PROYECTO CIENTÍFICO COOPERATIVO

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE A CORUÑA (INIBIC)

Elaborado por:	**Revisado por:**	**Aprobado por:**
Responsable de calidad	Dirección FPNS Dirección Científica	Consejo Rector
Fecha:	**Fecha:**	**Fecha:**
22 de marzo de 2019	30 de agosto de 2019	4 de septiembre de 2019

Índice

I. INTRODUCCIÓN 4

II. PRIORIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN 6

II.1. Definición del modelo de priorización 6

II.2. Aplicación del modelo de priorización 8

II.3. Conclusiones obtenidas 12

1. ÁREA 1. ENVEJECIMIENTO, INFLAMACIÓN Y MEDICINA REGENERATIVA 15

1.1. Envejecimiento e Inflamación 18

1.2. Gerontología 24

1.3. Reumatología 31

1.4. Terapia Celular y Medicina Regenerativa 45

2. ÁREA 2. ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y METABÓLICAS 51

2.1. Cardiopatía Estructural y Congénita 54

2.2. Cardiopatía Isquémica, Cardiología Intervencionista e Imagen y Función Cardiaca 58

2.3. Cardiopatías Familiares 67

2.4. Endocrinología, Nutrición y Metabolismo 74

2.5. Epidemiología Cardiovascular 81

2.6. Insuficiencia Cardiaca Avanzada y Trasplante Cardiaco 86

3. ÁREA 3. NEUROCIENCIAS, ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA 96

3.1. Enfermedades Cerebrovasculares 96

3.2. Enfermedades Hematológicas 105

3.3. Neurociencia y Control Motor (NEUROcom) 112

3.4. Oncología 124

3.5. Plasticidad Epitelial y Metástasis 134

4. ÁREA 4. TECNOLOGÍAS DE LA SALUD, INFORMÁTICA BIOMÉDICA Y TELEMEDICINA 140

4.1. RNASA - IMEDIR 144

4.2. Telemedicina e Informática Sanitaria 153

4.3. Visión Artificial y Reconocimiento de Patrones 159

5. ÁREA 5. GENÉTICA, MICROBIOLOGÍA Y MEDICINA MOLECULAR 172

5.1. CellCOM 178

5.2. Daño del ADN y Cromosomas / Toxicogenética 185

5.3. Regulación de la Expresión Génica y Aplicaciones (EXPRELA) 192

5.4. Investigación en Microbiología 198

5.5. Virología Clínica 208

6. ÁREA 6. SALUD POBLACIONAL Y CUIDADOS SANITARIOS. 213

6.1. Enfermería y Cuidados en Salud: Metodología y Aplicaciones 213

I. INTRODUCCIÓN

El INIBIC es un Instituto de Investigación Sanitaria creado a partir de la firma de un convenio de colaboración entre las entidades que actualmente lo conforman el día 31 de enero de 2008, entre cuyas principales funciones se encuentran las siguientes:

- Fomentar la colaboración entre investigadores de ámbito básico, clínico, de salud pública y de servicios de salud.
- Promover la investigación traslacional y la innovación que tengan aplicaciones y repercusiones clínicas.
- Fomentar la colaboración entre los centros de investigación de las entidades que integran el INIBIC y otros pertenecientes a otras instituciones de investigación en el ámbito autonómico, estatal o supraestatal.

En este sentido, el INIBIC se concibe como una estructura integradora de todos los agentes que desarrollan actividades científicas en el ámbito de la investigación biomédica en el entorno de A Coruña.

Con el objetivo de identificar sus intereses científicos, el INIBIC ha aplicado recientemente su modelo de priorización de la investigación, seleccionando aquellas áreas temáticas en las que sus profesionales deben centrar los esfuerzos para los próximos años. Tras la actualización del modelo de priorización, que se desarrolla en el próximo capítulo del presente documento, se han definidos las seis grandes áreas científicas presentes en el INIBIC:

- Área 1: Envejecimiento, Inflamación y Medicina Regenerativa.
- Área 2: Enfermedades Cardiovasculares y Metabólicas.
- Área 3: Neurociencias, Oncología y Hematología.
- Área 4: Tecnologías de la Salud, Informática Biomédica y Telemedicina.
- Área 5: Genética, Microbiología y Medicina Molecular.
- Área 6: Salud Poblacional y Cuidados Sanitarios.

En cada una de estas áreas se ha realizado un ejercicio reflexivo para definir la proyección científica que tendrán sus grupos de investigación en los próximos años. Para ello, se han concretado objetivos comunes y líneas de trabajo actuales y programadas a iniciar para impulsar el desarrollo de estas áreas temáticas.

Por otra parte, se recoge una descripción pormenorizada de todos los grupos de investigación, desglosando los siguientes epígrafes:

- Presentación/descripción del grupo.
- Líneas de trabajo – objetivos científicos.
- Metodología de trabajo – técnicas y herramientas específicas diferenciales.
- Actividades actuales y futuras del grupo.
- Principales colaboraciones con otros grupos.
- Contribución al SNS a través de mejoras en la práctica clínica.

II. PRIORIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

El INIBIC ha elaborado una metodología de priorización que le permita identificar las áreas de mayor interés estratégico del Instituto. Los objetivos parciales son los que se describen a continuación:

- Identificar y seleccionar los criterios e indicadores que se utilizarán en la priorización de la investigación.
- Definir la puntuación asignada a cada indicador en la aplicación de la metodología de priorización del INIBIC, en base a:
    - Las necesidades de salud de la población de la Comunidad Autónoma de Galicia.
    - Las capacidades de los propios investigadores del INIBIC, mediante el cálculo de su producción científica en los últimos años.
    - Las oportunidades de financiación del Sistema de Ciencia y Tecnología Gallego, así como la revisión de las actuaciones priorizadas a nivel estatal y europeo.
- Aplicar la metodología de priorización definida para identificar las principales áreas de investigación donde el personal del INIBIC debe centrar sus esfuerzos.

El desarrollo y aplicación del modelo de priorización del INIBIC se encuentra desarrollado de forma pormenorizada en un documento independiente. En los siguientes apartados se recoge un resumen de la metodología, resultados y conclusiones obtenidas, donde se observan las áreas temáticas en las que se centrarán los esfuerzos en los próximos años.

II.1. Definición del modelo de priorización

El modelo de priorización se desarrolla en dos fases principales, una de identificación de necesidades, capacidades y oportunidades estratégicas y otra de desarrollo de la priorización:

Fase 1: Identificación de necesidades, capacidades y oportunidades estratégicas

En la fase 1 se lleva a cabo la identificación y análisis de las necesidades, capacidades y

oportunidades de financiación en los tres niveles previamente mencionados:

- Análisis de las necesidades de salud de la población de Galicia. En este apartado se incluye el análisis de los principales indicadores sanitarios: indicadores de mortalidad, morbilidad, principales diagnósticos, etc.
- Análisis de las oportunidades de financiación en el ámbito de la salud. En este apartado se realizan revisiones de las principales estrategias e iniciativas en el campo de la salud, detectando las prioridades marcadas a nivel autonómico, a nivel estatal y a nivel europeo.
- Análisis de las capacidades actuales de los investigadores. En este apartado, se realiza un análisis de la producción científica de los propios investigadores del INIBIC, identificando las principales disciplinas científicas y áreas temáticas en las que investigan los profesionales del Instituto.

Fase 2: Desarrollo de la priorización

Tras el análisis de los tres ámbitos mencionados, se procede a la definición de los criterios de priorización, los cuales se basan en la información previamente obtenida. Englobados en estos criterios, se definen los indicadores específicos que permiten obtener el valor de ranking final de las áreas de investigación del INIBIC.

Para poder aplicar el modelo de priorización, se deben identificar los métodos de clasificación, a través de la asignación de una puntuación específica a cada uno de los criterios que componen el modelo. De esta forma, se puede concretar el peso específico que cada indicador aporta al valor de ranking final de cada área de investigación.

Finalmente, se aplica el modelo de priorización propuesto, pudiéndose obtener las principales áreas de investigación de interés para el INIBIC.

Es importante destacar que, aunque se utiliza un modelo de priorización similar, se debe tratar de forma separada la priorización de las patologías o problemas de salud (áreas verticales) y las áreas de investigación transversales (áreas horizontales). Los indicadores relacionados con las oportunidades de financiación y las capacidades de los investigadores son comunes en ambos casos; no obstante, los indicadores relativos a las necesidades de salud de la población difieren, ya que en la priorización de las áreas horizontales no pueden aplicarse indicadores como causas de mortalidad o morbilidad percibida, entre otros. En este caso, los indicadores de necesidades de salud de la población en las áreas horizontales poseen un carácter más cualitativo, haciendo

referencia a mejora del estado de salud, beneficio para el sistema económico, etc.

II.2. Aplicación del modelo de priorización

Teniendo definidos los ámbitos en los que se estructura el modelo de priorización, se deben concretar los criterios e indicadores que conformará el modelo.

Selección de indicadores – patologías o problemas de salud

CRITERIO	INDICADOR	DESCRIPCIÓN
Magnitud	**A.** Morbilidad	Altas hospitalarias en el entorno de Galicia
	B. Diagnósticos más frecuentes	Principales GRDs del CHUAC
Severidad	**C.** Mortalidad	Defunciones según la causa de la muerte en Galicia
	D. Años Potenciales de Vida Perdidos	Estimación de años perdidos debido a muerte prematura en Galicia
Percepción de la población	**E.** Morbilidad percibida	Problemas padecidos por la población gallega
Producción científica	**F.** Producción	Ranking de indicadores bibliométricos de la producción de los investigadores del INIBIC
Estrategia	**G.** Priorización en planes estratégicos regionales	Presencia del área en estrategias europeas, estatales y gallegas

Indicadores de áreas horizontales

CRITERIO	INDICADOR	DESCRIPCIÓN
Colaboración	**A.** Colaboración INIBIC	Potencial colaboración con otros grupos y servicios del INIBIC
Impacto para el SNS	**B.** Grado de traslación a la mejora	Mejora en los procesos asistenciales del SNS que se puede alcanzar
Impacto para el sistema económico	**C.** Fuente de riqueza potencial	Grado en que la investigación puede suponer una fuente de riqueza
Repercusión para el ciudadano	**D.** Mejora de calidad de vida	Impacto de la investigación en la calidad de vida de los pacientes
Producción científica	**E.** Producción	Ranking de indicadores biblio-métricos de la producción de los investigadores del INIBIC
Estrategia	**F.** Priorización en planes estratégicos europeos, estatales y gallegos	Presencia del área en estrategias europeas, estatales y gallegas

Métodos de clasificación para patologías y para áreas horizontales

Patologías

$$VR = \underbrace{[(A+B)/2 + (C+D)/2 + E]}_{\text{Necesidades de salud}} * \underbrace{F}_{\text{Producción científica}} * \underbrace{G}_{\text{Estrategia}}$$

A+B: Magnitud
C+D: Severidad
E: Percepción de la población

Valor de ranking

Áreas horizontales

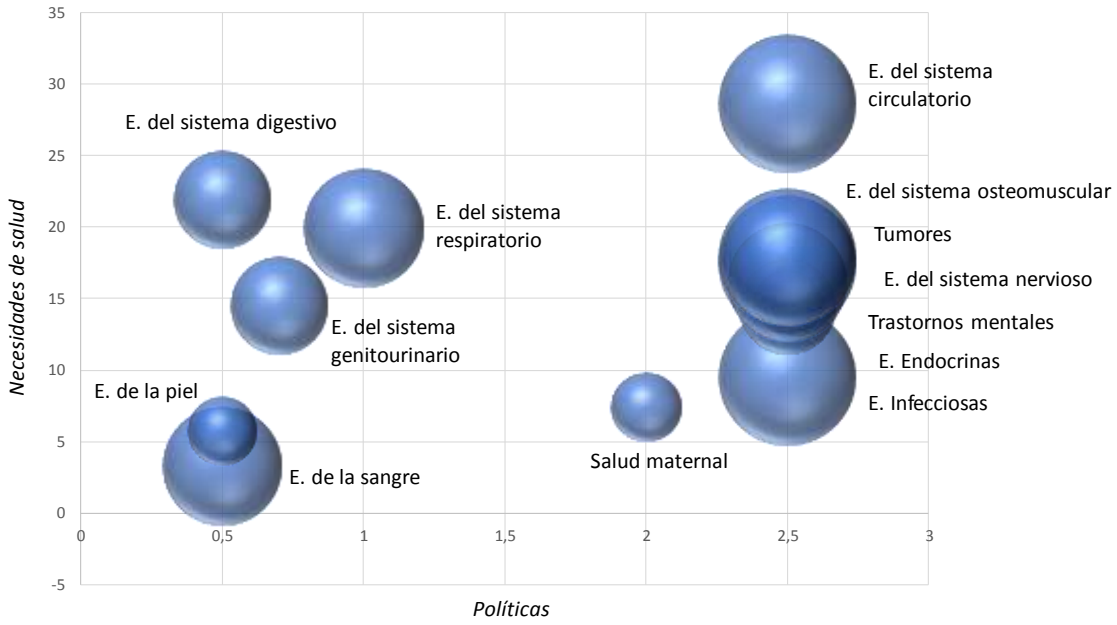
$$VR = \underbrace{(A + B + C + D)}_{\text{Necesidades de salud}} * \underbrace{E}_{\text{Producción científica}} * \underbrace{F}_{\text{Estrategia}}$$

