representante de España. Cantidad concedida: 5.000.000 EUR (financiación global concedida para 52 grupos). Años 2008-2010.

“FRET technology for diagnosis and classification of malignancies”. Contrato nº E! 4586 FRET de la Unión Europea y del CDTI (Centro para el Desarrollo Tecnológico e Industrial), Ministerio de Ciencia e Innovación. Investigador Principal de uno de los grupos participantes. Cantidad concedida: 1.000.000 EUR (cantidad concedida para dos grupos en España). Años 2009-2012.

Proyectos internacionales:

“Estudo da heterogeneidade genética intratumoral de gliomas: impacto no seu comportamento clínico e biológico”. Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa (Portugal). Co-Investigador Principal. Cantidad concedida: 30.000 EUR. Años: 2004-2007.

“Caracterização de alterações genéticas em gliomas humanos por arrays de polimorfismos de nucleótido único (SNP): correlação com as características clínicas e biológicas e citogenéticas da doença”. Fundação para a Ciência e a Tecnologia, Ministerio da Ciencia, Tecnología e Ensino Superior (Portugal). Miembro del equipo investigador. Cantidad concedida: 150.440 EUR. Años 2009-2011.

Proyectos nacionales:

“Red Española de Mastocitosis (REMA): estudio de vías moleculares de proliferación y respuesta de mastocitos y su modulación por fármacos para lograr un alto estandar diagnóstico y terapéutico de las mastocitosis”. Ayuda G03/007 para el desarrollo de redes temáticas de investigación cooperativa del Fondo de Investigaciones Sanitarias, Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Sanidad y Consumo. Investigador principal de uno de los nodos integrantes de la red. Cantidad concedida: 207.355 EUR. Años de 2003-2006.

“Mieloma múltiple y otras gammopatías: de la génesis a la terapéutica”. Ayuda G03/136 para el desarrollo de redes temáticas de investigación cooperativa del Fondo de

Investigaciones Sanitarias, Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Sanidad y Consumo. Investigador principal de uno de los grupos integrantes del nodo del Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca. Cantidad concedida: 165.293 EUR Años de 2003-2006.

“Genómica del cáncer”. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Ayuda G03/10 para el desarrollo de redes temáticas de investigación cooperativa del Fondo de Investigaciones Sanitarias, Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Sanidad y Consumo. Investigador principal de uno de los grupos integrantes de la red. Cantidad concedida: 600.666,62 Euros/año. Años: 2003-2006.

“Caracterización fenotípica y funcional de la célula neoplásica de los síndromes linfoproliferativos crónicos T y NK leucemizados y sus implicaciones en el comportamiento biológico de la enfermedad”. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. REF PI021244. Miembro del equipo investigador. Cantidad concedida: 90.390 EUR. Años 2003-2006.

“Banco Nacional de ADN”. Fundación Genoma España. Investigador Principal. Cantidad concedida: 700.000 EUR. Años: 2004-2005.

“Clasificación de patrones: una nueva estrategia para análisis de datos obtenidos por citometría de flujo”. Programa de Acciones Integradas entre Brasil y España. REF: PHB2004-0080-PC; Dirección General de Universidades, Ministerio de Educación y Ciencia. Investigador Principal. Cantidad concedida: 10.500 Euros. Años 2005-2006.

“Estudio de vías moleculares de proliferación y respuesta de mastocitos y su modulación por fármacos para lograr un alto estandar diagnóstico y terapéutico de las mastocitosis”. Proyecto de investigación del Programa de Promoción de la Investigación Biomédica y en Ciencias de la Salud del Fondo de Investigaciones Sanitarias, Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Sanidad y Consumo. Investigador principal. Cantidad concedida: 37.009 EUR. Año de 2006.

“Mieloma múltiple y otras gammapatías: de la génesis a la terapéutica”. Proyecto de investigación del Programa de Promoción de la Investigación Biomédica y en Ciencias de la Salud del Fondo de Investigaciones Sanitarias, Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Sanidad y Consumo. Investigador principal de uno de los grupos del nodo del Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca. Cantidad concedida: 37.009 EUR. Año de 2006.

“Linfocitosis clonal B de significado incierto: determinación de su frecuencia, análisis de las características fenotípicas y genéticas del clon B e identificación de posibles factores involucrados en su ontogenia”. Proyecto PI060824 del Fondo de Investigaciones Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Sanidad y Consumo. Investigador principal. Cantidad concedida: 113.740 Euros. Años 2007-2009.

“Red Temática de investigación en cáncer”. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Ayuda RD06/0020/0035 para el desarrollo de redes temáticas de investigación cooperativa (RETICS) del Fondo de Investigaciones Sanitarias, Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Sanidad y Consumo. Investigador principal de uno de los grupos integrantes de la red. Cantidad concedida: 105.000 Euros/primer año; 127.955,43 Euros el último año. Años: 2007-2010.

“Clasificación de patrones: una nueva estrategia para análisis de datos obtenidos por citometría de flujo”. Programa de Acciones Integradas entre Brasil y España. REF: PHB2004-0080-PC; Dirección General de Universidades, Ministerio de Educación y Ciencia. Investigador Principal. Cantidad concedida: 10.500 Euros. Años 2007-2008

(Renovación del proyecto PHB2004-0080-PC).

“Desarrollo de un kit diagnóstico para las enfermedades inflamatorias mediadas por mecanismos inmunes (IMID-kit)”. Proyectos Científico-Tecnológicos Singulares y de Carácter Estratégico, Ministerio de Ciencia e Innovación. Investigador principal de uno de los grupos participantes. Cantidad concedida: 4.002.822 EUR (cantidad concedida para los 10 grupos participantes). Años: 2007-2010.

“Estandarización de los procedimientos de trabajo en el Banco Nacional de ADN”. Proyecto CAC-2007-41. Dirección General de Política Tecnológica, Ministerio de Educación y Ciencia. Investigador principal. Cantidad concedida: 171.480 EUR. Años 2007 y 2008.

“Desarrollo y evaluación de nuevas estrategias metodológicas y de análisis automático aplicadas al diagnóstico, clasificación y monitorización de las hemopatías malignas mediante citometría de flujo”. Proyecto PI08/90881. Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Instituto de Salud Carlos III, Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación, Ministerio de Ciencia e Innovación. Investigador principal. Cantidad concedida: 113.135 EUR. Años 2009-2010.

“Caracterización detallada de las alteraciones genéticas y de las vías de señalización implicadas en el desarrollo clonal y transformación neoplásica de células B de sujetos con linfocitosis B clonal (MBL) vs pacientes con leucemia linfática crónica (LLC)”. Proyecto Intrasalud PS09/02430 para grupos estables de investigación, Instituto de Salud Carlos III, Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación, Ministerio de Ciencia e Innovación. Investigador principal. Cantidad concedida: 239.395EUR. Años 2010-2012.

“Utilidad del imatinib y otros inhibidores de tirosina cinasas en el tratamiento de las mastocitosis sistémicas con mutación del KIT D816V negativa y fenotipo maduro”. Ayudas para el fomento de la traslación de la aplicación terapéutica de medicamentos huérfanos y terapias avanzadas. Ministerio de Sanidad y Política Social. Investigador Principal de uno de los tres grupos participantes. Cantidad concedida: 257.000 Euros. Años: 2010-2012.

Proyectos regionales:

“Análisis de secuencias en el receptor TCR de pacientes con linfoproliferaciones clonales LGL-T CD4+/CD8+: posible relación con infecciones crónicas persistentes”. Proyecto nº 287/05 de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. Miembro del equipo investigador. Cantidad concedida: 17.000 Euros. Año: 2005/2006.

“Evolución clonal en el carcinoma ductal pancreático: caracterización genética/genómica de la enfermedad y su relación con el grado histológico y con la expresión de marcadores inmunohistoquímicos con valor pronóstico y terapéutico”. Proyecto 86/A/06 de la Gerencia Regional de Salud de la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León. Miembro del equipo investigador. Cantidad concedida: 118.800 Euros. Años 2006-2008.

“Evolución clonal en el carcinoma colorectal”. Proyecto G-3733812 de la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León. Miembro del equipo investigador. Cantidad concedida 6.200 Euros. Año: 2006.

“Caracterización celular y molecular de las linfocitosis clonales B de significado incierto.

Identificación de posibles factores involucrados en su ontopatogenia”. Proyecto GRS 206/A/08 de la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León. Miembro del equipo investigador. Cantidad concedida: 54.000 EUR (para 2008). Años 2008-2010.

“Caracterización celular y molecular de pequeños clones B de individuos sanos y su contrapartida tumoral maligna: implicaciones en la ontogenia y el diagnóstico precoz de los síndromes linfoproliferativos crónicos B”. Convocatoria de Proyectos para Grupos de Excelencia (GR37) de la Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León. Investigador Principal. Cantidad concedida: 170.932 EUR. Años 2009-2011.

“Análisis de cambios cromosómicos y marcadores inmunohistoquímicos con valor pronóstico en el adenocarcinoma ductal de páncreas”. ”. Proyecto GRS 432/A/09 de la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León. Miembro del equipo investigador. Cantidad concedida: 29.000 EUR (para 2009). Años 2009-2011.

PATENTES

Patentes vigentes durante el periodo 2005-2010: 24 patentes: 4 patentes españolas, 8 en Estados Unidos de América, 7 europeas, 3 internacionales y 2 en Japón.

Patente Española nº ES2051651: “Procedimiento para la cuantificación simultánea en una sola medición de los principales tipos de linfocitos humanos y sus subpoblaciones”. Junio de 1993. Inventores: Jose Alberto Orfao de Matos Correia e Vale. Comercializada por: IMICO SL (de 1997 a 1998), Cytognos SL (desde 1998 a 2003) y Becton/Dickinson Europe (desde 2003 a 2013).