Valor de ranking

Aplicación del modelo de priorización

Priorización de patologías o problemas de salud

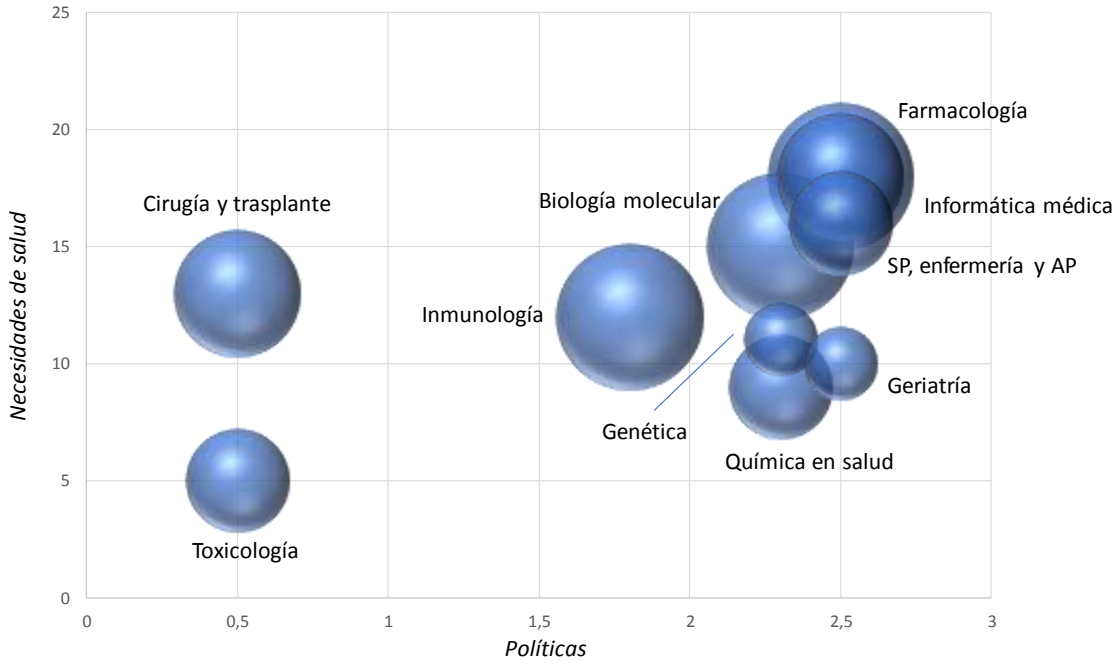
	Criterio MAGNITUD			Criterio SEVERIDAD			Criterio PERCEPCIÓN	PRODUCCIÓN	POLÍTICAS		
Grupos de patologías	Morbilidad (altas)	Altas GRD	**MEDIA**	Mortalidad (nº muertes)	Nº APVP	**MEDIA**	**Problemas percibidos (miles personas)**	**PRODUCCIÓN**	**POLÍTICAS**	**TOTAL**	**RANKING**
Enfermedades del sistema circulatorio	10	10	**10**	10	9,1	**9,55**	**9,1**	2	2,5	143,25	**1**
Enfermedades del sistema osteomuscular	5,8	5,8	**5,8**	2,5	1,6	**2,05**	**10**	2	2,5	89,25	**2**
Tumores	7,5	3,3	**5,4**	9,1	10	**9,55**	**2,5**	2	2,5	87,25	**3**
Enfermedades del sistema nervioso y órganos de los sentidos	4,1	5	**4,55**	6,6	6,6	**6,6**	**5**	1,5	2,5	60,56	**4**
Enfermedades infecciosas y parasitarias	3,3	6,6	**4,95**	3,3	5,8	**4,55**	**0**	2	2,5	47,50	**5**
Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabolicas	1,6	1,6	**1,6**	4,1	5	**4,55**	**8,3**	1	2,5	36,13	**6**
Enfermedades del sistema respiratorio	8,3	9,1	**8,7**	8,3	7,5	**7,9**	**3,3**	1,5	1	29,85	**7**
Trastornos mentales y del comportamiento	2,5	0	**1,25**	7,5	4,1	**5,8**	**7,5**	0,5	2,5	18,19	**8**
Enfermedades del sistema digestivo	9,1	7,5	**8,3**	5,8	8,3	**7,05**	**6,6**	1	0,5	10,98	**9**
Enfermedades del sistema genitourinario	5	4,1	**4,55**	5	3,3	**4,15**	**5,8**	1	0,7	10,15	**10**
Salud maternal, embarazo, parto	6,6	8,3	**7,45**	0	0	**0**	**0**	0,5	2	7,45	**11**
Enfermedades de la sangre	0	2,5	**1,25**	1,6	2,5	**2,05**	**0**	1,5	0,5	2,48	**12**
Enfermedades de la piel	0,8	0,8	**0,8**	0,8	0,8	**0,8**	**4,1**	0,5	0,5	1,43	**13**



Como puede observarse, las principales líneas de investigación priorizadas respecto a las patologías o problemas de salud son las enfermedades del sistema circulatorio, las enfermedades del sistema osteomuscular, los tumores, las enfermedades del sistema nervioso y de los órganos de los sentidos, las enfermedades infecciosas y parasitarias y las enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas.

Priorización de áreas horizontales

Área horizontal	Colaboración	Impacto SNS	Impacto económico	Repercusión	Producción	Políticas	TOTAL	**RANKING**
Farmacología	5	5	5	3	2	2,5	90	**1**
Biología molecular	5	4	3	3	2	2,3	69	**2**
Informática médica	5	5	5	3	1,5	2,5	67,5	**3**
Inmunología	3	3	3	3	2	1,8	43,2	**4**
Salud Pública, Enfermería y AP	5	5	1	5	1	2,5	40	**5**
Química en salud	3	2	2	2	1	2,3	20,7	**6**
Genética	4	3	2	2	0,5	2,3	12,65	**7**
Geriatría	2	2	1	5	0,5	2,5	12,5	**8**
Cirugía y trasplante	2	3	3	5	1,5	0,5	9,75	**9**
Toxicología	1	1	1	2	1	0,5	2,5	**10**



En el caso de las áreas horizontales, las prioridades de investigación se encuentran relacionadas con la farmacología, la biología molecular, la informática médica, la inmunología y la salud pública, enfermería y atención primaria, principalmente.

A modo ilustrativo se recoge a continuación una representación gráfica de la priorización de patologías y áreas horizontales.

II.3. Conclusiones obtenidas

Como puede observarse en el apartado anterior, el modelo planteado permite identificar las principales disciplinas o áreas temáticas en las que los profesionales del INIBIC deben centrar sus esfuerzos en los próximos años. Estas áreas verticales y horizontales no se relacionan directamente con los grupos y servicios hospitalarios del Instituto, sino que recogen las principales temáticas priorizadas en el INIBIC.

Estas patologías y áreas horizontales priorizadas para el INIBIC se recogen a continuación.

- Patologías o problemas de salud:
    - Enfermedades del sistema circulatorio.
    - Enfermedades del sistema osteomuscular.
    - Tumores.
    - Enfermedades del sistema nervioso y de los órganos de los sentidos.
    - Enfermedades infecciosas y parasitarias.
    - Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas.
- Áreas horizontales:
    - Farmacología.
    - Biología molecular.
    - Informática médica.
    - Inmunología.
    - Salud pública, enfermería y atención primaria.

Debido a su interés estratégico, el INIBIC ha contemplado la incorporación de grupos de investigación que desarrollan su actividad científica en áreas que inicialmente no han sido priorizadas, como es el caso del grupo de investigación en alergia, gerontología y el grupo de investigación en enfermedades hematológicas. En estos casos, se considera de interés disponer de recursos y profesionales que desarrollen estas temáticas, ya que se han identificado como tendencias que serán desarrolladas en los próximos años.

Por otra parte, el área de trastornos mentales y del comportamiento es un área en el que,

aunque existe un elevado interés por parte de las Administraciones y ha sido identificado como un reto de futuro, actualmente su producción científica es relativamente discreta. Por este motivo, se realizará un seguimiento de la actividad y las posibilidades de financiación en el medio plazo para intentar dotar recursos a este ámbito y desarrollarlo en el contexto del INIBIC.

Otras áreas horizontales del Instituto, como pueden ser farmacología y biología molecular, no se encuentran explícitamente priorizadas en las áreas de investigación del INIBIC. Esto es debido a que su marcado carácter transversal las posiciona integradas en el resto de las áreas.

Las áreas de investigación del INIBIC responden a las conclusiones obtenidas tras la aplicación del modelo de priorización desarrollado previamente. La siguiente figura muestra la correlación entre las temáticas priorizadas y las áreas de investigación del Instituto.

	ÁREA DE INVESTIGACIÓN	TEMÁTICA PRIORIZADA
1	**Envejecimiento, Inflamación y Medicina Regenerativa**	Enfermedades del sistema osteomuscular Geriatría Biología molecular Farmacología
2	**Enfermedades Cardiovasculares y Metabólicas**	Enfermedades del sistema circulatorio Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas Salud pública, enfermería y atención primaria
3	**Neurociencias, Oncología y Hematología**	Enfermedades del sistema nervioso y órganos de los sentidos Tumores Biología molecular Farmacología Inmunología
4	**Tecnologías de la Salud, Informática Biomédica y Telemedicina**	Informática médica
5	**Genética, Microbiología y Medicina Molecular**	Enfermedades infecciosas y parasitarias Inmunología Biología molecular Farmacología
6	**Salud Poblacional y Cuidados Sanitarios**	Salud pública, enfermería y atención primaria

Finalmente, cabe mencionar que actualmente el INIBIC se encuentra en proceso de análisis y evaluación de nuevos grupos de investigación a la estructura científica del Instituto. En este sentido, se están valorando la integración de grupos que desarrollan su actividad científica en los siguientes ámbitos:

- Factores genéticos de patologías.
- Relación entre estructura y función del encéfalo y del Sistema Nervioso Central.

- Investigación en química molecular y de materiales.
- Bases genéticas y moleculares en enfermedades neurológicas y enfermedades raras relacionadas.

Ante los datos y resultados expuestos en el presente ejercicio de priorización de la investigación en el INIBIC, se observa que la gran parte de las áreas que han sido identificadas como prioritarias tras la aplicación del modelo se encuentran cubiertas por los grupos de investigación del Instituto. En la medida de lo posible, los esfuerzos a corto y medio plazo se deberán centrar en dar cobertura a los ámbitos y áreas temáticas priorizadas con menores recursos dedicados, de forma que se pueda dar respuesta a estas necesidades detectadas.

1. ÁREA 1. ENVEJECIMIENTO, INFLAMACIÓN Y MEDICINA REGENERATIVA

Introducción

Actualmente, el área de Envejecimiento, Inflamación y Medicina Regenerativa está constituido por cuatro grupos. De los cuales, tres [Envejecimiento e Inflamación (ENVEINF), Reumatología (GIR) e Investigación en Gerontología (CIG)] forman parte del mismo desde que se constituyó el INIBIC; y un cuarto [Terapia Celular y Medicina Regenerativa (TCMR)] se ha incorporado en 2017 como grupo consolidado. Todos ellos son grupos multidisciplinares compuestos en su mayoría por investigadores clínicos y básicos y profesores de la Universidad de A Coruña del Departamento de Fisioterapia, Medicina y Ciencias Biomédicas, que cuentan con una experiencia de más de 20 años.

El área de Envejecimiento, Inflamación y Medicina Regenerativa tiene como objetivo común mejorar la calidad de vida de las personas mayores. Para ello, utiliza abordajes diferentes que incluyen estudios epidemiológicos y de mecanismos de daño y reparación tisular, en el envejecimiento y enfermedades asociadas que permitan identificar factores de riesgo o protectores de aspectos vinculados a enfermedades relacionadas con el envejecimiento y al envejecimiento en sí mismo. El fin último es identificar biomarcadores de enfermedad y fragilidad y predictivos de respuesta a tratamiento y establecer estrategias de salud pública o intervenciones farmacológicas que favorezcan un envejecimiento libre de discapacidad, al mismo tiempo que representan notables ahorros terapéuticos. En definitiva, generar un conocimiento multidisciplinar que permita avanzar en esta materia.

Principales proyectos colaborativos

Se mantendrán las líneas actuales y se sumarán aquellas que se indican.

- El Grupo de Reumatología (GIR) colabora con el Grupo de Terapia Celular y Medicina Regenerativa (TCMR), coordinado por la Dra. Silvia Mª Díaz Prado, en la generación de líneas celulares mesenquimales de pacientes con artrosis y donantes sanos. En los últimos cuatro años, estos dos grupos han producido siete publicaciones conjuntas, y la proyección es que se mantengan estos indicadores.