Patente en Estados Unidos de America nº 5538855 (ampliación de la patente Española nº ES2051651). “Procedure for the simultaneous quantification, in a single measurement, of the major types of human lymphocytes and their subsets”. Julio de 1996. Inventores: Jose Alberto Orfao de Matos Correia e Vale. Comercializada por: IMICO SL (de 1997 a 1998), Cytognos SL (desde 1998 a 2003) y Becton/Dickinson Europe (desde 2003 a 2013).

Patente Europea nº EP0603107B1 (ampliación de la patente Española nº ES2051651). “Procedure for the simultaneous quantification, in a single measurement, of the major types of human lymphocytes and their subsets”. (Países de registro: Alemania, Austria, Bélgica, Dinamarca, Francia, Reino Unido, Grecia, Holanda, Irlanda, Italia, Luxemburgo, Mónaco, Suecia, Suiza/Liechtenstein, Portugal). Abril de 2000. Inventores: Jose Alberto Orfao de Matos Correia e Vale. Comercializada por: IMICO SL (de 1997 a 1998), Cytognos SL (desde 1998 a 2003) y Becton Dickinson Europe (desde 2003 a 2013).

Patente Española nº 2112211 “Procedimiento para el estudio del ciclo celular de subpoblaciones de células presentes en muestras celulares heteróneas” Diciembre de 1998. Inventores: Jose Alberto Orfao de Matos Correia e Vale. Comercializada por: Cytognos SL (desde 1997).

Patente Europea nº EP0798386B1 (ampliación de la patente Española nº 2112211). “Procedure for the analysis of the cell cycle of subpopulations present in heterogeneous cell samples”. (Países de registro: Alemania, Francia, Italia, Reino Unido,). Inventores: Jose Alberto Orfao de Matos Correia e Vale. Comercializada por: Cytognos SL (desde 1997).

Patente Española nº 2178517. “Procedimiento para el estudio de la activación funcional de leucocitos, plaquetas y otras células”. Mayo de 1999. Inventores: Jose Alberto Orfao de Matos Correia e Vale y Atanasio Pandiella Alonso. Fecha de concesión: 30 de Julio de 2004. Comercializada por: Cytognos SL (desde 2003).

Patente Europea nº EP 1063526A2 (ampliación de la patente Española nº 2178517).

“Procedure for the analysis of the functional activation of leukocytes, platelets and other cells, induced in vivo or in vitro, based on the stabilization of cytoplasmic membrane proteins and its detection using quantitative cytometric methods in the absence of additional sample manipulation”. Inventores: Jose Alberto Orfao de Matos Correia e Vale y Atanásio Pandiella Alonso. Comercializada por: Cytognos SL (desde 2003).

Patente de Estados Unidos de America nº 6,667,149 B1 (ampliación de la patente Española nº 2178517). “Procedure for the analysis of the functional activation of leukocytes, platelets and other cells, induced in vivo or in vitro, based on the stabilization of cytoplasmic membrane proteins and its detection using quantitative cytometric methods in the absence of additional sample manipulation”. Inventores: Jose Alberto Orfao de Matos Correia e Vale y Atanasio Pandiella Alonso. Comercializada por: Cytognos SL (desde 2003).

Patente Española nº ES2178594. “Procedimiento para controlar el recuento del número absoluto de células u otras partículas, presentes en una muestra”. Febrero de 2001. Inventor: Jose Alberto Orfao de Matos Correia e Vale. Comercializada por: Cytognos SL (desde 2001).

Patente Europea (Reino Unido, Francia, Italia, Alemania) nº EP1236992B1 (ampliación de la patente Española nº ES2178594). “Procedure for controlling the enumeration of the absolute count of cells or other particles present in a sample”. Febrero de 2002. Inventor: Alberto Orfao de Matos. Comercializada por: Cytognos SL (desde 2001).

Patente de Estados Unidos de América nº 6913901B2 (ampliación de la patente Española nº ES2178594). “Procedure for controlling the enumeration of the absolute count of cells or other particles present in a sample”. Febrero de 2002. Inventor: Alberto Orfao de Matos. Fecha de concesión: Mayo de 2005. Comercializada por: Cytognos SL (desde 2001).

Patente de Estados Unidos de America nº US 7,358,059B2. “Simultaneous quantification of PIG-A associated proteins in red cells, platelets and leukocyte subsets using a single measurement”. Fecha de concesión: abril de 2008 (registro provisional en enero de 2002). Inventor: Alberto Orfao de Matos. Comercializada por: Cytognos SL (desde 2002).

Patente Europea provisional nº PCT/ES02/00026 (Provisional, pendiente de concesión) “Use of the slug gene or transcription or expression products thereof, in the detection and/or treatment of cancerous cells”. Junio de 2002. Inventores: Isidro Sánchez Garcia, Alberto Orfao de Matos, Jesús Pérez Losada.

Patente en Estados Unidos de América nº US2006/0141454A1 (Provisional, pendiente de concesión) “Use of the slug gene or transcription or expression products thereof, in the detection and/or treatment of cancerous cells”. Junio de 2006. Inventores: Isidro Sánchez Garcia, Alberto Orfao de Matos, Jesús Pérez Losada.

Patente Europea nº EP1363126A1 “Multidimensional leukocyte differential analysis”. Mayo de 2002. Inventor: Alberto Orfao de Matos. Fecha de concesión: 28 de diciembre de 2005. Licencia cedida a Becton/Dickinson Europe (desde 2002 a 2009).

Patente en Estados Unidos de América nº US 7,332,295B2 (Ampliación de la Patente Europea nº EP1363126A1). “Multidimensional leukocyte differential analysis”. Mayo de 2002. Inventor: Alberto Orfao de Matos. Fecha de concesión: febrero de 2008. Licencia cedida a Becton/Dickinson Europe (desde 2002 a 2009).

Patente de Estados Unidos de América nº US 7,507,548B2. “Multidimensional detection of aberrant phenotypes to be used to monitor minimal disease levels using flow cytometry measurements”. Marzo de 2003. Inventores: Alberto Orfao de Matos, Carlos Eduardo Pedreira y Elaine Sobral da Costa. Fecha de concesión: marzo de 2009. Licencia cedida a

Cytognos SL (desde 2005).

Patente Internacional PCT/ES2005/000108 EP 1724581 (ampliación de la patente de Estados Unidos de América nº60/451738). (Provisional, pendiente de concesión). “Method for the multidimensional detection of aberrant phenotypes in neoplastic cells to be used to monitor minimal disease levels using flow cytometry”. Marzo de 2003. Inventores: Alberto Orfao de Matos, Carlos Eduardo Pedreira y Elaine Sobral da Costa. Licencia cedida a Cytognos SL (desde 2005).

Patente en Japón nº 2007-501297 (ampliación de la patente internacional PCT/ES05/000108). (Provisional, pendiente de concesión). “Multidimensional detection of aberrant phenotypes to be used to monitor minimal disease levels using flow cytometry measurements”. Marzo de 2003. Inventores: Alberto Orfao de Matos, Carlos Eduardo Pedreira y Elaine Sobral da Costa. Licencia cedida a Cytognos SL (desde 2005).

Patente de Estados Unidos de América nº US 7,321,843B2 “Method for generating flow cytometry data files containing an infinite number of dimensions based on data estimation” Fecha de concesión: enero de 2008. Inventores: Alberto Orfao de Matos, Carlos Eduardo Pedreira y Elaine Sobral da Costa. Licencia cedida a Cytognos SL (desde 2005).

Patente Europea nº EP1770387 “Generation of flow cytometry datafiles with a potentially infinite number of dimensions derived from the fusion of a group of separate flow cytometry datafiles and their multidimensional reconstruction with both actually measured and estimated flow cytometry data. Fecha de concesión: marzo de 2007. Inventores: Alberto Orfao de Matos, Carlos Eduardo Pedreira y Elaine Sobral da Costa. Licencia cedida a Cytognos SL (desde 2005).

Patente en Japón nº 2006-260176 (Ampliación de patente en EEUU nº 11/2140,167; Provisional, pendiente de concesión) “Generation of flow cytometry datafiles with a potentially infinite number of dimensions derived from the fusion of a group of separate flow cytometry datafiles and their multidimensional reconstruction with both actually measured and estimated flow cytometry data. Septiembre de 2005. Inventores: Alberto Orfao de Matos, Carlos Eduardo Pedreira y Elaine Sobral da Costa. Licencia cedida a Cytognos SL (desde 2005).

Patente (PCT) internacional nº P77170EP00 (Provisional, pendiente de concesión) “Improved FRET (Fluorescent resonant energy transfer) probes and use thereof”. Abril de 2006. Inventores: Jacques JM van Dongen, Alberto Orfao de Matos y Vincent van der Velde. Licencia cedida a Dynamics Bv.

Patente (PCT) internacional nº P88556EP00 (Provisional, pendiente de concesión) “Methods, reagents and kits for flow cytometric immunophenotyping”. Junio de 2009. Inventores: JJM van Dongen, JA Orfao de Matos Correia e Vale, JA Montero Flores, JM Almeida Parra, VHJ van der Velden, S Bottcher, AC Rawstron, RM de Tute, LBS Lhermitte, V Asnafi, E Mejstrikova, T Szczepanski, PJ Monteiro da Silva Lucio, M Martin Ayuso, CE Pedreira. Licencia cedida a Becton/Dickinson Biosciences.

d)/2 Capacidad previa y programa presentado de captación de investigadores y tecnólogos. Políticas estratégicas de incorporación de investigadores de excelencia y grado de éxito alcanzado hasta el momento, recursos y medios destinados a este objetivo en el programa, existencia de programas de doctorado y master con mención de calidad, internacionales y/o con empresas, redes y alianzas internacionales, disponibilidad de fondos para ofertar plazas en los programas. Generación de empleo intensivo en conocimiento.

La actual labor de asesoramiento del Banco Nacional de ADN como referente internacional en la gestión de biobancos y en las metodologías de procesamiento de muestras y datos ha permitido la formación de más de 120 personas en el periodo de 6 años, de los que aproximadamente 15% son de países de la Unión Europea y de EEUU. La formación de estos investigadores y tecnólogos ha sido posible gracias, en su mayor parte, a recursos destinados a formación propios del Banco Nacional de ADN. Esta capacidad se verá ampliamente potenciada con la creación del **“Máster europeo en biobancos”**, que se incluirá en la Escuela de posgrado internacional de Biociencias (EPIBIO) que se contempla en el plan estratégico de la propuesta de CEI, Campus Studii Salamantini de la USAL. Asimismo los investigadores del Instituto Universitario de Biología Molecular y Celular del Cáncer (IBMCC–CIC), en los que se incluye el equipo director de Banco Nacional de ADN, han venido colaborando en la impartición el programa de doctorado con “Mención de Calidad” titulado “Biología y Clínica del Cáncer” que por su aceptación, demanda y éxito ha dado lugar al Máster “Biología y Clínica del Cáncer”, que se encuentra en las últimas fases para su acreditación por parte de la ANECA, y que se incluirá también entre los ofertados en la EPIBIO.

Por su singularidad, la infraestructura del Centro de Caracterización de Recursos Biológicos (CCRB) atraerá a profesionales altamente cualificados que junto a los existentes reunirán las capacidades y crearán el ambiente propicio para ser un referente internacional en la formación especializada (postgrado/EPIBIO) de calidad en actividades de investigación, técnicas, tecnológicas y de innovación y gestión, relacionadas con biobancos que se encuadra, asimismo, en la acción “Programa Líder USAL” de Formación Profesional de técnicos de la propuesta Campus Studii Salamantini. En este sentido en los últimos dos años, se han incorporado dos investigadores principales emergentes al Banco Nacional de ADN y su entorno mediante la estabilización de un investigador del Instituto de Salud Carlos III -reincorporado desde Marsella (Francia) hacia 6 años-, como coordinador técnico del Banco Nacional de ADN y de un Profesor Contratado Doctor reincorporado al grupo de dirección desde el Instituto de Proteómica de Harvard (Boston, EEUU). En el proyecto del CCRB se prevé la incorporación de al menos cinco investigadores principales en áreas deficitarias en nuestro entorno (p.ej.: investigación tecnológica en biobancos o epidemiología genética) con el objetivo de fortalecer la I+D+i en las áreas de actividad del CCRB y de otros centros pioneros de la Universidad como el Centro de Investigación del Cáncer/Instituto Mixto USAL/CSIC de Biología Molecular y Celular del Cáncer, ejemplo también de la incorporación al sistema nacional de ciencia de investigadores senior con trayectoria sobresaliente procedentes de EEUU. Para ello se destinarán recursos y medios propios del Subprograma de Atracción de talento K2S “Knowledge to Salamanca” contemplado en el plan estratégico de la propuesta de CEI, Campus Studii Salamantini y fondos procedentes de subvenciones a redes y alianzas internacionales con instituciones y empresas, que incluye la dotación de presupuesto privado para cátedras extraordinarias de la USAL adscritas al CCRB.

Además el equipo director del Banco Nacional de ADN viene proporcionando un entorno de colaboración internacional, mediante actuaciones conjuntas de intercambio de investigadores con grupos de investigación a nivel mundial, destacando grupos procedentes de casi todos los países europeos, EEUU, Singapur e Iberoamérica. Esta dimensión internacional ha sido favorecida por la participación continua del equipo director del BNADN desde 1994 en los programas subvencionados por la Unión Europea “BIOMED 1 y 2”, FPVI, FPVII, Eurostars y Eureka en los que han participado investigadores de

instituciones como el Departamento de Hematología del Instituto Portugués de Oncología de Lisboa (Portugal), la Clínica Pediátrica del Hospital San Gerardo de la Universidad de Milan (Italia), el Departamento de Inmunología de la Universidad Erasmus de Rotterdam (Holanda), el grupo “Dutch Childhood Leukemia Study Group” de La Haya (Holanda) y el Departamento Patología del Hospital Karolinska de Estocolmo (Suecia), las Universidades de Gratz y Viena (Austria), El Hospital Necker de Paris (Francia), las Universidades de Regensburg y Kiel (Alemania), la Universidad de Leeds (Reino Unido), además de múltiples empresas europeas de biotecnología como Dynamics (Holanda), Cytognos SL y Vitro SA (España), DAKO (Dinamarca) y de EEUU como Becton/Dickinson o Abbott.

La esperable gran relevancia local, regional, nacional e internacional del CCRB tendrá impacto en la captación de investigadores y tecnólogos (K2S “Knowledge to Salamanca) ya que supondrá la creación de 100 nuevos puestos de trabajo directos, de jóvenes cualificados; así como la atracción de industria biotecnológica (biocluster rojo) sin olvidar el posible impacto que sobre la industria local puede tener un centro de investigación de relevancia internacional en lo que hace referencia a visitas, cursos, simposia yá congresos.

e)/2 Liderazgo internacional. Número y calidad de participación en proyectos, especialmente si se actúa de coordinador, en ámbitos europeos e internacionales obtenidos recientemente, resultados de alianzas con otras instituciones internacionales, presencia en comité de programas y consejos editoriales de los congresos y revistas principales del sector, presencia en órganos y comités de evaluación internacionales. Involucración y liderazgo en Joint Technology Initiatives (JTIs) y plataformas tecnológicas nacionales y europeas, si es de aplicación, involucración en ICTS nacionales o internacionales. Fondos adicionales para conseguir los objetivos del programa. Todo ello se tendrá en cuenta en forma de calidad, productividad y excelencia en forma de ratio respecto al número de profesores permanentes de la entidad. Estrategias internacionales para mejorar estos aspectos

El Banco Nacional de ADN, como organismo aglutinador del Centro de Caracterización de Recursos Biológicos, está reconocido a nivel internacional donde participa activamente en diferentes proyectos y foros. Así, el Banco Nacional de ADN es uno de los 28 biobancos que participan como socios de pleno derecho (“charter member”) del consorcio internacional P3G (Public Population Project in Genomics; www.p3g.org), donde se integran la mayoría de los biobancos poblacionales de investigación más importantes a nivel mundial (GenomEUtwin –Finland-, UK Biobank –UK-, CARTaGENE –Canada-, KORA-gen –Germany-, Estonian Genome Project –Estonia-, National Cancer Institute -USA-, LifeLines Cohort -Netherlands-, ...). El objetivo principal de este consorcio es armonizar los biobancos existentes en la comunidad científica internacional para promover el desarrollo de proyectos de colaboración conjuntos y proporcionar una red de información de biobancos de poblaciones para los consorcios de investigación desarrollados a nivel internacional. La participación en este consorcio internacional le ha permitido integrarse y participar en diferentes proyectos europeos e internacionales de los que merece destacar: 1) el programa BBMRI (Biomedical and Biomolecular Research Infrastructures) de la Unión Europea, integrada dentro de las líneas de alta prioridad por el Ministerio de Ciencia e Innovación, 2) el proyecto “1000 Genomes” reconocido como la fase actual del proyecto

Genoma Humano y 3) el soporte al ICGC (International Cancer Genome Consortium) en la línea sobre leucemia linfática crónica coordinada desde España.

Desde el año 2008 participa, junto a otras 51 instituciones de 15 países europeos en el proyecto “INFRA-2007-2.2.1.16, Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure –BBMRI-), del Séptimo Programa Marco de la EU, coordinado por el Prof. Kurt Zatloukal (Genome Austria Tissue Bank, AT). El BNADN es el único biobanco español que participa como miembro fundador del BBMRI y participa activamente en el grupo de trabajo 3 (WP3, “Disease-oriented biobanks”, coordinado por el Dr. Erich Wichmann, National Research Centre for Environment and Health, Germany), donde está encargado coordinar las actividades relacionadas con la creación de una red europea de biobancos nacionales de enfermedades, y participa en el establecimiento de las directrices para lograr la estandarización de los procedimientos de control de calidad, purificación de ADN, su almacenamiento y distribución. En este mismo proyecto, el grupo de trabajo 4, WP4, está encargado del desarrollo e implementación de nuevas tecnologías aplicadas a los biobancos y otras infraestructuras de apoyo a la investigación.

También forma parte del Consorcio Internacional responsable del desarrollo del Proyecto “1000 Genomes” (www.1000genomes.org) que, como continuación a los proyectos “Human Genome” y “HapMap”, pretenden generar un nuevo mapa del genoma humano que identifique la totalidad de la variabilidad genética inter-individual, enfocándose sobre todo en las variaciones que puedan tener relevancia en investigación biomédica. Para lograrlo van a secuenciar, de forma completa, en dos fases, 2.000 individuos representativos de la mayor parte de las poblaciones mundiales. Los datos de estas secuencias se incluirán en una base de datos pública que estará por tanto a disposición de todos los investigadores. Dentro de las cuatro poblaciones europeas seleccionadas (Finlandia, Reino Unido, Toscana –Italia- e Iberica –España-), el BNADN seleccionará 70 tríos (padre-madre-hijo) de población autóctona española de forma representativa entre las diferentes regiones.

Además, el BNADN colabora en el proyecto Internacional de Secuenciación de Cáncer (International Cancer Genome Consortium –ICGC-; www.icgc.org/) en el que se pretende obtener una descripción completa del genoma, transcriptoma y epigenoma de 50 de los tipos (y subtipos) de tumores más frecuentes y con mayor importancia clínica y social a nivel mundial. En este ambicioso proyecto se pretenden caracterizar de forma completa 500 tumores de cada tipo de cáncer (¡25.000 genomas de cáncer!), de los que el BNADN ha contribuido con una gran parte de las 500 muestras de Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) que corresponden a España, como responsable de esta enfermedad en ICGC.