- GIR también colabora con el Grupo de Inflamación y Envejecimiento (ENVEINFL), coordinado por la Dra. Mª José López Armada. Ambos grupos participan en las siguientes iniciativas:
    - Convenio firmado con la empresa farmacéutica Gebro S.A. para la realización de un estudio preclínico farmacodinámico y farmacocinético de la inyección intraarticular de la combinación LGP07-15 y de metotrexato en un modelo de artrosis quirúrgico en rata.
    - Además, estos dos grupos son miembros de la Red de Inflamación y Enfermedades Reumáticas (RIER) del Instituto de Salud Carlos III, y colaboran en el desarrollo del objetivo 5 (Efectos terapéuticos de la suplementación de la dieta con resveratrol en un modelo AIA de artritis reumatoide) del WP3 (Preclinical and clinical interventions for treatment development) del Programa de Fisiopatología.
    - Continuando con la línea de alimentación, salud y enfermedad, nos planteamos colaborar en la evaluación de los efectos terapéuticos de los ácidos grasos omega 3 en el proceso inflamatorio y en la sintomatología en pacientes con AR.

      Estos dos grupos han producido en los últimos cuatro años cuatro artículos colaborativos, producción que se espera mantener en los próximos años.
- ENVEINFL colabora con TCMR en la línea de disfunción mitocondrial y enfermedades asociadas al envejecimiento. Estos dos grupos han producido en los últimos cuatro años dos artículos colaborativos. Asimismo, uno de sus miembros participa como investigador colaborador en uno de los proyectos de la Dra. López-Armada. Se espera mantener esta producción en los próximos años.

Principales colaboraciones con otras áreas del Instituto e intereses de colaboración adicionales

Se mantendrán las colaboraciones actuales y se sumarán aquellas que se indican.

- Además de las colaboraciones dentro del área, GIR mantiene una extensa colaboración con grupos que pertenecen a todas las áreas del Instituto.
    - Grupo de Insuficiencia Cardíaca avanzada y trasplante cardíaco (IP: Nieves Doménech García/ Mª Generosa Crespo Leiro, Área 2). Colaboración dentro del proyecto de excelencia (Asignación de haplogrupos mitocondriales en pacientes

con cardiopatías, PIE16/00054).

- Grupo de Cirugía cardíaca (IP: Víctor Bautista Hernández, Área 2). Asignación de haplogrupos mitocondriales en pacientes operados de cardiopatía isquémica, valvular y congénita.
- Grupo de Plasticidad Epitelial y Metástasis (IP: Angélica Figueroa Conde-Valvis, Área 3). Realización de análisis proteómicos.
- Avances en Telemedicina e Informática Sanitaria (IP: Guillermo Vázquez González, Área 4). Aplicación registro de resultados Plataforma de Genómica (ApInvest) y bases de datos cohortes.
- Grupo de Toxicogenética (IP: José Luis Fernández García, Área 5). Implicación de los telómeros en las enfermedades reumáticas y estudio de la relación entre haplogrupos mitocondriales y longitud telomérica.
- Grupo de Investigación en Microbiología (IP: Germán Bou, Área 5). Realización de estudios proteómicos de vesículas de *Acinetobacter baumanii*.
- Grupo de Virología Clínica (Dr. Enrique Míguez Rey, Área 5). Colaboración en el proyecto de Excelencia PIE16/00054.
- Grupo Epidemiología Clínica y Estadística (IP: Sonia Pértega, Área 6). Análisis estadístico de datos y diseño experimental.

- El grupo TCMR colabora:
  - Grupo de Investigación en Microbiología (IP: Germán Bou, Área 5). En la línea de investigación en "Salud oral y relación sistémica", estudiando y caracterizando la flora bacteriana asociada a la periodontitis.
- El grupo ENVEINF colabora:
  - Grupo de Enfermedades Endocrinas, nutricionales y metabólicas (Dr. Miguel Pérez Fontán, Área 2). FIS PI15/02218 y PI18/01803 (“Papel de la disfunción mitocondrial en los cambios estructurales y funcionales de la membrana peritoneal en pacientes tratados con diálisis peritoneal. Efecto de una dieta antioxidante” y “Papel de la autofagia en el remodelado de la membrana peritoneal asociado a pacientes tratados con diálisis peritoneal. Efecto de una dieta antioxidante”.

- El grupo GIG está en trámites de colaboración con:
    - Grupo de Insuficiencia Cardíaca avanzada y trasplante cardíaco (IP: Mª Generosa Crespo Leiro, Área 2). "Estudio de los efectos de estrategias de ejercicio físico multicomponente sobre la función cardiovascular, neuromuscular y sobre la calidad de vida y la función cognitiva en adultos mayores con insuficiencia cardiaca".

1.1. Envejecimiento e Inflamación

Presentación/descripción del grupo

El grupo de Envejecimiento e Inflamación del INIBIC lleva más de 10 años estudiando mecanismos celulares y moleculares implicados en el proceso de envejecimiento y patologías asociadas al mismo, así como su regulación farmacológica, con un perfil claramente traslacional. Está coordinado por la Dra. López-Armada, que tuvo la gran suerte de iniciarse en el mundo de la investigación de la mano del Dr. Egido (1990-95, Fundación Jiménez Díaz), con quien desarrolló su tesis doctoral, que fue Premio extraordinario de Doctorado. Su primera estancia postdoctoral (1995-2001, Fundación Jiménez Díaz) la realizó en la Unidad de Reumatología dirigida por el Dr. Herrero-Beaumont. Posteriormente, en 2002, se trasladó a Galicia con un contrato Ramón y Cajal al laboratorio de Reumatología del CHUAC, dirigido por el Dr. Blanco. En el año 2007 obtuvo un contrato FIS Miguel Servet, y ello le permitió iniciar su actividad como investigadora independiente, constituyendo el grupo de Envejecimiento e Inflamación. A lo largo de estos años ha desarrollado una línea de investigación principal, el estudio de distintos mecanismos de daño y reparación tisular, en patología renal y articular. Dentro de estos mecanismos ha estado especialmente interesada en los procesos que regulan el número de células (apoptosis/inflamación), y también en la matriz extracelular. En la década actual, se ha centrado en el papel de la disfunción mitocondrial en el desarrollo de la respuesta inflamatoria en enfermedades asociadas al envejecimiento, especialmente enfermedades reumatológicas, extendiendo su área de interés en los últimos años hacia los procesos conducentes al fracaso terapéutico de la diálisis peritoneal. Asimismo, está interesada en conocer el efecto de la dieta con compuestos de origen natural, como el resveratrol o el omega-3, sobre la modulación de estos mecanismos. El éxito de esta trayectoria fue reconocido por el ISCIII en la evaluación de su contrato Miguel Servet en el año 2012, al otorgar a la Dra. López-Armada la "Categoría A", accediendo al programa de Estabilización de Investigadores en el SNS. Esta actividad y experiencia científica se ha visto reflejada en la participación en más de 28 proyectos (14 de ellos como IP), publicación de 45 artículos, 5 capítulos de libro, 4 revisiones y la presentación de

alrededor de 300 comunicaciones entre congresos nacionales e internacionales. Asimismo, está integrada en diversas Redes y Agrupaciones de Investigación (RIER: Red de Inflamación y Enfermedades Reumáticas; FRAILNET: Red Gallega de Fragilidad; Agrupación Estratégica CICA-INIBIC).

Como ya se ha mencionado, y gracias a la incorporación de personal de investigación de la Unidad de Diálisis Peritoneal del Hospital Universitario de A Coruña, el interés del grupo se ha extendido en los últimos años a los mecanismos que derivan al fracaso terapéutico de la diálisis peritoneal. Así, el Grupo de Diálisis Peritoneal del Hospital Universitario de A Coruña es uno de los más activos del país desde hace más de dos décadas. Tiene amplia experiencia en monitorización del funcionalismo peritoneal, tema sobre el que ha publicado múltiples artículos en revistas indexadas. Asimismo, la incorporación al grupo de un doctor en fisioterapia ha potenciado el estudio de compuestos de origen natural de la dieta como forma de prevención de la enfermedad.

En la actualidad el grupo de Envejecimiento e Inflamación está formado por la Dra. López-Armada, además de 5 médicos adjuntos de plantilla, 1 profesor en fisioterapia, 2 predoctorales y varios estudiantes en prácticas.

Líneas de trabajo – objetivos científicos

Nuestra actividad gira en torno a dos grandes líneas de trabajo, siempre acordes con el objetivo principal del grupo: estudio de los mecanismos de daño y reparación tisular en enfermedades asociadas al envejecimiento, que se corresponden con los dos objetivos científicos principales.

1. Estudio de los mecanismos celulares y moleculares implicados en los efectos deletéreos de la diálisis peritoneal.

La finalidad de este objetivo es conocer la implicación de la disfunción mitocondrial en los cambios estructurales y funcionales de la membrana peritoneal en pacientes tratados con diálisis peritoneal, que acaban haciendo inviable la técnica de diálisis peritoneal, y establecer si sus valores presentan correlación con la activación del inflamasoma, niveles de autofagia y remodelado de la membrana peritoneal; así como con parámetros de interés clínico.

1. Identificación de nuevas dianas terapéuticas implicadas en el proceso fibrótico que caracteriza los efectos deletéreos de la diálisis peritoneal.
2. Búsqueda de biomarcadores para el diagnóstico precoz del fallo de membrana.
3. Estudio del efecto protector de la dieta frente a las consecuencias deletéreas de la

exposición al líquido de diálisis.

2. Estudio de la implicación de la disfunción mitocondrial sobre el desarrollo de la respuesta inflamatoria y su implicación en diferentes patologías articulares. Esta segunda línea se centra en la que ha sido tradicionalmente la línea principal del grupo: la implicación de la disfunción mitocondrial en la respuesta inflamatoria en diferentes patologías articulares, en particular la artritis reumatoide y la artrosis, y el efecto de la dieta sobre estas patologías.

1. Identificación de nuevas dianas terapéuticas implicadas en la fisiopatología de la respuesta inflamatoria que define la artritis reumatoide.
2. Búsqueda de biomarcadores que monitoricen la respuesta al tratamiento.
3. Determinar el posible efecto protector de moléculas antioxidantes naturales de la dieta frente a las consecuencias inflamatorias de la disfunción mitocondrial en células implicadas en la patología de la artritis reumatoide.

Metodología de trabajo – técnicas y herramientas específicas diferenciales

Las técnicas de trabajo diferenciales se centran en el desarrollo de modelos animales de experimentación en patologías asociadas al envejecimiento, entre los que destacan el modelo de artritis inducida por antígeno, uno de los modelos más ampliamente utilizado en el estudio de la patogénesis de la artritis reumatoide, que permite estudiar la enfermedad en su fase temprana, intermedia y una vez establecida; y un modelo de exposición de la membrana peritoneal al líquido de diálisis, el cual permite analizar la secuencia de fenómenos que a largo plazo derivan en la pérdida de integridad de la membrana peritoneal haciendo inviable la técnica. Estos modelos permiten evaluar la eficacia de posibles terapias o actuaciones que permiten monitorizar la eficacia al tratamiento en estudios preclínicos.

Asimismo, en el marco de nuestra investigación clínica, el grupo dispone de una colección de muestras de pacientes en diálisis peritoneal que se mantienen en el Biobanco del INIBIC (“Colección de muestras para el desarrollo de la línea de investigación en enfermedades renales” con Código de Registro: C.0003424). En relación, desarrollamos plataformas y registro de pacientes, ensayos clínicos y estudios observacionales, además del análisis estadístico necesario para la interpretación y discusión de los resultados.

Por último, el grupo de Envejecimiento e Inflamación tiene sobrada experiencia en las técnicas clásicas de Biología Molecular y Biología Celular como son: citometría de flujo, inmunodetección, técnicas de aislamiento y fraccionamiento celular, expresión de genes y proteínas, características morfológicas y actividad celular, técnicas de proliferación y muerte celular y

ensayos de actividad nuclear, además de técnicas histológicas (obtención, fijación, inclusión, corte y tinción de los tejidos o células y análisis microscópico).

Respecto a acciones para promover la integración de la dimensión de género, cabe destacar que una de las patologías en las que está centrada nuestra investigación, la artritis reumatoide, es tres veces más frecuente en mujeres que en hombres. Por el contrario, la enfermedad renal crónica afecta particularmente a los varones, a sujetos de edad avanzada o con enfermedad cardiovascular.

Actividades actuales y futuras del grupo

Las actuales y futuras actividades del grupo, de nuevo giran en torno a los dos objetivos científicos principales del mismo.

Proyectos de investigación en curso

- Papel de la disfunción mitocondrial en los cambios estructurales y funcionales de la membrana peritoneal en pacientes tratados con diálisis peritoneal. Efecto de una dieta antioxidante. FIS PI15/02218. Investigador principal: Dra. López-Armada.
- Papel de la autofagia en el remodelado de la membrana peritoneal asociado a pacientes tratados con diálisis peritoneal. Efecto de una dieta antioxidante. FIS PI18/01803. Investigador principal: Dra. López-Armada.
- Evaluación de los efectos de la suplementación de la dieta con resveratrol en la muerte celular. Item 106. RIER RD16/0012/0002. (RIER) Investigador colaborador: Dra. López-Armada.
- Estudio preclínico farmacodinámico y farmacocinético de la inyección intraarticular de la combinación LPG07-15 y de metotrexato en un modelo de artrosis quirúrgico en rata. Investigador co-principal: Dra. López-Armada.

Proyectos de investigación en fase de planificación y diseño

- Análisis del daño mitocondrial como potencial biomarcador de supervivencia en diálisis peritoneal. (Solicitud proyecto Sociedad Española de Nefrología). Investigador principal: Dra. López-Armada. Este proyecto es continuación de nuestra última área de interés focalizada en los procesos conducentes al fracaso terapéutico de la diálisis peritoneal. Los resultados obtenidos hasta el momento sugieren que el nivel de ADNmt en el dializado podría servir como biomarcador de la lesión tisular temprana, así como en la monitorización del daño a la membrana peritoneal inducido por la diálisis peritoneal.

Parte de estos resultados han sido premiados con el Premio a la mejor Comunicación Oral en el último Congreso Iberoamericano de Nefrología y Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología y aceptados como presentación oral en el próximo Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología La idea es confirmar los resultados obtenidos en un número mayor de pacientes de nuestra cohorte y validar los resultados obtenidos en cohortes diferentes para lo que se solicitará la colaboración de otros grupos nacionales o internacionales.

- Modulación de la vía autofágica en células circulantes en artritis. Efecto de la dieta. Estudio en modelo experimental y pacientes. Solicitud próxima convocatoria RIER Investigador colaborador: Dra. López-Armada. Previamente hemos demostrado que la administración oral del resveratrol es capaz de modular las características principales de la artritis reumatoide, como son una reducción de la hiperplasia sinovial, una disminución del infiltrado inmune hacia la articulación y de la producción de mediadores inflamatorios, y una reducción del estrés y daño oxidativo típicos de una articulación artrítica, previniendo así el desarrollo y progresión de la enfermedad. Además, hemos visto que la disfunción mitocondrial en sinoviocitos y condrocitos participa en su respuesta inflamatoria al inducir la producción de mediadores inflamatorios y angiogénicos y amplificar el efecto de diferentes citoquinas. En este proyecto nos vamos a centrar en las células circulantes, otro de los actores fundamentales en la patogenia de la autoinmunidad sistémica de la AR.
- Ensayo Clínico Aleatorizado cuyo objetivo es evaluar los efectos terapéuticos de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 en el proceso inflamatorio y en la sintomatología en pacientes con artritis reumatoide de inicio. Este ensayo está alineado con uno de los principales intereses del grupo, que es la prevención de la aparición de enfermedad, dado que cada día está más claro que alimentación salud y enfermedad van de la mano.

Principales colaboraciones con otros grupos

Grupo de Reumatología. Colaboramos con el coordinador del grupo, el Dr. Blanco, a) siendo IP y Co-IP, respectivamente, del contrato privado “Estudio preclínico farmacodinámico y farmacocinético de la inyección intraarticular de la combinación LPG07-15 y de metotrexato en un modelo de artrosis quirúrgico en rata”. b) Investigador colaborador de la Red RD16/0012/0002. Inflamación y enfermedades reumáticas (RIER). Coordinada por el Dr. Pablos a nivel nacional y por el Dr. Blanco en el nodo del INIBIC. c) Además de contar con su colaboración en el estudio de Estrategias dietéticas dirigidas al tratamiento de enfermedades

reumáticas. Trabajo aceptado en EULAR 2019 (European League Against Rheumatism) con el título "Resveratrol-enhanced autophagic flux reduces severity of experimental rheumatoid arthritis" (JA Fernández Rodríguez, M Almonte Becerril, O Ramil Gómez, S Viñas Diz, L Hermida Carballo, A Vela Anero, A Concha, M Camacho Encina, FJ Blanco, MJ López Armada). d) Colaboración como editores, editor jefe y editor asociado, respectivamente, de la revista Reumatología Clínica, órgano oficial de difusión científica de la Sociedad Española de Reumatología (SER) y del Colegio Mexicano de Reumatología (CMR).

Grupo de Enfermedades Endocrinas, nutricionales y metabólicas. Colaboramos con uno de los investigadores de este grupo, el Dr. Miguel Pérez Fontán, del Servicio de Nefrología, el cual es investigador colaborador en los dos últimos proyectos concedidos a la IP del grupo. Esta colaboración ha resultado, por el momento, en un trabajo actualmente en preparación que en el último Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología y Congreso Iberoamericano de Nefrología, con título "Implicación de la disfunción mitocondrial en la fisiopatología de la membrana peritoneal en pacientes tratados con diálisis peritoneal (O Ramil-Gómez, JA Fernández-Rodríguez, A Rodríguez-Carmona, M Pérez-Fontán, L Hermida Carballo, T Ferreiro-Hermida, MJ López-Armada), ha obtenido el Premio a la mejor Comunicación Oral. Además de otras tres comunicaciones con temática similar en Congresos de nuestra área.

Grupo de Terapia Celular y Medicina Regenerativa. Colaboramos con el Dr. Carlos Vaamonde-García, el cual forma parte del último proyecto FIS concedido de la IP. Además de participar en otros proyectos pendiente de resolución. Asimismo, acaba de publicar junto con la IP una revisión sobre el papel de la disfunción mitocondrial en las enfermedades reumáticas (Vaamonde-García C, López-Armada MJ. Role of mitochondrial dysfunction on rheumatic diseases. Biochem Pharmacol. 2019 Jul. Q1, FI:4,235).

Grupo de Gerontología. La Dra. López-Armada es colaboradora de la Red Gallega de Fragilidad (FRAILNET), de la cual es coordinador el Profesor Millán.

Maylin Almonte Becerril. Profesor Universidad Intercultural Estado de Puebla. México. Evaluación costo/beneficio del uso de la apiterapia para el tratamiento complementario de la artritis reumatoide.

RED RIER (Red de Investigación en Inflamación y Enfermedades Reumatológicas). Dr. José Luis Pablos, Instituto i+12.

Contribución al SNS a través de mejoras en la práctica clínica

La línea de investigación del Grupo de Envejecimiento e Inflamación se enmarca dentro de las

líneas prioritarias de las políticas de I+D+i de España en el campo de la salud y, por extensión, del bienestar social. En este sentido, es evidente que el interés que el envejecimiento despierta se produce a diferentes niveles, no solo en el ámbito de la salud de la población afectada, sino también en el ámbito económico, ya que la enfermedad/dependencia de las personas mayores repercute en la economía familiar y, en consecuencia, en la economía nacional. Desde el punto de vista monetario, el envejecer de forma saludable supone un ahorro importante en el coste para el SNS. Con las cifras en la mano, las personas con más de 65 años consumen más del 50% de los recursos hospitalarios y más del 40% del gasto sanitario total. En relación con el consumo farmacéutico, las personas mayores consumen un 75% del gasto farmacéutico. Todo ello forja que la temática de envejecimiento sea una línea de investigación prioritaria en el plan nacional de I+D+i vigente, objetivo prioritario en el plan actual de salud de Galicia, junto con las prioridades del plan nacional de I+D+I y en el programa marco de la Unión Europea Horizonte 2020.

En particular, la actividad científica de la línea de investigación del grupo está destinada a fomentar la investigación de las bases biológicas que permitan entender la salud y desarrollar actividades de prevención y detección precoz de procesos patológicos de gran prevalencia. Además, el desarrollo de diferentes modelos animales es especialmente relevante, ya que las agencias reguladoras solicitan que los ensayos preclínicos se lleven a cabo en al menos dos especies diferentes para asegurar un salto exitoso a la clínica. En su conjunto, los resultados obtenidos de esta línea de investigación pueden suponer una mejora del impacto socioeconómico de este tipo de patologías en el SNS.

1.2. Gerontología

Presentación/descripción del grupo

El Grupo de Investigación en Gerontología (http://www.gerontologia.udc.es) de la Universidad de A Coruña (UDC), con más de 27 años de experiencia, fue creado en 1992 con el objetivo de profundizar en el envejecimiento y en los aspectos vinculados al mismo para mejorar la calidad de vida de las personas mayores y fomentar un envejecimiento activo y saludable. El GIG integra profesionales del campo de las Ciencias de la Salud y Ciencias Sociales, con amplia experiencia en Gerontología, tanto desde el punto de vista de la investigación como de la formación especializada y la asistencia. Grupo de naturaleza interdisciplinar, está formado por 17 miembros de los cuales 12 son doctores y 5 están realizando actualmente su tesis doctoral.

El grupo muestra un amplio historial científico en los últimos años, participando en 49 proyectos

de ámbito internacional, europeo y autonómico enfocados a la investigación dirigida a mejorar la calidad de vida de las personas mayores.

Líneas de trabajo – objetivos científicos

La investigación definida por nuestro grupo tiene dos grandes objetivos generales:

- Generar conocimiento científico sobre aspectos vinculados al proceso de envejecimiento: fragilidad, estado cognitivo, estado funcional, estado emocional, malnutrición…, como principales factores de riesgo en la pérdida del estado de salud y posible institucionalización de las personas mayores.
- Promover planes de promoción de la independencia y el envejecimiento saludable con el fin de dar respiro al servicio sociosanitario español.

Entre las líneas de investigación que actualmente tiene el GIG en curso (LC), cabe destacar:

LC 1.- TIC y personas mayores

LC2.- Estudios de base poblacional: asociaciones, factores de riesgo y protectores en las principales patologías geriátricas

LC3.- Fragilidad y personas mayores

LC4.- Ejercicio físico en personas mayores

LC5.- Intervención no farmacológica en personas mayores con demencia

LC6.- Cuidadores de personas mayores con fragilidad y/o dependencia

LC7.- Detección de marcadores neuropsicológicos/psicofisiológicos de DCL y fragilidad

Dichas líneas se pretenden enmarcar dentro de la investigación realizada en el INIBIC para su promoción dentro del área de envejecimiento, inflamación y medicina regenerativa.

En los últimos años el GIG se ha dedicado a mejorar la calidad de vida de las personas mayores, tanto de las que residen en comunidad como de las que viven o acuden a instituciones (residencias y centros de día) a través de las diferentes líneas de investigación, destacando las patologías neurodegenerativas, la fragilidad y la dependencia y la intervención no farmacológica en personas mayores a través de la investigación enmarcada en diferentes programas tanto nacionales como internacionales y ha participado en diversos proyectos de I+D+i mostrando una amplia capacidad investigadora. Mediante estudios epidemiológicos longitudinales el grupo pretende conocer la realidad de la población mayor, analizar sus necesidades e identificar los factores de riesgo o protectores de algunos de los síndromes o aspectos más vinculados al

envejecimiento: fragilidad, caídas, dependencia, discapacidad, deterioro cognitivo, deterioro funcional, comorbilidad, polimedicación…

Actividades actuales y futuras del grupo

Proyectos de investigación en curso

- ED431F 2017/09. Identificación de marcadores psicofisiológicos de deterioro cognitivo leve en personas mayores: Seguimiento longitudinal, evolución a demencia, y relación con el síndrome de fragilidad (2017-2021). Consolidación- Proyectos de Excelencia (Xunta de Galicia). El objetivo es identificar potenciales biomarcadores (neuropsicológicos, electrofisiológicos y moleculares/celulares) de detección temprana o de seguimiento de deterioro cognitivo leve (DCL) y su evolución a demencia, así como explorar su relación con el síndrome de fragilidad. Es un proyecto de carácter longitudinal que trata de estudiar el proceso de envejecimiento saludable y DCL mediante pruebas neurocognitivas estandarizadas, incluyendo el registro mínimamente invasivo de la actividad eléctrica del cerebro a través del análisis de Potenciales Evocados (PEs) ante diversas tareas cognitivas relacionadas con la atención y la memoria. Esto permitirá la detección temprana de las personas mayores con mayor riesgo de desarrollar DCL o algún tipo de demencia, como la enfermedad de Alzheimer (EA). Los resultados serán de utilidad para conocer en mayor profundidad el constructo DCL, diferenciar los pacientes mayores con DCL de los mayores sanos y, sobre todo, identificar precozmente a aquellos en los que el DCL es el resultado de un proceso patológico progresivo que puede evolucionar a demencia (marcadores psicofisiológicos de vulnerabilidad).

Además, actualmente los miembros del grupo dirigen las siguientes tesis de doctorado:

- Estudio longitudinal del perfil de una población de personas mayores que demandan atención en un servicio de Geriatría hospitalario y desarrollo de un protocolo de intervención sobre una población de sujetos prefrágiles.
- Intervención no farmacológica sobre los síntomas psicológicos y conductuales en personas mayores con demencia: luminoterapia vs. estimulación multisensorial.
- Estado nutricional y factores asociados en una muestra de personas mayores frágiles.
- Valoración gerontológica integral en una muestra de personas mayores comunitarias, con especial enfoque hacia la fragilidad.

- Estudio longitudinal de los marcadores neuropsicológicos y psicofisiológicos de deterioro cognitivo y su conversión a demencia en una población de personas mayores, en relación con el síndrome de fragilidad.
- Estudio de la fragilidad y su impacto sobre la capacidad funcional en personas mayores de 65 años de Galicia y norte de Portugal. Diferencias en función del género y lugar de residencia.