Por otra parte, el equipo investigador que apoya esta iniciativa tiene amplia experiencia en la participación y coordinación de diferentes proyectos europeos y transfronterizos (con Portugal), como se detalla a continuación:

- 1.- “Standardization of flow cytometric assays for clinical cell analysis”. Programa europeo “European Commission BIOMED 2 Concerted Action”. Contrato nº BMH4-CD97-2611 (“Directorate Generale 12-SSMI”) de la Unión Europea. Investigador principal de uno de los grupos de investigación. Cantidad concedida: 49.000 ECUs. Años 1997-2000.
- 2.- “Central facility for the production of stabilized cellular reference standards and external quality assessment in clinical flow cytometry (Eurostandards)”. “RTD Actions (Research and Technology Development projects)” de la “European Commission Research Directorate”, Unión Europea. Investigador principal de uno de los grupos de investigación.

Cantidad concedida: 196.395 EUR. Años 2000-2003.

3.- “European Leukemia Net”. Network of Excellence. VI Programa Marco (LSHC-CT-2004; contract number: 503216) “Research Directorate-General, Commission of the European Communities”, Unión Europea. Investigador principal de uno de los grupos de investigación. Cantidad concedida: 6.000.000EUR (cantidad concedida para 252 grupos participantes). Años 2004-2006.

4.- “Flow cytometry for fast and sensitive diagnosis and follow-up of haematological malignancies (EUROFLOW)”. Contrato nº 2004-FP6-LIFESCIHEALTH-5 STREP (“Directorate General RESEARCH”) de la Unión Europea. Subcoordinador del proyecto e Investigador Principal de uno de los grupos de investigación. Cantidad concedida: 2.182.340 EUR (financiación global concedida para 10 grupos). Años 2006-2009.

5.- “Myeloma Stem Cell Network: A translational programme identifying and targeting the myeloma stem cell (MSCNET)”. Contrato nº 2005-FP6-LIFESCIHEALTH-5 STREP “Directorate General RESEARCH” de la Unión Europea. Investigador Principal de uno de los grupos de investigación. Cantidad concedida: 2.734.000 EUR (financiación global concedida para 8 grupos). Años 2007-2009.

6.- “Biobanking and biomolecular resources and infrastructures (BBMRI)”. Contrato nº 212111 BBMRI (CP-CSA-INFRA-2007-2.2.01) de la Unión Europea; Plataforma Europea ESFRI. Investigador Principal de uno de los grupos participantes (Banco Nacional de ADN) y representante de España. Cantidad concedida: 5.000.000 EUR (financiación global concedida para 52 grupos). Años 2008-2010.

7.- “FRET technology for diagnosis and classification of malignancies”. Contrato nº E! 4586 FRET de la Unión Europea y del CDTI (Centro para el Desarrollo Tecnológico e Industrial), Ministerio de Ciencia e Innovación. Investigador Principal de uno de los grupos participantes. Cantidad concedida: 1.000.000 EUR (cantidad concedida para dos grupos en España). Años 2009-2012.

8.- “Estudo da heterogeneidade genética intratumoral de gliomas: impacto no seu comportamento clínico e biológico”. Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa (Portugal). Investigador Principal de uno de los grupos participantes. Cantidad concedida: 30.000 EUR. Años: 2004-2007.

9.- “Caracterização de alterações genéticas em gliomas humanos por arrays de polimorfismos de nucleótido único (SNP): correlação com as características clínicas e biológicas e citogenéticas da doença”. Fundação para a Ciência e a Tecnologia, Ministerio da Ciencia, Tecnología e Ensino Superior (Portugal). Miembro del equipo investigador. Cantidad concedida: 150.440 EUR. Años 2009-2011.

Por último resaltar que el Prof. Alberto Orfao, director Científico del grupo de investigadores que apoya esta iniciativa, es Miembro (a título individual) del Public Population Project in Genomics (P3G) desde el año 2007; ha sido presidente de la Sociedad Ibérica de Citometría (Iberian Society of Cytometry) (1995-1999); presidente del Comité de Estandarización en Citometría de Flujo Clínica (The Standardization Committee on Clinical Flow Cytometry of the International Federation of Clinical Chemistry) de la Federación Internacional de Química Clínica (1994-1997). En la actualidad es además Miembro (Fundador) del Grupo Europeo de Caracterización de Leucemias (European Group for the Immunological Characterization of Leukemias), del European Network on Myeloma y del European Mast Cell Network.

2.5/2.- Metodología y plan de trabajo

Se deben detallar y justificar con precisión la metodología y el plan de trabajo que se propone y debe exponerse la planificación temporal de las actividades, incluyendo cronograma. Se indicará para cada hito: fecha prevista de inicio y fin. descripción resumida.

En el caso de que la actuación contemple la construcción de edificios, se presentará una descripción general del edificio y de las características de la obra; uso principal, indicando la superficie destinada a I+D+i distinguiéndola de la de otros usos.

El proyecto del Centro de Caracterización de Recursos Biológicos se compone de un conjunto de diferentes **elementos estructurales y funcionales** que se aglutinan en torno al Banco Nacional de ADN ya existente y que se pretende desarrollar de forma secuencial, en tres etapas:

- 1ª.- Biobancos: Preparación y Análisis de Muestras, Gestión de Archivos y Unidad de Investigación
- 2ª.- Dotación de técnicas de caracterización de recursos biológicos
- 3ª.- Ampliación de los recursos biológicos

La creación del Centro de Caracterización de Recursos Biológicos implica la creación de nuevas instalaciones (construcción de un nuevo edificio) adaptadas para las nuevas unidades que se crearán. La construcción del CCRB es un ambicioso proyecto pensado para desarrollarse en cuatro años. Durante los dos primeros años, periodo para el que se solicita financiación con esta solicitud, se pretende realizar el estudio definitivo del edificio, proyecto de obra, licitación y plan parcial; sin embargo simultáneamente se desarrollarán las unidades que componen la primera etapa del proyecto. Para la puesta en marcha o ampliación de estas unidades se solicita la adquisición de equipamiento científico-técnico nuevo necesario para su desarrollo.

Tabla 1.- Cronograma

ETAPAS	DURACIÓN DE LAS ACTIVIDADES A REALIZAR							
Licitación, adjudicación y redacción del proyecto	■	■	■	■				
Construcción de instalaciones					■	■		
1ª ETAPA.- Biobancos								
BIOBANCOS								
Muestras humanas	■	■	■					
Modelos animales de enfermedad		■	■	■				
Muestras vegetales interés farmacológico		■	■	■				
Muestras microorganismos patógenos		■	■	■				
UNIDAD de PREPARACIÓN y ANÁLISIS de muestras								
Purificación celular	■	■	■					

Análisis fenotípicos y bioquímica convencional									
UNIDAD de INVESTIGACIÓN									
2ª ETAPA.- Técnicas de caracterización de recursos biológicos									
Inmortalización celular									
Análisis genéticos									
Unidad de postgrado									
Unidad de interpretación y difusión									
UNIDAD de GESTIÓN DE ARCHIVOS									
3ª ETAPA.- Ampliación recursos biológicos									
BIOBANCOS									
Muestras animales									
Muestras vegetales									
Muestras microorganismos									
Semestre / Año	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	
	AÑO 1		AÑO 2		AÑO 3		AÑO 4		

En la presente memoria se solicita, específicamente, el **desarrollo de la primera etapa del proyecto** y el desarrollo del **proyecto de obra** de construcción del edificio.

A continuación se describen en detalle cada una de las fases del proyecto con sus hitos correspondientes:

Licitación, adjudicación y redacción del proyecto de obra:

Esta fase, que se iniciará desde el mes 1 implica en primer lugar el trabajo de todas las personas responsables de las diferentes áreas y unidades, para conocer los requerimientos de las mismas, lo que puede implicar el estudio de proyectos piloto. La primera versión del proyecto (para su estudio y revisión por todas las partes implicadas) debería estar en el mes 18 para tener el proyecto definitivo en el mes 24.

Primera Etapa: Biobancos, Preparación y Análisis de Muestras, Gestión de Archivos y Unidad de Investigación

A1: BIOBANCOS:

1) Un biobanco que contenga colecciones de **muestras biológicas humanas e información derivada del análisis de las mismas o que caracteriza al sujeto al que pertenecen**. Este biobanco se estructuraría en torno al **Banco Nacional de ADN**, e incluiría muestras biológicas tanto de población sana (controles) como muestras de pacientes con diferentes

enfermedades. La compra, instalación de los nuevos equipamientos tendrían que estar plenamente operativos en el mes 18.

2) Un biobanco que contenga **colecciones de muestras biológicas de modelos animales de enfermedad e información** fenotípica y genotípica asociada. El inicio de este biobanco se prevé para el mes 6 del proyecto, teniendo que finalizar la instalación de los equipamientos y comprobar su plena operatividad en el mes 24.

3) Un biobanco que contenga colecciones de **muestras biológicas de especies vegetales de interés farmacológico e información** fenotípica y genotípica asociada, junto a datos sobre su hábitat y características funcionales. El inicio de este biobanco se prevé para el mes 6 del proyecto, teniendo que finalizar la instalación de los equipamientos y comprobar su plena operatividad en el mes 24.

4) Un biobanco que contenga **muestras biológicas/información genética de microorganismos** implicados o relacionados con enfermedades humanas. El inicio de este biobanco se prevé para el mes 6 del proyecto, teniendo que finalizar la instalación de los equipamientos y comprobar su plena operatividad en el mes 24.

B1: UNIDAD DE PREPARACIÓN y ANÁLISIS DE MUESTRAS:

Esta unidad en una primera fase incluiría las siguientes subunidades destinadas a generar información a través del análisis de las muestras:

Subunidad de **fraccionamiento y purificación celular**, que incluye citómetros de flujo separadores de alto rendimiento y equipos de separación inmunomagnética de alto rendimiento. Su puesta a punto tiene que ir paralela al biobanco de muestras biológicas humanas debido a la importancia de almacenar poblaciones celulares puras en la mayoría de muestras biológicas (p.ej. células madre tumorales,...). Meses 1 a 18.

Subunidad de **análisis fenotípicos** y de **bioquímica convencional**, destinada a la caracterización de las muestras biológicas que se vayan incorporando a los biobancos. Prevista su instalación y puesta a punto entre el mes 6 y el mes 18.

C1: UNIDAD DE INVESTIGACIÓN

Se pretende que el futuro centro disponga no sólo de instalaciones dedicadas a prestar un servicio actuando como centro de recursos, sino que sea además **pionero a nivel internacional mediante una apuesta por la investigación tecnológica** en actividades relacionadas con los biobancos en las siguientes áreas, siempre basada en la búsqueda de recursos en convocatorias competitivas: 1) Área pre-analítica (p.ej.: anticoagulantes o estabilizantes, separación celular); 2) De manipulación de muestras (p.ej. inmortalización de tejidos no linfoides); 3) Técnicas analíticas; 4) Bioinformática; 5) Epidemiología genética, y 6) Unidad de investigación en aspectos éticos, legales y socioeconómicas (ELSI) relacionados con la actividad del centro. La puesta en marcha de esta unidad está prevista para el segundo año del proyecto (meses 12 a 24).

Segunda Etapa: Dotación de técnicas de caracterización de recursos biológicos

La segunda fase del proyecto estaría destinada a la ampliación de las subunidades destinadas a la caracterización masiva de los recursos biológicos almacenados, centrándose en dos subunidades destinadas a generar información a través del análisis de las muestras. Por otra parte en esta segunda fase se completaría y consolidaría el desarrollo de la Unidad de Investigación y se crearía la Unidad Docente/Centro de Interpretación y difusión. Las diferentes unidades previstas en la segunda y tercera etapa de desarrollo del proyecto se prevé inicien una vez concluya la construcción del nuevo edificio (meses 25 a 36). Las nuevas actividades específicas previstas para esta segunda fase, incluirían:

A2: UNIDAD DE PREPARACIÓN y ANÁLISIS DE MUESTRAS:

c) Subunidad de **análisis genéticos**: dotada de sistemas de **ultrasecuenciación** e identificación de marcadores genéticos. A su vez englobaría unidades de **epigenética** y de **genómica funcional/proteómica**. El desarrollo de esta unidad se ha retrasado hasta la cuarta anualidad debido a que los actuales sistemas de ultrasecuenciación (genoma completo), con los grandes avances de la tecnología, podrían quedarse obsoletos durante el periodo de construcción del nuevo centro.

d) Subunidad de **inmortalización celular** destinada a generar líneas celulares y dotada de sistemas móviles y automatizados. Debido a la complejidad de la instalación de los equipos automatizados y a la necesidad de instalarlos en un laboratorio de seguridad biológica P3, la puesta en funcionamiento de esta sub-unidad se retrasará hasta que se esté finalizando la construcción del nuevo edificio (segundo semestre del 3er año), por lo que entraría en funcionamiento en la segunda fase. (meses 30 a 36).

B2: UNIDAD DOCENTE / CENTRO DE INTERPRETACIÓN y DIFUSIÓN

Dentro de esta unidad se incluyen:

Subunidad docente de postgrado (Master en gestión de biobancos)

Subunidad de interpretación e interacción con el público (e.g. escolares pre-universitarios)

C2: UNIDAD DE GESTION DE ARCHIVOS:

Esta unidad tendrá como función la gestión de las muestras e información asociada, incluida su recuperación desde el archivo para distribuir a los investigadores. Se pretende sus procesos estén automatizados/robotizados. Debido a que su instalación y adecuación depende de la construcción del edificio, se retrasará su puesta a punto hasta que se esté finalizando la construcción del nuevo edificio (segundo semestre del 3er año), por lo que de facto entraría en la segunda fase del proyecto. (meses 30 a 36).

Tercera etapa: Ampliación de los recursos biológicos

El objetivo de esta tercera etapa se centra en la ampliación de los recursos biológicos disponibles en los biobancos de especies animales, vegetales y de microorganismos:

A1: BIOBANCOS:

2) Un biobanco que contenga colecciones de **muestras biológicas de especies animales e información** fenotípica y genotípica asociada, junto a datos relacionados con su hábitat y características funcionales, y que incluiría especies autóctonas y de otras regiones del planeta; especies amenazadas o en vías de extinción, y; especies con interés ganadero e industrial, además de los modelos animales de enfermedades humanas.

3) Un biobanco que contenga colecciones de **muestras biológicas de especies vegetales e información** fenotípica y genotípica asociada, junto a datos sobre su hábitat y características funcionales, y que incluiría especies autóctonas y de otras regiones del planeta; especies amenazadas o en vías de extinción, y; especies con interés agronómico e industrial, además de especies con interés farmacológico.

4) Un biobanco que contenga **muestras biológicas/información genética de microorganismos** de especial interés como: microorganismos de interés en sanidad animal y vegetal; microorganismos de interés en investigación biomédica y sanitaria y microorganismos de interés industrial, además de los microorganismos implicados o relacionados con enfermedades humanas.

Descripción general del edificio:

A continuación se recoge, Tabla 2, las necesidades de superficie y personal básico requeridas para cada una de las unidades del Centro de Caracterización de Recursos Biológicos.

La distribución prevista de los espacios útiles necesarios incluye: espacios de **dirección y administración (98m², 1,8% del total)**; espacios de **I+D+i (2.819m², 53%)**; área de **docencia (posgrado) y difusión (745m², 14%)**; y **servicios comunes y de apoyo** (gestión de archivos, servicios centrales, salas de reuniones y juntas,...) (**1.626m², 31%**).

Tabla 2.- Distribución de espacios y superficies

	<u>SUPERFICIES</u> (m ²)	<u>PLANTA</u>	<u>PERSONAL</u> <u>básico</u>
<u>DIRECCIÓN y ADMINISTRACIÓN:</u>	98	BAJO	4
<u>BIOBANCOS:</u>			
BANCO NACIONAL DE ADN:	483	BAJO	8
BIOBANCO ANIMAL:	377	BAJO	6
BIOBANCO VEGETAL:	377	PRIMERA	6
BIOBANCO MICROBIOLOGÍA:	377	SEGUNDA	6
<u>PREPARACIÓN y ANÁLISIS DE MUESTRAS:</u>			
SEPARACIÓN CELULAR:	80	PRIMERA	2
ANÁLISIS FENOTÍPICOS y BIOQUÍMICA CONVENCIONAL:	80	PRIMERA	2
LABORATORIO SEGURIDAD BIOLÓGICA (P3):	225	SÓTANO	2
ANÁLISIS GENÉTICOS:	240	PRIMERA	4

<u>UNIDAD INVESTIGACIÓN:</u>			
8 laboratorios	580	SEGUNDA	44
<u>GESTIÓN DE ARCHIVOS:</u>			
Zonas de almacenamiento muestras biológicas	680	SÓTANO	2
<u>UNIDAD DOCENTE / CENTRO DE DIFUSIÓN:</u>			
Unidad de difusión	450	BAJO	3
Unidad de posgrado	295	PRIMERA	
<u>SERVICIOS COMUNES y DE APOYO:</u>			
Servicios centrales del edificio	335	SÓTANO	
Salón de actos, capacidad para 150 personas	221	BAJO	2
Biblioteca	85	PRIMERA	
Servicio de microscopía	45	PRIMERA	1
Área de lavado y esterilización	60	PRIMERA	2
Área de Mantenimiento	60	SEGUNDA	2
Sala de juntas	35	SEGUNDA	
Área de descanso	105	SEGUNDA	
SUPERFICIE UTIL (m2)	5,288		96
SUPERFICIE CONSTRUIDA (m2)	7,639		

2.6)/2 Indicadores de seguimiento propuestos:

Biobancos

1.- Número de muestras biológicas distribuidas para proyectos de investigación (por año):

Situación en 2009: 7.000 muestras/año Objetivo final: 15.000

2.- Número de proyectos de investigación nacionales apoyados directamente por los recursos del CCRB (por año)

Situación en 2009: 15 proyectos nacionales/año Objetivo final: 30

3.- Número de proyectos de investigación internacionales apoyados directamente por los recursos del CCRB (por año)

Situación en 2009: 2 proyectos internacionales/año Objetivo final: 4

4.- Número de personas formadas en biobancos (por año)

Situación en 2009: 24 personas/año Objetivo final: 40

5.- Artículos originales generados como resultado de la actuación (por año)

Situación en 2009: 5 artículos/año Objetivo final: 20

- 3.- Desarrollar proyectos de investigación tecnológica de excelencia que generen nuevas tecnologías (patentables) y que promuevan la creación de empresas spin-off.
- 4.- Formar a profesionales altamente cualificados en la gestión de biobancos y en actividades de investigación y caracterización de muestras biológicas.
- 5.- Mejorar el nivel y la competitividad de los biobancos nacionales para su posible incorporación en estructuras y consorcios supranacionales.