Proyectos de investigación en fase planificación y diseño

Los proyectos de investigación en fase de planificación y diseño que se proponen realizar en los próximos 5 años en colaboración con otros grupos de investigación del INIBIC (en la forma en que se describió en apartados anteriores) o de forma aislada para cada una de las líneas son:

LC 1.- TIC y personas mayores

- A través de la OTRI-UDC estamos buscando socios para posibles colaboraciones en convocatorias futuras en Horizonte 2020.

LC2.- Estudios de base poblacional: asociaciones, factores de riesgo y protectores en las principales patologías geriátricas y LC3.- Fragilidad y personas mayores

- Efectividad de la Valoración Gerontológica Integral y seguimiento longitudinal a largo plazo de las personas mayores para promover el envejecimiento activo. Programa de Promoción de la Salud" (VERISAÚDE+).
- Innovación sobre la fragilidad en la Eurorregión Galicia—Norte de Portugal para mejorar la calidad de vida de los mayores y personas con discapacidad (FRAGILESS_GAL_POR).

LC4.- Ejercicio físico en personas mayores

- Importancia de la velocidad de movimiento en el entrenamiento de fuerza en personas mayores y frágiles: efectos sobre rendimiento muscular, funcionalidad y esfuerzo muscular en tareas cotidianas (VELFUN+65). Colaboración otros grupos INIBIC.

LC5.- Intervención no farmacológica en personas mayores con demencia

- Efecto de diferentes intervenciones no farmacológicas en personas con demencia y comparación entre las mismas.

LC6.- Cuidadores de personas mayores con fragilidad y/o dependencia

- 2012-2013: Programa de apoyo a domicilio dirigido a los cuidadores de personas mayores.

- 2013-2016: Programa intergeneracional de promoción del envejecimiento saludable.

LC7.- Detección de marcadores neuropsicológicos/psicofisiológicos de DCL y fragilidad

- Determinación de la eficacia de un programa computarizado de estimulación cognitiva mediante técnicas psicofisiológicas en mayores con y sin deterioro cognitivo.
- Técnicas psicofisiológicas para el seguimiento de los procesos cognitivos superiores en personas con demencia.

Nueva línea de investigación propuesta, NL1.- Intervención nutricional como nueva estrategia de recuperación de la capacidad funcional en pacientes frágiles. En los últimos años, la intervención nutricional ha empezado a considerarse como un componente importante en el manejo del síndrome de fragilidad. Sin embargo, la mayoría de los estudios publicados intervienen nutricionalmente sobre grupos heterogéneos de pacientes mayores en riesgo de malnutrición, y los resultados acerca de los efectos positivos sobre la capacidad funcional son poco concluyentes. La mayor parte de las intervenciones en el ámbito nutricional son multidisciplinarias y engloban la suplementación oral para cubrir las necesidades energéticas y la utilización de nutrición artificial, frecuentemente combinadas con entrenamiento físico personalizado (Cuesta & Matía, 2014). Recientemente, se han hecho avances en este tipo de intervenciones y se considera que una mayor ingesta proteica es un factor independiente protector de fragilidad. Por ejemplo, en algunos estudios se ha demostrado que el suplemento proteínico-energético administrado a mayores malnutridos con baja movilidad mejora la función física. Se ha demostrado, también, que una intervención nutricional a corto plazo mediante suplementos proteínicos y vitamina D junto con supervisión dietética reduce de manera significativa el número de caídas en mayores malnutridos (Neelemaat et al., 2012), factor de riesgo destacado de la fragilidad por su estrecha relación con la aparición de sarcopenia. Más recientemente, se ha comprobado que los suplementos nutricionales comerciales que incrementan la ingesta proteínica-calórica y de micronutrientes (suplementos de hierro y folato, vitamina B6, vitamina B12, vitamina D, calcio) mejoran la capacidad física y reducen la fragilidad tras 24 semanas de ingesta diaria (Ng et al., 2015). En general, el tratamiento nutricional resulta eficaz al conseguir una ganancia de peso, y un aumento de la masa muscular y de la fuerza de prensión manual.

Principales colaboraciones con otros grupos

El GIG, fruto de su participación en proyectos, mantiene colaboraciones con grupos internacionales en este campo (University of Rome “La Sapienza” en Italia; Universidade do Porto e de Aveiro, Instituto Politécnico de Braganza e de Viana do Castelo en Portugal; University

of South Florida-Tampa en Estados Unidos, Leibniz Research Centre for Working Environment and Human Factors – IFADO en Dortmund, Alemania, Universidade de Gabrovo en Bulgaria, Universidade de Reading en Reino Unido).

Además, estamos en trámites de colaboración con la Dra. Marisa Crespo, referente nacional e internacional en el campo de la cardiología y que coordina el Grupo de Insuficiencia cardiaca avanzada y trasplante cardíaco en el INIBIC.

Por último, destacar el vínculo que el GIG tiene con el colectivo de las personas mayores, principal objetivo de sus investigaciones, gracias a convenios para la realización de actividades conjuntas de investigación, con entidades como la Asociación Provincial de Pensionistas y Jubilados UDP de A Coruña, la Federación de Asociaciones Gallegas de Familiares Enfermos de Alzheimer y Otras Demencias (FAGAL), la Asociación de Familiares de Alzheimer de Ferrolterra (AFAL), la Sociedad Española de Enfermería Geriátrica y Gerontológica o la Fundación Valdegodos.

Contribución al desarrollo del SNS a través de mejoras en la práctica clínica

El GIG está centrado principalmente en la investigación clínica aplicada, por lo que todos los proyectos realizados hasta el momento, así como la nueva línea de investigación propuesta, están centradas en las principales alteraciones de la salud que presentan las personas mayores, así como en modelos de detección precoz e intervención personalizada.

Desde el punto de vista de la salud pública, no hay duda de que el conocimiento de la prevalencia y la incidencia de la población gallega en lo que respecta a la demencia y la enfermedad de Alzheimer, además de facilitarnos el conocimiento de la situación actual de este colectivo, nos permitirá poner en marcha modelos de intervención más adecuados de acuerdo a las necesidades detectadas.

Por otro lado, la determinación de biomarcadores y su correlación con otros registros nos permitirá conocer mejor el proceso del deterioro cognitivo, así como el resultado de la aplicación de programas de intervención no farmacológica.

Por último, se proponen diferentes proyectos cuya consecución tendrá una repercusión importante sobre el colectivo al que van dirigidos y, consecuentemente, sobre los modelos de salud pública instaurados, ya que los resultados de investigación deben informar la toma de decisiones en todas las etapas del proceso. Los resultados de investigación son esenciales para informar políticas que mejoren la eficiencia y la equidad de los servicios.

Resaltar la necesidad de esa transferencia de investigación básica y aplicada al sistema de salud

pública, ya que tal y como define la Organización Mundial de la Salud, se debe poner mayor énfasis en traducir el conocimiento en acciones para mejorar la salud pública y así acortar la distancia entre lo que sabemos y lo que de hecho hacemos. El informe de OMS sobre el estado de los objetivos del milenio determinó que incrementando el acceso a la evidencia científica se puede mejorar la toma de decisiones y salvar millones de vidas de una manera económica y eficiente.

La investigación de calidad y la innovación han sido y serán cada vez más importantes para encontrar soluciones a los problemas sanitarios, afrontar amenazas predecibles e impredecibles para la seguridad humana, aliviar la pobreza y acelerar el desarrollo, contribuyendo a la equidad y también para alcanzar los objetivos de desarrollo del milenio relacionados con la salud (Johnston et al., 2006; Martin & Tan, 2007).

Diferentes gobiernos, organizaciones como la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Consejo de Investigación en Salud para el Desarrollo (COHRED, por sus siglas en inglés) y la comunidad internacional en investigación, han estimulado la promoción, el establecimiento y el fortalecimiento de los Sistemas Nacionales de Investigación en Salud (SNIS), así como el incremento de la producción y uso de investigaciones que aborden las necesidades de salud, equidad y desarrollo (COHRED, 2008; Commission on Health Research for Development, 1990).

En relación al plan estratégico presentado, debemos reseñar los logros alcanzados hasta ahora y que aparecen recogidos en los diferentes apartados de esta memoria y los resultados previstos a lo largo de los próximos cinco años.

Se elaborarán protocolos de buena práctica clínica, tanto en base al conocimiento de la población diana (estudios epidemiológicos) como a los resultados de investigación obtenidos en el seguimiento de las cohortes analizadas y que básicamente estarán formadas por sujetos mayores con y sin alteración cognitiva.

Cabe señalar que, aunque los proyectos referidos pueden ser ambiciosos, sin duda es necesario poder abarcarlos si queremos dar un paso sustancial en el conocimiento de nuestra población de cara a afrontar la problemática que el envejecimiento de la población genera y generará.

Nos gustaría resaltar que, dentro de la línea de las TIC y personas mayores, fruto de la evolución de la teleasistencia clásica y siguiendo los principios básicos de la atención gerontológica, el GIG ha desarrollado un dispositivo integral, que con la denominación de TELEGERONTOLOGÍA®, es un nuevo recurso de Apoyo Gerontológico a Domicilio (AGAD) dirigido a las personas mayores en situación de dependencia y a sus cuidadores, principalmente de la red natural.

Telegerontología®, aprovechando la transmisión de señal a través de Internet, un set box (Pc en el propio domicilio) y un monitor táctil, posibilita diferentes funcionalidades como son: la valoración e intervención cognitiva personalizada de manera remota (Telecognitio®); la realización de videoconferencia (tele-rehabilitación "on line" y profesional en casa); la tele-formación a pacientes y cuidadores o la disponibilidad de una agenda personalizada para cada usuario. Telegerontología® además integra un dispositivo apuntador de diseño propio (Geropad®), totalmente adaptado. Paralelamente, para facilitar la gestión de historiales de los usuarios, se desarrolló el programa Geroges®. La capacidad investigadora en esta línea continúa por la colaboración con diferentes grupos de investigación y asociaciones de personas mayores para testear este u otro dispositivo digital in vivo, con el usuario final. Como resultado de esta investigación, el grupo ha patentado el recurso Telegerontología® y ha realizado 3 registros de software: Telegerontología®, Telecognitio® y Geroges®.

1.3. Reumatología

Presentación/descripción del grupo

El Grupo de Investigación en Reumatología (GIR), dirigido por el Dr. Blanco, desarrolla investigación traslacional en el campo de las enfermedades reumáticas para mejorar la salud de los pacientes reumatológicos. El grupo inició su actividad en lo que hoy es el Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), en 1996, con el estudio de la biología del cartílago en el envejecimiento y la osteoartritis (OA).

A lo largo de su carrera profesional, el Dr. Blanco ha publicado cerca de 320 artículos científicos, que acumulan más de 11.400 citas y su índice H (ISI WoS) es 59. Prueba de su relevancia internacional, recibió en 2017 el Basic Research Award concedido por la Organización Internacional de Investigación en Artrosis (OARSI), siendo el primer investigador español en conseguirlo y el 5º europeo.

En la actualidad, GIR es un grupo Consolidado del INIBIC y Grupo de Referencia Competitiva reconocido por GAIN desde 2017.

GIR es un grupo altamente multidisciplinario compuesto por investigadores clínicos y básicos con perfiles complementarios: reumatólogos, médicos de atención primaria, enfermeros, biólogos, farmacéuticos, químicos y otro personal de apoyo. El grupo está formado por 49 personas, incluidos 20 doctores (7 clínicos), 15 investigadores predoctorales (3 clínicos), 3 técnicos de laboratorio y un informático, entre otros.

Su programa científico se centra en 6 áreas clínicas (artrosis, artritis reumatoide,

espondiloartropatías, conectivopatías, osteoporosis y artritis microcristalina) y 6 líneas de investigación prioritarias, cada una dirigida por un investigador principal del grupo.

Líneas de trabajo – objetivos científicos

1) Unidad de Biología del Cartílago: Dirigida y coordinada por la Dra. Beatriz Caramés, doctora por el Departamento de Medicina de la UDC e investigadora Miguel Servet II-A del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Ha dirigido tres proyectos de investigación financiados por el ISCIII, además de colaborar en otros proyectos internacionales. Ha publicado 28 artículos científicos y su índice H (WoS) es 15. Los objetivos prioritarios de esta Unidad son la identificación de los mecanismos moleculares y celulares que originan y conducen al envejecimiento de las articulaciones, particularmente en la artrosis, y la búsqueda e identificación de nuevas dianas terapéuticas para prevenir y/o retrasar el envejecimiento articular. Esta línea está enmarcada dentro de la Red de Investigación en inflamación y Enfermedades Reumáticas (RIER) del ISCIII.

2) Unidad de Proteómica: Dirigida y coordinada por la Dra. Cristina Ruiz Romero, doctora en Farmacia, investigadora estabilizada Miguel Servet II. Cuenta con más de 20 años de experiencia en el campo de la proteómica. Es autora de más de 70 trabajos en esta área y su índice H (WoS) es 21. Ha desarrollado como IP 12 proyectos relacionado con la identificación y validación de biomarcadores de proteínas. Los objetivos prioritarios de esta Unidad se centran en la búsqueda de biomarcadores proteicos para el diagnóstico, pronóstico y estudio de la respuesta terapéutica en enfermedades reumáticas. Esta línea de investigación se apoya principalmente en la Plataforma de Red de Proteómica del ISCIII (ProteoRed-PRB3) siendo el único grupo gallego que pertenece a la Red.

3) Unidad de Genómica: Coordinada por el Dr. Ignacio Rego Pérez. Doctor en Biología e Investigador Miguel Servet II del ISCIII. Autor de más de 45 trabajos en su área; su índice H es 18. Ha participado en 12 proyectos en esta área (3 como IP). El objetivo principal de esta Unidad es estudiar las bases genéticas de las enfermedades reumáticas, así como su farmacogenética. El Grupo de Genómica es un pionero en el estudio del papel de la genética mitocondrial en la patogénesis, la prevalencia, la incidencia y la progresión de la osteoartritis. Esta línea de investigación forma parte la Red RIER del ISCIII.

5) Unidad de Epigenética: Coordinada por la Dra. Mª del Carmen de Andrés González, doctora en Biología e investigadora Miguel Servet del ISCIII. Ha participado en 22 proyectos, 1 como investigadora principal. Es autora de más de 20 trabajos en esta área y su índice H es 15. El objetivo principal de esta unidad es el estudio de los mecanismos epigenéticos que regulan el proceso artrósico, y la modulación epigenética como diana molecular para el tratamiento de

esta enfermedad, especialmente en sus fases tempranas.

4) Unidad de Medicina Regenerativa: Coordinada por la Dras. Joana Magalhães (Biología) y Elena Fernández Burguera (Ciencia de materiales). Esta Unidad fue creada en 2007, año en el que también se incorpora como miembro del Centro de Investigación Biomédica en Red de Biomateriales, Bioingeniería y Nanomedicina (CIBER-BBN), siendo el único grupo clínico en Galicia que pertenece a esta red. Desde su formación, su equipo ha participado en más de 20 proyectos de investigación y divulgación, de los que se han coordinado un proyecto europeo (IBEROS, POCTEP), 5 nacionales y 2 autonómicos. Se han publicado 26 artículos en revistas de alto impacto en el área y patentado 2 productos audiovisuales con 8 licencias (4 activas). El objetivo principal de esta unidad es el desarrollo de estrategias de medicina regenerativa de tejidos musculo-esqueléticos como soluciones terapéuticas en el ámbito de la artrosis.

6) Unidad de Investigación Clínica: Coordinada por la Dra. Natividad Oreiro, Médico especialista en Reumatología y Doctora en Medicina. Ha participado como investigadora colaboradora en 12 proyectos FIS y es autora de 37 artículos. El personal de esta Unidad es especialista en el diseño y ejecución de ensayos clínicos para la validación de estrategias terapéuticas y técnicas de diagnóstico y pronóstico en enfermedades reumáticas. Desde esta unidad ya se han coordinado unos 150 ensayos clínicos con la industria farmacéutica y 11 ensayos clínicos independientes. La unidad es también responsable de la actualización de las bases de datos clínicas que se utilizan para integrar la investigación básica con la clínica.

Las Unidades 1-5 se encuentran localizadas en las instalaciones del INIBIC en el Edificio Anexo al Hospital Materno Infantil Teresa Herrera, mientras que la Unidad de Investigación Clínica se localiza en el Hospital Universitario A Coruña. Por último, la Unidad de Medicina Regenerativa se encuentra localizada en las instalaciones del Centro de Investigaciones Científicas Avanzadas (CICA) en el Campus de Elviña de la Universidade de A Coruña. GIR pertenece a la Agrupación-Estratégica CICA-INIBIC desde su creación en 2015 y es el único grupo del INIBIC con presencia física en el edificio del CICA.

Metodología de trabajo – técnicas y herramientas específicas diferenciales

GIR es un grupo de investigación traslacional en el que la colaboración y coordinación entre la Unidad de Investigación Clínica y las Unidades de Investigación es fundamental. El personal de la Unidad Clínica (especialistas, médicos de atención primaria y enfermeras) se encarga del correcto diagnóstico de las enfermedades y de la obtención de los datos clínicos de los pacientes. Así mismo, se encargan de obtener todos los consentimientos informados para poder utilizar y almacenar las muestras biológicas donadas. Todas estas muestras son recibidas en el

Laboratorio de Investigación del INIBIC, identificadas y codificadas para ser incluidas en la Colección de Muestras para el Estudio de las Enfermedades Reumáticas, creada por el Dr. Francisco J Blanco, autorizada por el CAEIG (Código Registro 2013/107) e inscrita en el Registro Nacional de Biobancos (Código Sección Colecciones C.0000424). Posteriormente, estas muestras son utilizadas por los diferentes grupos de las líneas anteriormente descritas.

Además, con la colaboración del Grupo de Avances en Telemedicina e Informática Sanitaria, el grupo está creando un entorno de bases de datos para el almacenamiento y explotación de toda la información, tanto clínica como molecular obtenida.

Estudios preclínicos

El grupo de Reumatología cuenta con un laboratorio de cultivos celulares adecuadamente equipado, en el que se aíslan y se mantienen diversos cultivos celulares, tanto primarios como de diversas líneas celulares, y de origen humano, así como de otras especies. El grupo colabora con la Unidad de Cirugía Experimental del INIBIC para la realización de diversos estudios preclínicos utilizando modelos murinos. Así mismo, cuenta con la infraestructura necesaria para la realización de técnicas de histomorfología, histoquímica, inmunohistoquímica e inmunocitoquímica para el estudio de tejidos y células. GIR cuenta con personal especializado para la realización de las diversas técnicas involucradas en estos estudios:

- Aislamiento y cultivo de células primarias y líneas celulares humanas y de otras especies.
- Técnicas de diferenciación celular a linajes mesodérmicos.
- Creación de cíbridos transmitocondriales.
- Modelos animales de artrosis, artritis reumatoide y envejecimiento.
- Modelos animales con ratones conplásticos.
- Técnicas de histología e histomorfología.
- Microscopía óptica y de fluorescencia.
- Análisis mediante tomografía computarizada (microCT) para detección de formación de hueso o reparación de cartílago.

Técnicas proteómicas

El GIR es pionero en el desarrollo y puesta a punto de técnicas proteómicas enfocadas a la búsqueda de biomarcadores peptídicos y proteómicos en las enfermedades reumáticas. Además, cuenta con el apoyo de la Plataforma ProteoRed del ISCIII. Los componentes de la Unidad de Proteómica están especializados en la realización de diversas técnicas, tales como:

- Electroforesis bidimensional e identificación de proteínas mediante espectrometría de masas.
- Técnicas proteómicas basadas en la separación por cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS).
- Proteómica cuantitativa utilizando marcaje (metabólico o iTRAQ), y técnicas sin marcaje.
- Técnicas de proteómica dirigida por monitorización de reacciones múltiple.
- Técnicas de proteómica de inmunoafinidad con microarrays de proteínas.
- Técnicas de proteómica de inmunoafinidad acoplada a espectrometría de masas (SISCAPA).
- Imagen por espectrometría de masas (MSI).

Técnicas de biología molecular y genómica

Estos estudios utilizan principalmente ácidos nucleicos (ARN y ADN nuclear y mitocondrial) obtenidos a partir de diferentes tejidos biológicos (incluyendo entre muchos otros, cartílago, condrocitos, células mesenquimales estromales y células de sangre periférica). Las herramientas adecuadas para llevarlos a cabo están basadas en las técnicas de secuenciación de ácidos nucleicos, análisis de fragmentos y PCR a tiempo real, así como técnicas moleculares para su aislamiento, purificación, evaluación de la calidad y cuantificación. Se realizan estudios genéticos de asociación en los que se analiza la relación de determinados polimorfismos genéticos con distintos parámetros clínicos y de respuesta a diferentes fármacos. El grupo tiene amplia experiencia en esta metodología y se cuenta con la infraestructura necesaria para realizar estos estudios.

- Aislamiento y conservación de ADN genómico (nuclear y mitocondrial) y ARN de muestras biológicas (suero, tejido y células).
- Técnicas de identificación, cuantificación y determinación de la calidad de los productos aislados.
- Técnicas de PCR y PCR a tiempo real, incluyendo ensayos de retrotranscripción.
- Estudios de metilación mediante arrays y técnica de secuenciado de extensión de base simple.
- Técnicas de secuenciación capilar convencional y secuenciación masiva. Análisis bioinformático de secuencias.

Diversas patologías reumáticas, tales como la artrosis y la artritis reumatoide, presentan una

mayor prevalencia en mujeres que en hombres. Las cohortes de pacientes con las que trabaja el grupo son representativas de esta situación, y contienen una mayor proporción de mujeres. Adicionalmente, todos los análisis estadísticos de asociación entre variables epidemiológicas, clínicas y moleculares se realizan teniendo en cuenta el sexo como variable de confusión, por lo que es posible determinar diferencias asociadas. Por otro lado, con carácter general, las unidades de investigación básica trabajan tanto en los experimentos con células como en los que se utilizan modelos animales, con muestras procedentes de ambos sexos. Estos resultados también se analizan, cuando es posible, teniendo en cuenta el sexo como variable independiente.

Actividades actuales y futuras del grupo

Las líneas estratégicas del grupo a desarrollar en los próximos años son:

Unidad de Biología del Cartílago

Esta Unidad tiene en vigor dos proyectos con financiación nacional e internacional, un proyecto del ISCIII (Identificación y validación de dianas terapéuticas en la artrosis asociada a diabetes: Papel de la autofagia, PI17/02059) y el proyecto SEN-OA (Targeting senescent cells in osteoarthritis: an innovative therapeutic approach, 2018-2021), financiado por FOREUM (Foundation for Research in Rheumatology) para la identificación de nuevas moléculas para el tratamiento de la artrosis. Además, participa como miembro colaborador en proyectos internacionales del National Institute of Aging (NIH) de Estados Unidos para identificar nuevas moléculas para retrasar en envejecimiento.

Conjuntamente, la Unidad desarrolla las siguientes líneas prioritarias:

- Estudio y caracterización funcional de los mecanismos moleculares relacionados con el envejecimiento y la degradación del cartílago articular en la artrosis.
- Identificación de nuevas dianas terapéuticas destinadas a prevenir y/o retrasar el envejecimiento articular y la artrosis.
- Consecuencias de las alteraciones metabólicas en la homeostasis del cartílago en las enfermedades musculoesqueléticas.

Unidad de Proteómica

El grupo tiene vigente un proyecto de investigación en Salud de la AES centrado en OA (PI16/02124, 2017-2019) y colabora estrechamente con la Unidad Clínica en el desarrollo de otro centrado en AR (PI17/00404, 2018-2020). Además, se están realizando dos proyectos de

desarrollo tecnológico con los que se espera llevar al mercado un kit de diagnóstico de artrosis temprana [(IN855A 2016/35, 2018-2019) del Programa IGNICIA Proba de Concepto, y DTS17/00200, 2018-2019, del ISCIII)]. A través de estos proyectos se desarrollan las siguientes líneas prioritarias:

- Identificación de marcadores circulantes predictivos de respuesta a tratamiento con sulfato de condroitina/glucosamina o corticosteroides en pacientes con artrosis.
- Identificación de marcadores proteicos relacionados con la actividad de la enfermedad y la predicción de la respuesta a tratamiento con metotrexato o terapias biológicas en el suero de pacientes con artritis reumatoide (en colaboración con la Unidad Clínica).
- Validación y cualificación de paneles de biomarcadores de proteínas para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de la artrosis, la artritis reumatoide y la artritis psoriásica mediante el desarrollo de microarrays de proteínas.
- Desarrollo de técnicas de imagen molecular aplicadas a los tejidos y células de la articulación.

Unidad de Genómica

Esta unidad tiene vigente un proyecto de investigación en Salud de la AES (PI17/00210) y participa realizando análisis genómicos en otros proyectos del grupo, principalmente los de la Unidad de Investigación Clínica, además de participar en otras colaboraciones internacionales, descritas en el apartado siguiente. En conjunto, las líneas prioritarias se resumen en:

- Identificación de nuevas variantes genéticas asociadas a enfermedades reumáticas mediante secuenciación masiva.
- Identificación de biomarcadores epigenéticos para la clasificación de diferentes fenotipos de osteoartritis.
- Diseño de modelos celulares y animales para el estudio de la influencia de las variantes genéticas mitocondriales en el desarrollo y la progresión de la osteoartritis.
- Estudio de las alteraciones metabólicas en el desarrollo de la artrosis. Búsqueda de dianas terapéuticas para la artrosis de origen metabólico

Unidad de Medicina Regenerativa

Esta Unidad desarrolla un proyecto internacional de la Convocatoria Proyectos Interreg España-Portugal (0245_IBEROS_1_E.) a través de varios proyectos colaborativos con grupos del consorcio. Estas colaboraciones se detallan posteriormente. Sus líneas prioritarias son:

- Estandarización del plasma rico en plaquetas como agente terapéutico en la artrosis.
- Identificación de nuevas moléculas con capacidad anti-inflamatoria y condro-inductora.
- Desarrollo de biomarcadores ópticos para el diagnóstico temprano de la artrosis.
- Estudio de materiales de origen natural con aplicaciones en ingeniería de tejido cartilaginoso.