- Plan de difusión de la actuación

Los objetivos del plan de divulgación pretenden:

- ▶ **AUMENTAR EL NÚMERO DE GRUPOS DE INVESTIGACIÓN QUE UTILICEN LOS SERVICIOS PRESTADOS POR EL CCRB**
- ▶ **RECLUTAR A PROFESIONALES ALTAMENTE CUALIFICADOS QUE CONTRIBUYAN A AUMENTAR EL VALOR DE LA ACTUACIÓN**
- ▶ **AUMENTAR EL NÚMERO DE MUESTRAS ALMACENADAS Y UTILIZADAS POR GRUPOS DE INVESTIGACIÓN**
- ▶ **AUMENTAR LA CALIDAD Y CANTIDAD DE DATOS ASOCIADOS A LAS MUESTRAS BIOLÓGICAS ALMACENADAS**
- ▶ **AUMENTAR LA CALIDAD DE LOS BIOBANCOS EN TODO EL TERRITORIO NACIONAL**

Para poder alcanzar dichos objetivos se pretende estructurar el Plan teniendo en cuenta:

- ☒ El **grupo objetivo** o destinatarios del mensaje que se va a transmitir.
- ☒ El **mensaje** que se quiere transmitir a cada grupo objetivo.
- ☒ Los **medios** que se emplearán para distribuir el mensaje.

Dependiendo del grupo y el objetivo del que se trate, el mensaje a transmitir y el medio utilizado serán diferentes.

IDENTIFICACIÓN DE GRUPOS OBJETIVO, MENSAJES Y MEDIOS:

Objetivos:

- ▶ **AUMENTAR EL NÚMERO DE GRUPOS DE INVESTIGACIÓN QUE UTILICEN LOS SERVICIOS PRESTADOS POR EL CCRB**
- ▶ **RECLUTAR A PROFESIONALES ALTAMENTE CUALIFICADOS QUE CONTRIBUYAN A AUMENTAR EL VALOR DE LA ACTUACIÓN**

Grupos:

A. INVESTIGADORES

A1. GRUPOS DE INVESTIGACIÓN EN PROYECTOS DE GENÓMICA.

Investigadores principales que hayan investigado y/o publicado artículos relacionados con genómica desde el año 2005 hasta la fecha. Los datos de contacto de estos investigadores se obtendrán de datos públicos que aparecen en: PUBMED (<http://www.pubmed.gov>); listado de proyectos en genómica subvencionados por el MICINN (<http://www.micinn.es>); listado de proyectos del ISCIII (<http://www.isciii.es>);

A2. REDES DE INVESTIGACIÓN DEL ISCIII.

Investigadores que sean coordinadores de grupos pertenecientes a las redes del ISCiii (<http://www.isciii.es> y <http://www.retics.net>) o a los Centro de Investigación Biomédica en Red: (CIBER, http://www.isciii.es/htdocs/redes/ayudas_subvenciones_ciber.jsp).

Una vez recopilada toda ésta información se creará una base de datos en la que se recopilen los datos referentes a los investigadores con proyectos aprobados en la actualidad y/o que hayan realizado de forma reciente publicaciones científicas en el área de actuación.

B. ASOCIACIONES CIENTÍFICAS

Asociaciones científicas relacionadas con los grupos de muestras disponibles. Se creará una base de datos de las asociaciones identificadas y sus datos de contacto, para ello se recopilarán datos de carácter público:

<http://www.msc.es/profesionales/socCientificas/especialidades.htm>

C. USUARIOS DEL CENTRO NACIONAL DE GENOTIPADO (CEGEN), PLATAFORMA NACIONAL DE PROTEÓMICA (PROTEORED) E INSTITUTO NACIONAL DE BIOINFORMÁTICA (INB).

Se ofertará al CEGEN, PROTEORED e INB participar en los cursos que realizan periódicamente para hacer una presentación del CCRB y servicios que oferta.

Mensaje:

- qué es el CCRB: información acerca de las funciones y actividades del CCRB
- disponibilidad de las muestras, e información asociada a ellas, almacenadas en el CCRB.
- proceso de solicitud y acceso a las muestras.
- prestación de otros servicios: extracción de ADN, separación e inmortalización celular, caracterización celular y molecular.
- Vacantes disponibles y posibilidades de desarrollo profesional en el CCRB
- cursos de formación en técnicas empleadas en el CCRB

- asesoramiento en creación de colecciones de muestras biológicas.

Medios:

- envío por correo ordinario de un tríptico o libretto de 6 hojas con el mensaje referido y acompañado por una carta de saludo que incluya el ofrecimiento a sus organismos de la disponibilidad para presentar el CCRB en un seminario.
- Información actualizada en la página Web del CCRB: (desarrollo de una nueva Web a partir de la del Banco Nacional de ADN, www.bancoadn.org)
- contacto telefónico con los presidentes y/o persona responsable dentro de cada asociación científica para presentarle el CCRB, durante la que se propondrá que el CCRB tenga una participación científica en sus congresos/reuniones para informar a las asistentes
- seminarios y charlas de presentación; después de las presentaciones se repartirán tríptico con información detallada del CCRB.
- Redacción de artículos científicos, en revistas de divulgación nacional (p.ej. Medicina Clínica, El Médico,...), que describan las colecciones de muestras existentes en los biobancos del CCRB, junto con la información que tienen asociadas y la potencial utilidad de éstas para estudios genéticos/genómicos y proteómicos.

Objetivos:

- ▶ **AUMENTAR EL NÚMERO DE MUESTRAS ALMACENADAS Y UTILIZADAS POR GRUPOS DE INVESTIGACIÓN**
- ▶ **AUMENTAR LA CALIDAD Y CANTIDAD DE DATOS ASOCIADOS A LAS MUESTRAS BIOLÓGICAS ALMACENADAS**

Grupos:

D. FUNDACIONES DE PACIENTES Y FAMILIARES DE PACIENTES

Fundaciones y asociaciones de pacientes y familiares diagnosticados de alguna de las enfermedades pertenecientes a los grupos de muestras almacenadas en el BNADN para ofrecerles la posibilidad de colaborar con el CCRB. Se creará una base de datos con los datos de contacto recopilando únicamente datos de carácter público:

<http://www.msc.es/ciudadanos/asocEnfermosYFamiliares/home.htm>.

E. BANCOS DE SANGRE, CENTROS REGIONALES DE TRANSFUSIÓN y OTRAS INSTITUCIONES SANITARIAS

F. LA SOCIEDAD EN GENERAL

Mensaje:

- información acerca del CCRB y porqué es importante para la **sociedad en general** que existan centros de recursos biológicos que recopilen y caractericen muestras de una

determinada enfermedad y que esta información se ponga a disposición de los investigadores.

- información detallada acerca de quién puede donar y dónde puede hacerlo.
- Información general sobre la situación (estructura y actividades) del CCRB.

Medio:

- contacto telefónico con el presidente/secretario de cada una de las asociaciones y fundaciones de enfermos para ofrecernos a dar charlas para informar a enfermos, y familiares de estos, de la existencia del CCRB y de la posibilidad de colaborar en el proyecto. Se contactará únicamente cuando haya implicación de médicos y/o investigadores.
- a través de los propios centros/hospitales que colaboren en la recogida de las muestras. Se repartirá en cada centro/hospital, 15 días antes de la recogida prevista de las muestras, un póster con información del CCRB, del proyecto concreto y los requisitos de inclusión y exclusión, además de figurar el modelo de Consentimiento Informado del donante. Además, al lado del póster, se ubicarán trípticos con la misma información para que los interesados puedan llevárselo.
- a través de la página Web, sección de DONANTES: CÓMO DONAR. Se redactará un texto que facilite toda la información necesaria para que conozcan los objetivos del CCRB y se incluirá un mapa de España en el que, dependiendo del tipo de donante que sea, aparecerán todos los centros/hospitales a los que pueden ir a donar.

Objetivo:

- **AUMENTAR LA CALIDAD DE LOS BIOBANCOS EN TODO EL TERRITORIO de ESPAÑA**

Grupos:

G. BIOBANCOS

A través de la RETIC de biobancos del ISCIII:

http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/convocatorias/pdf/RETICS_09_concedidas_Anexo_1.pdf

Mensaje:

- qué es el CCRB: información acerca de las funciones y actividades del CCRB.
- requisitos éticos y legales de un biobanco.
- procedimientos técnicos empleados en los biobancos del CCRB.
- organización de un biobanco: aplicación informática de gestión.
- norma UNE-EN-ISO 9001:2008 aplicada a biobancos.

Medio:

- cursos de formación técnica a personal vinculado con biobancos de todo el territorio nacional.
- organización de cursos periódicos sobre biobancos (bianuales) en colaboración con diferentes organismos y fundaciones nacionales e internacionales: Instituto Roche; European Science Foundation; P3G;...

2.7/2.- Memoria económica de la actuación

Esta parte del documento deberá contener como mínimo:

Presupuesto de la actuación: deberá estar desglosado por fases o hitos para cada anualidad, y desglosado por conceptos (o subconceptos) de acuerdo con la siguiente tabla.