Unidad de Epigenética

Esta Unidad es de reciente formación. Se creó tras la incorporación en enero de 2019 de su investigadora principal mediante un contrato Miguel Servet del ISCIII. Se ha solicitado un proyecto de investigación en Salud de la AES 2019, que se encuentra en fase de resolución (EpiOA: Estudio del papel terapéutico de modificadores epigenéticos y nutraceúticos en la artrosis) que representará las actividades del grupo en los próximos 3 años. Estas se pueden condensar en la evaluación de la modulación epigenética como diana terapéutica para la artrosis utilizando:

- Modificadores epigenéticos químicos, como metiltransferasas de histonas o desmetilasas de lisinas.
- Nutraceúticos, i.e. derivados naturales como por ejemplo los obtenidos del aceite de oliva virgen extra y sus componentes polifenoles, y suplementos con ácidos grasos omega-3, particularmente los ácidos eicopentaenoico (EPA), docopentaenoico (DPA) y docosahexaenoico (DHA).

Unidad de Investigación Clínica

La Unidad de Investigación Clínica se centra en el seguimiento y tratamiento de pacientes con patologías reumáticas (como parte del Servicio de Reumatología del CHUAC) y se encarga, asimismo, de mantener las bases de datos clínicos utilizadas para la integración de la investigación básica con la clínica. Esta unidad cuenta actualmente con las cohortes PROCOAC (Prospective Cohort of Osteoarthritis A Coruña) en la que se incluyen pacientes con artrosis de manos, rodilla y cadera, PROCRAC (Prospective Cohort of Rheumatoid Arthritis A Coruña) y PROCoPAC (Prospective Cohort of Psoriatric Arthritis A Coruña). En el contexto de la AR, la Unidad Clínica participa en dos proyectos financiados por el ISCIII. Uno de ellos de la convocatoria de Investigación en Salud (BIORESTER, PI17/00404, 2018-2020) y otro de la convocatoria de Proyectos de Medicina Personalizada (REMRABIT, PMP15/00032, 2016-2019), y en el que participan otros 5 Hospitales (H. 12 de Octubre; H. San Carlos; H. la Princesa; H. Clínico Santiago; H Clinic) asociados a otros tantos Institutos de Salud Acreditados por el ISCIII

(i+12; IdiSSC; IIS La Princesa; IDIS; IDIBAPS). Por otro lado, la Unidad también participa en otros proyectos centrados en artrosis: un proyecto de la convocatoria de Proyectos de Excelencia del ISCIII (PI16/02124), y el proyecto internacional APPROACH (IMI-115770-2) de la Innovative Medicine Initiative-Unión Europea, ambos con importantes colaboraciones con otros grupos del INIBIC e internacionales (descritas en el apartado siguiente). Sus líneas prioritarias se concretan en las siguientes:

- Identificación y validación de biomarcadores circulantes predictivos de respuesta a estrategias de terapia biológica en pacientes con artritis reumatoide.
- Validación de un kit de biomarcadores para predecir la remisión clínica en pacientes con artritis reumatoide.
- Identificación de biomarcadores genéticos que definan el fenotipo de progresor rápido en pacientes con artrosis de rodilla.
- Identificación de nuevos fenotipos de artrosis mediante la combinación de información clínica, bioquímica y molecular (proteómica y genómica) de pacientes de cohortes de enfermedades asociadas a la artrosis y técnicas bioinformáticas de Big Data.

El Grupo de Investigación en Reumatología fue reconocido como Grupo de Referencia Competitiva por la Axencia Galega de Innovación (IN607A 2017/11) en 2017, reconocimiento que se pretende renovar en la futura convocatoria de 2020.

En su conjunto, y de cara a su actividad para los próximos años, el grupo tiene pendiente de resolución solicitudes de 4 proyectos de la convocatoria AES de 2019 y un proyecto europeo (participando como partner), además de 8 contratos de recursos humanos en convocatorias públicas competitivas.

Principales colaboraciones con otros grupos

GIR mantiene una extensa red de colaboraciones nacionales e internacionales. Las colaboraciones activas más destacadas con los grupos del INIBIC son:

- Avances en Telemedicina e Informática Sanitaria (IP: Guillermo Vázquez González). Aplicación registro de resultados Plataforma de Genómica (ApInvest) y bases de datos cohortes.
- Grupo Epidemiología Clínica y Estadística (IP: Sonia Pértega). Análisis estadístico de datos y diseño experimental.

- Grupo Biomarcadores cardíacos (IP: Nieves Doménech García). Asignación de haplogrupos mitocondriales en pacientes con cardiopatías.
- Grupo de Insuficiencia Cardíaca avanzada y trasplante cardíaco (IP Mª Generosa Crespo Leiro. Colaboración dentro del proyecto de excelencia (PIE16/00054).
- Grupo de Cirugía cardíaca (IP: Víctor Bautista Hernández). Asignación de haplogrupos mitocondriales en pacientes operados de cardiopatía isquémica, valvular y congénita.
- Grupo de Toxicogenética (IP: José Luis Fernández García). Implicación de los telómeros en las enfermedades reumáticas y estudio de la relación entre haplogrupos mitocondriales y longitud telomérica.
- Grupo de Envejecimiento e Inflamación (IP: María José López Armada). Evaluación de los efectos de la suplementación de la dieta con resveratrol en un modelo AIA de artritis reumatoide.
- Grupo de Terapia Celular y Medicina Regenerativa. (IP Silvia Mª Díaz Prado). Creación de células madre pluripotentes inducidas (iPS) como modelo de artrosis de manos.
- Grupo de Plasticidad Epitelial y Metástasis (IP Angélica Figueroa Conde-Valvis). Realización de análisis proteómicos.
- Grupo de Investigación en Microbiología (IP Germán Bou). Realización de estudios proteómicos de vesículas de *Acinetobacter baumanii*.
- Grupo de Virología Clínica (Dr. Enrique Míguez Rey). Colaboración en el proyecto PIE16/00054 (Identification of clinical phenotypes on Osteoarthritis (OA) disease through Big Data approach).

A nivel nacional, algunas de las colaboraciones más destacadas son:

1) Con otros grupos que forman parte de la Red de Inflamación en Enfermedades Reumáticas:

- Coordinación del Proyecto multicéntrico de Medicina Personalizada REMRABIT (PMP15/00032, 2016-2019), en el que participan grupos del 12 Octubre (i+12), Clínico San Carlos (IdiSSC), La Princesa (IIS La Princesa), Clínico de Santiago (IDIS) y Clinic de Barcelona (IDIBAPS).
- Grupos Dr. Antonio González (Santiago), Dr. JL Pablos (Madrid) y Dr. B Fernández (Madrid). Realización de estudios proteómicos sobre cohortes de muestras de pacientes con artritis reumatoide cedidas por estos grupos.

- Grupo Dra. Rosa P. Gomariz (UCM). Estudio proteómico de proteínas secretadas por sinoviocitos artrósicos en cocultivo con condrocitos.

2) Con otros grupos que forman parte del CIBER-BBN u otros centros CIBER

- Coordinación del proyecto intramural OA-BioMark, en el que participan los siguientes grupos: Nanobiotecnología para el diagnóstico (Nb4D, CSIC, Barcelona), Nanopartículas y química de péptidos (IRB, Barcelona) y Biomateriales Universidad Politécnica de Valencia (CBIT-UPV).
- Grupo NanoBioCel (UPV/EHU, Vitoria). Realización de análisis histológicos de modelos animales para la evaluación de nuevas terapias celulares.
- Grupo IBEC (Barcelona). Realización de análisis para probar la funcionalidad de sistemas de dendrímeros para favorecer la condrogénesis.
- Grupo Dr. Gorka Orive. NanoBioCel (UPV/EHU, Vitoria). Realización de análisis histológicos de modelos animales para la evaluación de nuevas terapias celulares.

3) Colaboración con otras redes e institutos del ISCIII:

CIBER-ONC:

- Grupo Dr. Rafael López (Santiago de Compostela/IDIS). Realización de estudios proteómicos en muestras de exosomas.

IDIS (IIS Santiago de Compostela):

- Grupo Dr. Miguel Abal (Oncología Traslacional). Realización de estudios proteómicos en muestras de exosomas.
- Grupo Dr. Antonio González (Reumatología). Búsqueda de marcadores proteicos asociados a Factor Reumatoide y presencia de ACPA en sueros de pacientes con artritis reumatoide.

IDIBAPS (IIS Hospital Clinic de Barcelona/August Pi i Sunyer)

- Grupo Dr. Juan de Dios Cañete (Reumatología). Análisis mediante imagen por espectrometría de masas de muestras de membrana sinovial de pacientes con artritis psoriásica.

También se mantienen líneas conjuntas activas con otros grupos de las Universidades Gallegas y otras universidades nacionales. Entre estas, cabe destacar:

- Dr. Carlos López Otín, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad

de Oviedo: Estudio del envejecimiento articular empleando modelos de envejecimiento prematuro en ratón.

- Dra. María Isabel Loza, BioFarma Group. Center for Research on Molecular Medicine and Chronic Diseases (CIMUS), Universidad de Santiago de Compostela. Plataforma de Screenning para la identificación de nuevas moléculas para el tratamiento de la artrosis.
- El grupo pertenece a la Red Gallega de Investigación en Cáncer de Colon (REGICC) y la Red Gallega de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (REGID), coordinadas por Alejandro Pazos del grupo RNAsa IMEDIR y por Mabel Loza del grupo Biofarma de la USC.
- Grupo Nuevos Materiales, IBIV, UVigo (Dr. Pío González), grupo TeamNANOTEC, UVigo (Dr. M Correa-Duarte) y el Grupo de Cirugía, Radiología y Ecografía Experimental Veterinaria, del Campus de Lugo, USC. (Dr. Antonio González Cantalapiedra), coordinador y participantes del proyecto POCTEP Iberos.
- Dra. Catalina Alarcón de la Lastra, Departamento de Farmacia, Universidad de Sevilla. Grupo con amplia experiencia en la obtención y aplicación de derivados del aceite de oliva como compuestos terapéuticos en el tratamiento de diferentes enfermedades inflamatorias.

También destacan diversas colaboraciones internacionales:

- Dr. Martin Lotz, Scripps Research. Molecular and Experimental Medicine. La Jolla (CA) USA: Validación de biomarcadores para la artrosis asociados a mecanismos de homeostasis celular.
- Dr. Mohit Kapoor, Division of Genetics and Development, Toronto Western Research Institute, Toronto, Canada: Validación de biomarcadores para la artrosis asociados a mecanismos de homeostasis celular.
- Dr. Jerome Guicheaux y Claire Vinatier, INSERM, Nantes, Francia. Identificación de senolíticos para el tratamiento de la artrosis: Proyecto europeo SEN-OA.
- Dr. Paul Robbins, Institute on the Biology of Aging and Metabolism and Department of Biochemistry, Molecular Biology and Biophysics, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA. Validación de biomarcadores para la artrosis asociados a mecanismos de homeostasis celular. Validación de nuevas moléculas con actividad senolítica. Desarrollo de ensayo clínico para el tratamiento de la artrosis.
- Ivan Shirinsky, Scientific Research Institute of Clinical immunology, Novosibirsk, Rusia.

Análisis de la cohorte OAI. Desarrollo de ensayo clínico para el tratamiento de la artrosis.

- Yves Henrotin, Bone and Cartilage Research Unit, University of Liège, Belgium (Radical Oxygen Species in Osteoarthritis).
- Jonh Loughlin, Institute of Cellular Medicine. Newcastle University. UK (Genetics in Osteoarthritis).
- Karen Bieback, Medizinische Fakultät Mannheim, Mannheim, Germany (Platelet Rich Plasma as Therapeutic Product for OA).
- Dina Simes, GenoGla Diagnostics, CCMAR, Universidade do Algarve (Marine Products with Anti-inflammatory and Chondrogenic properties).
- Elena Jones, Faculty of Medicine and Health, University of Leeds, UK (Tissue Engineering for Cartilage and Bone Repair).
- Antonella Fioravanti, Rheumatology Unit, Department of Medicine, Surgery and Neuroscience, University of Siena, Italy (Balneotherapy for OA).
- Rolando Espinosa Morales, Reumatólogo, Instituto Nacional de Rehabilitación, México DC. Acuerdo de colaboración con este Instituto fruto del cual 8 reumatólogos realizaron estancias con investigadores de GIR en el INIBIC.
- Ron M. A. Heeren: Maastricht Multimodal Molecular Imaging Institute (M4I), The Netherlands.
- Dr. Peter Nilsson: Biobank Profiling-Affinity Proteomics, SciLifeLab, Stockholm, Sweden.
- Dr. CK Kwoh, The University of Arizona Arthritis Center, University of Arizona, Tucson, Arizona, USA.
- Dr. Tim McAllindon, Division of Rheumatology, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts.
- Dr. Margreet Kloppenburg, Leids Universitair Medisch Centrum, Leids, Netherlands.
- Dr. Ron June, Montana State University, USA.
- Dr. Costantino Pitzalis, Queen Mary University of London, UK. Biomarcadores proteicos en artritis reumatoide.
- Dr. Richard Oreffo, Bone & Joint Research Group, University of Southampton (UK). Grupo con amplia experiencia en enfermedades musculo-esqueléticas, ingeniería tisular, células madre y técnicas epigenéticas.