Tabla 3.- Presupuesto solicitado

Concepto		Anualidad 2010	Anualidad 2011
1.- Costes adquisición de equipamiento científico o técnico nuevo necesario para el proyecto			
<u>BIOBANCO: Muestras humanas</u>			
Archivo documentación	2 x Armario de seguridad	9,000.00 €	9,000.00 €
Sala de recepción de muestras	2 x Equipos informáticos	1,500.00 €	1,500.00 €
	Histobath	12,000.00 €	
Laboratorio de extracción ácidos nucleicos	Robot extractor ácidos nucleicos		300,000.00 €
Laboratorio de alicuotado de muestras líquidas	Robot manejo de líquidos	120,000.00 €	
Laboratorio de cultivos nivel II	Cabina bioIIA, 2 x centrifugas	13,500.00 €	6,500.00 €
	Criocongelador programable	30,000.00 €	
Laboratorio de control de calidad (sala limpia)	Acondicionamiento sala limpia	75,000.00 €	
	Secuenciador ABI Prism 3130		135,000.00 €
	Bioanalizador Agilent	24,700.00 €	
	Termociclador en tiempo real	65,000.00 €	
	Electroforesis de campo pulsado	12,000.00 €	
	2 x Espectrofotómetro	10,000.00 €	10,000.00 €
	Fluorímetro	15,000.00 €	
	Cabina de químicos	7,500.00 €	
	Cabina bioIIA	7,000.00 €	
	Equipo de inmunostquímica		35,000.00 €
	Criostato		40,000.00 €
<u>BIOBANCO: Modelos animales</u>			
Sala de recepción de muestras	2 x Equipos informáticos	1,500.00 €	1,500.00 €
Laboratorio de extracción ácidos nucleicos	Cabina bioIIA, 2 x centrifugas	13,500.00 €	6,500.00 €
Laboratorio de alicuotado de muestras líquidas			

Laboratorio de separación celular y cultivos	Robot manejo de líquidos	120,000.00 €	
	Cabina bioIIA, 2 x centrifugas Criocongelador programable	13,500.00 € 30,000.00 €	6,500.00 €
Laboratorio de control de calidad (sala limpia)	Acondicionamiento sala (m2)	30,000.00 €	
	Bioanalizador Agilent	24,700.00 €	
	Termociclador en tiempo real	65,000.00 €	
	2 x Espectrofotómetro	10,000.00 €	10,000.00 €
	Fluorímetro	15,000.00 €	
	Cabina de químicos equipo de inmunostquímica	7,500.00 € 35,000.00 €	
<u>BIOBANCO: Muestras vegetales de interés farmacológico</u>			
Sala de recepción de muestras			
Laboratorio de extracción ácidos nucleicos	Equipos informáticos	1,500.00 €	1,500.00 €
	Cabina de químicos	7,500.00 €	
Laboratorio de alicuotado de muestras líquidas			
Laboratorio de separación celular y cultivos	Robot manejo de líquidos	120,000.00 €	
	Cabina bioIIA, 2 x centrifugas	13,500.00 €	6,500.00 €
Laboratorio de control de calidad (sala limpia)	Acondicionamiento sala (m2)	30,000.00 €	
	Bioanalizador Agilent	24,700.00 €	
	Termociclador en tiempo real	65,000.00 €	
	2 x Espectrofotómetro	10,000.00 €	10,000.00 €
	Fluorímetro	15,000.00 €	
<u>BIOBANCO: Microorganismos patógenos</u>			
Sala de recepción de muestras			
Laboratorio de extracción ácidos nucleicos	Equipos informáticos	1,500.00 €	1,500.00 €
	Cabina bioIIA, 2 x centrifugas	13,500.00 €	6,500.00 €
Laboratorio de alicuotado de muestras líquidas			
Laboratorio de separación celular y cultivos	Robot manejo de líquidos	120,000.00 €	
	Cabina bioIIA, 2 x centrifugas	13,500.00 €	6,500.00 €
Laboratorio de control de calidad (sala limpia)	Acondicionamiento sala (m2)	30,000.00 €	
	Bioanalizador Agilent	24,700.00 €	
	Termociclador en tiempo real	65,000.00 €	
	2 x Espectrofotómetro	10,000.00 €	10,000.00 €
	Fluorímetro	15,000.00 €	
<u>PREPARACIÓN y ANÁLISIS DE MUESTRAS:</u>			
<u>Subunidad PURIFICACIÓN CELULAR:</u>			
Laboratorio de separación celular			
	cabina bioIIA	20,000.00 €	

Laboratorio separadores nivel II	Citómetro de flujo separador	500,000.00 €	
	Separación inmunomagnética	40,000.00 €	
<u>Subunidad ANÁLISIS FENOTÍPICOS:</u>			
Laboratorio de análisis fenotípico	-		
	Citómetro analizador 9 colores	120,000.00 €	
	Cabina bioIIA	7,000.00 €	
Laboratorio de análisis bioquímico	Autoanalizador bioquímico	15,000.00 €	
	Analizador automático de inmunoanálisis	20,000.00 €	
<u>UNIDAD DE INVESTIGACIÓN:</u>			
Laboratorio de bioinformática	Software gestión de biobancos		20,000.00 €
Sala de servidores	Equipos informáticos		20,000.00 €
	SUBTOTAL	2,070,300.00 €	644,000.00 €

2.- Gastos de edificios e infraestructuras para I+D+i necesarias para el proyecto

<u>LICITACIÓN DE OBRA Y PLAN PARCIAL</u>	Planos del nuevo edificio		800,000.00 €
	SUBTOTAL		800,000.00 €

3.- Subcontrataciones exclusivamente derivadas del proyecto, y que sean imprescindibles para el mismo

			0.00 €
	SUBTOTAL		0.00 €

4.- Otros gastos generales suplementarios directa derivados de la actuación como los costes de generación y mantenimiento de patentes que se originen como consecuencia del desarrollo tecnológico del proyecto

			0.00 €
	SUBTOTAL		0.00 €

	SUBTOTAL ANUALIDADES	2,070,300.00 €	1,444,000.00 €
PRESUPUESTO TOTAL		3,514,300.00 €	

APARTADOS COMUNES A LAS DOS ACTUACIONES

f) Compromisos de gobierno con la orientación a la Ciencia y la Innovación:

Políticas de gobierno de la universidad, que avalen la priorización en la misma de la calidad y excelencia en particular en lo relativo a ciencia e innovación. Esquemas internos de reparto de recursos con criterios objetivos en base a indicadores de la calidad y excelencia de la actividad de los investigadores. Esquemas internos de incentivos y programas de promoción de las actividades de excelencia en ciencia e innovación. Recursos propios y estrategias de la universidad para lograr los objetivos propuestos: recursos humanos y sus políticas, equipamientos y espacios, presupuestos, cánones, etc., existencia de comités científicos y/o industriales internacionales que inspiren y evalúen la estrategia del programa, acciones y controles de calidad de los objetivos, existencia de servicios centralizados de apoyo a la investigación para trabajos que requieran tecnologías e infraestructuras innovadoras, con capacidad de ser ofertados externamente.

La actividad investigadora como ampliación del conocimiento en todas las ramas del saber es uno de los fines estatutarios de la Universidad de Salamanca. Esta actividad investigadora se realiza fundamentalmente en Grupos de Investigación Reconocidos, de los que contamos con más de un centenar y que pertenecen a todos los campos científicos. Estos grupos los componen investigadores que comparten una misma línea o líneas complementarias de trabajo. Esta estructura les permite participar en convocatorias internacionales, nacionales o regionales para su autofinanciación. En la Universidad de Salamanca se han constituido más de cuarenta Grupos de Excelencia de la Junta de Castilla y León que a través de diferentes convocatorias específicas regionales han venido consiguiendo financiación.

Asimismo la Universidad fomenta la actividad investigadora a través de los Institutos y Centros propios donde se agrupan investigadores con líneas de trabajo diferentes pero que comparten un mismo tema general. En la actualidad hay 10 Institutos universitarios y 16 Centros propios. Las materias de trabajo abarcan todos los campos científicos, disponiendo algunos de ellos de un espacio físico propio donde realizar sus actividades. Muchos de estos Institutos (2 de ellos centros mixtos USAL/CSIC) cuentan con un comité de evaluación externo formado por expertos de reconocido prestigio internacional, en el campo de investigación que corresponda, para la aprobación de sus memorias de actividad y de los planes estratégicos.

Otra de las actividades importantes en el campo de la investigación, son los contratos con empresas al amparo del artículo 83 de la LOU. En estos momentos estos contratos financian actividades de investigación y la contratación de personal de apoyo.

Tampoco hay que olvidar al profesorado que participa, como miembros de redes, en programas de investigación financiados por la Unión Europea, así como los que participan en los programas CONSOLIDER, CIBER, etc. actualmente en vigor.

Como consecuencia de toda esta actividad investigadora, se presentan propuestas para patentar los resultados obtenidos que, desde la institución, se apoya en la tramitación y financiación de las mismas.

Por otra parte, desde la propia Universidad, y conscientes del deber de fomentar la actividad investigadora, hay establecido un plan bienal que cuenta con convocatoria de becas para recién licenciados que estén interesados en iniciar su carrera investigadora con la realización de su tesis doctoral. Estas becas se añaden a las que se consiguen en programas regionales y nacionales. Dentro del plan bienal se presta especial atención a la formación de nuevas líneas de investigación, la Universidad de Salamanca apoya con financiación específica a los jóvenes investigadores que deseen iniciar su propio grupo, al igual que a aquellos grupos que se encuentran con dificultades puntuales de financiación. El plan bienal contempla también programas de Movilidad del Personal Investigador y de apoyo para asistencia a congresos, publicaciones de alto coste o programas de cofinanciación de reparación de aparatos necesarios para realizar las tareas investigadoras.

De entre las políticas de gobierno de la Universidad, que avalan la priorización de la calidad y excelencia en lo relativo a ciencia e innovación se encuentra el incentivo de la liberación de créditos de carga docente al PDI por rendimiento científico, contemplando en él la formación de posgraduados (dirección de Tesis Doctorales), captación de recursos (Proyectos de investigación), publicaciones de calidad, generación de patentes, etc.

La búsqueda de la excelencia en investigación pasa por la formación de investigadores en la etapa predoctoral. La Universidad fomenta para ello desde hace tiempo una formación de posgrado de calidad como lo avalan los Programas de doctorado y Másteres que han contado con la “mención de calidad”, lo que ha facilitado la internacionalización permitiendo la participación, en dicha actividad docente, de investigadores con alta cualificación de otros países en las diferentes áreas. Dichos estudios de posgrado se pretenden integrar en la Escuela de posgrado internacional de Biociencias (EPIBIO/Campus Studii Salmantini).

La captación de talento es una tarea en que la Universidad está comprometida y por ello existe un programa específico becas para estudiantes con alta nota media en los estudios universitarios que le dan acceso a un Máster Oficial.

Para el apoyo a toda esta actividad investigadora la Universidad dispone de los Servicios de Apoyo a la Investigación que ayudan y facilitan los análisis o procedimientos de trabajo una gran parte de la comunidad investigadora.

Listado de servicios de apoyo a la investigación:

Servicio de Experimentación Animal (SEA)

Servicio de Preparación de Rocas

Servicio General de Análisis de Isótopos Estables

Servicio General de Análisis Químico Aplicado

Servicio General de Citometría

Servicio General de Difracción de Rayos X

Servicio General de Espectrometría de Masas
Servicio General de Microscopía Electrónica
Servicio de Genómica y Proteómica
Servicio General de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)
Servicio de Secuenciación de ADN
Servicio Transfronterizo de Información Geográfica (STIG)
Herbario
Invernadero

Estos servicios también desarrollan una actividad importante colaborando con empresas que necesitan de su experiencia y tecnología. En el afán de la implantación de sistemas de gestión de la calidad basados en las Normas internacionales se han realizado y continua haciéndose, procedimientos de acreditación de la calidad.

En la búsqueda de un mejor apoyo a la comunidad investigadora, la Universidad de Salamanca ha conseguido fondos europeos para la construcción de un edificio de I+D (que se ha englobado dentro del plan estratégico del Campus Studii Salmantini) que albergará, entre otros, nuevos servicios de apoyo a la investigación, nueva ubicación y equipamiento para los servicios más competitivos y demandados por la comunidad investigadora y por empresas externas. Mediante esta acción se pretende potenciar el establecimiento de acuerdos a través de artículos 83 LOU favoreciendo la captación de recursos que permitan, entre otras acciones, la contratación de personal investigador.

Desde el punto de vista administrativo, todos los investigadores cuentan con el apoyo de la Oficina de Transferencia de Resultados de Investigación (OTRI) y la Agencia de Gestión de la Investigación (AGI) y con la Fundación General de la Universidad, cuyo personal facilita la labor de nuestros investigadores.

La Agencia de Gestión de la Investigación (AGI) tiene encomendada la misión de contribuir al desarrollo de la actividad científica en nuestra Comunidad Universitaria, mediante el apoyo en la gestión de los recursos y potencialidades de la Investigación. Para ello difunde información de los diversos Programas y ayudas de Investigación, colabora en la gestión de los Proyectos, contratos y ayudas de Investigación desarrollados en el seno de la propia Universidad para fomentar la formación de profesionales consolidando el tejido científico de la USAL. La AGI tiene como objetivos el potenciar la participación de investigadores de la Universidad de Salamanca en proyectos de investigación e innovación, aumentar la transferencia de resultados de la investigación a la Sociedad y fomentar la innovación y el desarrollo de tecnologías, diseños, sistemas de gestión y estudios en el entorno empresarial, incrementado la cooperación Universidad-Empresa. Las Unidades adscritas a la Agencia de Gestión de la Investigación son:

- Servicio Agencia Investigación
- Sección de Proyectos y Ayudas a la Investigación
- Sección de Convenios de Investigación
- Oficina de Transferencia de Resultados de Investigación O.T.R.I.

g) Capacidad de innovación y transferencia del conocimiento y resultados de investigación a la sociedad: Resultados de transferencia del conocimiento generado en los programas de I+D+I. Estrategias para la creación de empresas de base tecnológica (fondos semilla, concursos, servicios prestados, entre otros) y sus resultados en los

últimos años. Proyectos de mejora de las estructuras de transferencia y valorización, especialmente en cooperación con otras instituciones e incluyendo la captación, formación y mejora de su personal. Existencia de un Parque Científico o Tecnológico en la zona de influencia, con objetivos adyacentes a los del programa propuesto, presencia de incubadoras de empresas, centros tecnológicos y de apoyo a la innovación, entre otras. Servicios científico-tecnológicos de apoyo a la I+D+i. Generación de empleo inducido de alta cualificación.

Desde el equipo de gobierno de la Universidad se incentiva la creación de Empresas de Base Tecnológica con el fin de que el personal investigador explote los avances científicos conseguidos. Se trata de que estas empresas tengan cabida en las instalaciones del Parque Científico, una vez finalicen las obras.

En este sentido, la OTRI de la Universidad de Salamanca es una unidad de enlace entre la Universidad y su entorno socioeconómico en materia de innovación, que fomenta la colaboración entre los grupos de investigación de la Universidad y las empresas e instituciones, con el fin de promover acciones conjuntas en materia de I+D+i. Desde la OTRI se promueve la transferencia de las capacidades científico-técnicas y de los resultados de investigación de la Universidad de Salamanca a entidades públicas y privadas y se asesora sobre tramitación y negociación con dichas entidades de contratos y acuerdos de colaboración en el marco de las actividades contempladas en el reglamento de la Universidad de Salamanca que desarrolla el Art. 83 de la L.O.U., se asiste en la preparación proyectos de innovación cooperativos cofinanciados con fondos públicos (PETRI, PROFIT, POPTEC, etc), se informa y asesora en la generación, protección y explotación de propiedad industrial e intelectual, se coordinan solicitudes institucionales de la Universidad de Salamanca en programas relacionados con la investigación: infraestructuras, recursos humanos, difusión, etc.

Además, desde la Fundación General de la Universidad de Salamanca se favorecen y apoyan los contratos de investigación entre las empresas y los departamentos universitarios, con el objetivo de atender las demandas y necesidades de la sociedad en el ámbito de la I+D+i. La Fundación colabora con los equipos investigadores, mediante el apoyo y el asesoramiento en la negociación del contrato, en la elaboración de presupuestos y en la organización de la gestión económica del proyecto; así como en la gestión económica y administrativa.

Una de las principales debilidades en la generación de nuevos negocios de base tecnológica en la región, reside en la escasa transformación de los resultados de investigación y la competencia tecnológica en innovaciones y ventajas competitivas. Por ello, la Universidad de Salamanca considera la creación de empresas, especialmente de empresas innovadoras y de base tecnológica (EiBT), como un elemento clave de su estrategia de transferencia de tecnología y conocimiento y de orientación hacia el empleo, de forma que se contribuya al desarrollo económico y social de la región. Estas empresas utilizan el conocimiento científico y técnico para el desarrollo de productos y procesos innovadores. La investigación aplicada es la base de las EiBT, que constituyen un elemento clave por su repercusión en el desarrollo y difusión de nuevas tecnologías, su impacto en la creación de empleo de calidad, su capacidad de generar un alto valor añadido en la actividad económica y su aportación al desarrollo regional.

La Universidad de Salamanca comprometida en esta tarea junto a la administración regional, ha firmado un Convenio de Colaboración con CEEI Castilla y León S.A. (www.ceical.es), a través del programa Futurinnova (www.futurinnova.com) de la Junta de

Castilla y León (www.jcyl.es) de creación de Empresas Innovadoras y/o de Base Tecnológica (EIBT's).

La Universidad de Salamanca y CEEI Castilla y León han creado un espacio físico que funciona como pre-vivero empresarial, siendo una herramienta de apoyo más a los potenciales emprendedores de la comunidad universitaria de Salamanca.

Dentro del compromiso del fomento de la estrategia de transferencia de tecnología y conocimiento y de orientación hacia el empleo, la Universidad de Salamanca ha apostado por la creación del Parque Científico, como elemento clave para el desarrollo, en la medida en que favorece la creación de un entorno adecuado para propiciar la colaboración entre la Universidad, la investigación, el mundo empresarial, y la administración pública, en el que tengan lugar procesos e iniciativas innovadoras capaces de incrementar y fomentar la modernización y la competitividad del tejido productivo de nuestra región. El Parque Científico de la Universidad de Salamanca se configura en un contexto estrechamente ligado a su Universidad y a sus principales Centros de investigación, cuyo respaldo se materializa en el apoyo científico a través de un equipo de investigadores de alta calificación en las áreas científico-técnicas, básico para el correcto desarrollo de esta ambiciosa iniciativa de desarrollo regional.

La misión del parque es impulsar y dinamizar la transferencia de tecnología desde los grupos de investigación de la Universidad de Salamanca a las empresas del entorno, así como fomentar y apoyar la creación de empresas innovadoras de base tecnológica, que ayuden al desarrollo de un sector empresarial intensivo en conocimiento, que contribuya al progreso tecnológico y al desarrollo económico de la región.

La superficie destinada al Parque Científico es de 145.000 m², distribuidos en el Campus de Villamayor de la Universidad de Salamanca y disponibles para la instalación de empresas, Centros Tecnológicos, Institutos de la Universidad y Servicios de Apoyo a la Investigación, de manera que el parque actúe como impulsor del desarrollo científico y tecnológico, acercando a los agentes implicados en la generación de proyectos de base tecnológica. Para ello y, teniendo en cuenta que la Biotecnología es una de sus prioridades sectoriales, está en proceso de construcción una Bioincubadora de empresas. La creación de la Bioincubadora se planea como uno de los instrumentos para establecer un puente de unión entre la investigación universitaria, la creación de empresas y la sociedad. Insertada en el Parque Científico, tiene por objetivo acoger temporalmente a emprendedores que inicien su andadura profesional en el mundo empresarial, facilitando sus primeros pasos como empresarios, acompañándoles y prestando determinados servicios adaptados a sus necesidades, con el fin de facilitar el desarrollo, entre otras, de iniciativas empresariales innovadoras de base biotecnológica.