- Nicola Veronese, National Research Council, Neuroscience Institute, Aging Branch, Padova, Italy; National Institute of Gastroenterology-Research Hospital, Castellana Grotte, Bari, Italy. Este grupo ha desarrollado "score" a partir de los datos recogidos en la cohorte OAI, mediante el cual se relaciona los hábitos dietéticos con diferentes enfermedades, en nuestro caso la artrosis.

Colaboraciones dentro de la Organización Mundial del Proteoma Humano (HUPO): El Dr. Blanco es coordinador nacional de la iniciativa Biology/Disease (B/D)-SpHPP del consorcio del Proyecto del Proteoma Humano Español (SpHPP) y coordinador de una Iniciativa B/D en HUPO sobre Enfermedades Reumáticas y Autoinmunes a nivel mundial (RAD-HPP Initiative), que incluye 6 grupos de investigación internacionales (EEUU, Suecia, Reino Unido y España):

- Paul J. Utz, Stanford University, USA.
- Peter Nilsson, SciLifeLab, Stockholm, Sweden.
- Patrik Önnerfjord, Lund University, Sweden.
- Jennifer Van Eyk, Cedars Sinai Medical Center, Los Angeles, USA.
- Fiona Watt, Oxford University, UK.

Contribución al desarrollo del SNS a través de mejoras en la práctica clínica

Las patologías reumáticas, y en particular la artrosis, presentan un elevadísimo coste socioeconómico en los países desarrollados y, debido al aumento de su incidencia y prevalencia, plantean un riesgo muy real de superar la capacidad del SNS para proporcionar una asistencia de calidad a estos pacientes. Además, estas patologías presentan una carga social muy elevada. Están entre las principales causas de discapacidad en los mayores y provocan un enorme deterioro de la calidad de vida de los pacientes, reduciendo también su esperanza de vida. Las líneas de investigación de las Unidades del Grupo de Investigación en Reumatología están enfocadas a mejorar el manejo de las enfermedades reumáticas y mejorar la calidad de vida de estos pacientes. La investigación traslacional que se realiza en el GIR tiene un gran potencial de transferencia y, de hecho, el grupo ya ha conseguido 9 patentes. Otros proyectos del grupo están enfocados al desarrollo de herramientas que podrían llegar a la práctica clínica en los próximos años, como, por ejemplo:

1. Panel de biomarcadores proteicos para el diagnóstico de artrosis temprana.
2. Panel combinado de biomarcadores clínicos y genéticos de predicción del fenotipo de progresión rápida de artrosis.

3. Panel de biomarcadores epigenéticos, a partir de una muestra de sangre, que identifiquen diferentes fenotipos de artrosis.
4. Papel modulador del genoma mitocondrial en diferentes biomarcadores, tanto genéticos como proteicos, relacionados con la artrosis.
5. Panel de biomarcadores predictores de permanencia en remisión y/o activación de enfermedad en pacientes con artritis reumatoide.

1.4. Terapia Celular y Medicina Regenerativa

Presentación/descripción del grupo

El grupo de investigación en Terapia Celular y Medicina Regenerativa (TCMR) es un grupo de la Universidad de A Coruña constituido por profesorado del Departamento de Fisioterapia, Medicina y Ciencias Biomédicas. Se creó en 2008, si bien sus integrantes venían desarrollando previamente su actividad investigadora en el ámbito de Ciencias de la Salud.

Los miembros de este grupo de investigación están comprometidos con la labor docente, de gestión académica, asistencial e investigadora. Esto supone una ventaja en la coordinación de la actividad formativa de investigadores (máster y doctorado). Así, la colaboración entre el grupo de investigación en TCMR, el INIBIC y el CHUAC ha permitido el desarrollo de programas docentes formativos en el ámbito de la investigación Biomédica. La coordinadora del grupo de investigación (Profa. Silvia María Díaz Prado) es la coordinadora del Máster Universitario en Asistencia e Investigación Sanitaria, que es la oferta formativa de mayor éxito en el ámbito de la investigación sanitaria. Además, dos miembros de este grupo de investigación, los Profs. Javier de Toro Santos e Isaac Fuentes Boquete, son el Coordinador del Programa de Doctorado interuniversitario en Salud y Motricidad Humana y el secretario de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad de A Coruña, respectivamente.

La colaboración entre el grupo de investigación en TCMR y el INIBIC está avalada por el hecho de que todos los miembros del grupo tienen una vinculación estable con la UDC. Además, cuenta con el respaldo de los Servicios de Apoyo a la Investigación de la UDC para la utilización de grandes equipos. Complementariamente, los miembros del grupo dominan técnicas de investigación histológicas, de cultivo celular y de biología molecular.

Líneas de trabajo – objetivos científicos

La investigación del grupo está centrada en el ámbito de la terapia celular y la medicina

regenerativa y organizada en cinco líneas principales, cuyos objetivos científicos específicos son los que se detallan a continuación:

1. Terapia celular, terapia génica e ingeniería tisular para el tratamiento de lesiones articulares.
    a. Objetivo 1.1. Inmortalización y caracterización de células madre adultas.
    b. Objetivo 1.2. Creación de modelos humanos de células madre pluripotentes inducidas (iPS) para el estudio de enfermedades del aparato locomotor.
    c. Objetivo 1.3. Evaluación preclínica de nuevos biomateriales para el tratamiento de patologías del aparato locomotor.
    d. Objetivo 1.4. Terapia génica para la reparación de cartílago.
2. Propiedades inmunológicas y del metabolismo energético de las células madre durante el envejecimiento.
    a. Objetivo 2.1. Modelo celular de artrosis.
    b. Objetivo 2.2. Modelo celular de Síndrome de Hutchinson-Gilford o Progeria.
3. Aplicación de la terapia termal en el tratamiento de patologías reumáticas.
    a. Objetivo 3.1. Potencial terapéutico del sulfuro de hidrógeno y de las aguas mineromedicinales sulfuradas en la progresión de la artrosis y determinación de las vías de administración óptimas.
4. Salud oral y relación sistémica.
    a. Objetivo 4.1. Nuevas formulaciones enriquecidas con sustancias naturales para el mantenimiento de la higiene oral y con efecto terapéutico.
    b. Objetivo 4.2. Estudio de los mecanismos de la patogénesis de enfermedades bucodentales.
5. Conservación y regeneración de córnea humana para aloimplante.
    a. Objetivo 5.1. Regeneración endotelial corneal.
    b. Objetivo 5.2. Crioconservación y vitrificación de córneas humanas para aloimplante.

Metodología de trabajo – técnicas y herramientas específicas diferenciales

La metodología principal que utiliza el grupo de investigación en Terapia Celular y Medicina Regenerativa para el desarrollo de sus actividades científicas es la siguiente:

- Técnicas histológicas:
    - Criopreservación.
    - Procesado de muestras biológicas.
    - Tinciones histológicas.
    - Tinciones inmunohistoquímicas (inmunofluorescencia).
    - Microscopía.
    - Análisis de imagen.
- Técnicas de biología celular:
    - Ensayos de viabilidad y proliferación celular.
    - Cultivo celular.
    - Modelo de reparación *in vitro* de cartílago articular.
    - Modelo de reparación *in vivo* de cartílago articular.
    - Modelo *in vivo* de reparación ósea.
    - Citometría de flujo.
    - Sorter.
- Técnicas de biología molecular:
    - Aislamiento de ADN genómico y ADN plasmídico, ARN, microARNs y proteínas.
    - PCR (RT-PCR, End-point PCR y qPCR en Tiempo Real).
    - Modificación enzimática del ADN.
    - Medida de la concentración y calidad de ácidos nucleicos (ADN, ARN y microARN).
    - Microarrays de microARN.
    - Técnicas electroforéticas (en geles de agarosa y poliacrilamida).
    - Técnicas de Secuenciación de ADN (preparación de muestras, diseño de cebadores sintéticos, secuenciación automática).

- Técnicas de clonaje.
- Northern blot.
- Southern blot.
- Western blot.

Actividades actuales y futuras del grupo

Proyectos actuales en marcha

- Biomateriales para regeneración ósea con propiedades termorreversibles e inyectables con capacidad aerosol. Expediente: RTC-2016-5386-1. Beneficiario por la UDC: Isaac Fuentes Boquete del Grupo de Terapia Celular y Medicina Regenerativa. Financiación: Ministerio de Economía y Competitividad. Programa Estatal de Investigación, Desarrollo e Innovación Orientada a los Retos de la Sociedad. Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación 2013-16 (RETOS-COLABORACIÓN). Duración: 3 años. Concesión: diciembre de 2016.
- Células madre pluripotentes inducidas (iPs) como modelo de artrosis de manos. Expediente: PI17/02197. Investigadora Principal: Silvia María Díaz Prado. Financiación: Instituto de Salud Carlos III. Duración: 3 años. Concesión: diciembre de 2017.
- Ayudas para la consolidación y estructuración de unidades de investigación competitivas del sistema universitario de Galicia para 2017. Red de Investigación: “Bioagua”. Expediente: ED431D 2017/11-REDES V748. Investigador Principal: José Luis Legido Soto (Universidade de Vigo). Financiación: Consellería de Economía, Empleo e Industria (Xunta de Galicia) Duración: 2 años. Concesión: 24 octubre 2017.
- Criogeles activados por genes para reparación de cartílago. Proyectos I+D+i Retos Investigación. Expediente: RTI2018-099389-A-I00. Investigadora principal: Ana Rey Rico. Duración: 3 años. Concesión mayo 2019.
- Estudio proteómico de los exosomas miR21-/- de células madre mesenquimales de estroma de cordón umbilical humano como tratamiento de la inflamación en un modelo OA. Proyectos “Prueba de Concepto” ProteoRed-ISCIII. Investigadora principal: María del Carmen Arufe Gonda. Año 2019.
- Histological, genetic and epigenetic analysis of procedures related to dental implants. Proyecto desarrollado en colaboración con la Universidad de Nueva York, la Universidad

de Gotemburg y la Fundación Clínica Odontológica Pardiñas. Año 2019.

- Estudio de la implicación del endotelio corneal del receptor en la queratoplastia penetrante. Proyectos de Investigación en Salud. Instituto de Salud Carlos III. Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación 2018). Pendiente de resolución.
- Además, el Grupo de Terapia Celular y Medicina Regenerativa colabora en el siguiente proyecto de investigación: Diapéutica del queratocono con partículas vectorizadas. (Proyectos de Investigación en Salud. Instituto de Salud Carlos III. Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación 2018). Expediente: PI18/00159. Investigadora principal: Isabel Lema Gesto. Concesión: 2018.

Proyectos de investigación diseñados y planificados para los próximos años

- Uso de micro-ARNs como terapia en el Síndrome de Progeria Hutchinson-Gilford (Progeria).
- Modelo experimental de injerto nervioso acelular como vehículo de células troncales mesenquimales en la transferencia de C/ contralateral para reparación de lesiones completas de plexo.
- Evaluation of the clinical and economic effectiveness of adding BALneotherapy with SULphurous water to usual standard care in patients with OsteoArthritis of the knee.

Principales colaboraciones con otros grupos

Para el desarrollo de esta investigación se cuenta con la colaboración del grupo de investigación en Enfermedades Reumatológicas y el Grupo de Microbiología del INIBIC.

Asimismo, también se han establecido colaboraciones con:

- La Unidad de Criobiología-Banco de Tejidos de Xerencia Xestión Integrada de A Coruña.
- El Servicio de Oftalmología de Xerencia Xestión Integrada de A Coruña.
- Grupo de la Dra. Isabel Lema Gesto (Laboratorio de investigación en Neurociencias Clínicas del Instituto de Investigación de Salud de Santiago de Compostela (IDIS), Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela).
- Grupo do Dr. Bultynck (Laboratorio de Biología Molecular y Celular de Señalización, KU Leuven.

- Grupo de la Dra. Ana O'Loghlen (Queen Mary University of London).
- Grupo de la Dra. Cristina Costa (Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge, Barcelona).
- Centro de Ortopedia Experimental de la Universidad de Saarland (Alemania).
- La Fundación Clínica Odontológica Pardiñas de A Coruña.

Contribución al desarrollo del SNS a través de mejoras en la práctica clínica

Actualmente, el tratamiento de la artrosis es prácticamente nulo y generalmente se permite que el daño articular progrese hasta que el paciente debe ser sometido a cirugía protésica. Nuestras líneas de investigación 1, 2 y 3 permitirán que la progresión del daño sea menor y que de alguna forma el paciente no sea sometido a cirugía de recambio articular por una prótesis artificial.

Por otra parte, en los implantes dentales, no se consigue una auténtica regeneración del hueso alveolar, lo que condiciona la osteointegración del implante y su eficacia. Así, nuestra línea de investigación 4 pretende mejorar la calidad del hueso neoformado para garantizar una mejor viabilidad del implante.

Por último, el trasplante de córnea es uno de los trasplantes más exitosos y frecuentes debido a su bajo rechazo, pero hay un desequilibrio entre el número de personas que necesitan un trasplante de córnea y el número de córneas donadas. Un principal factor limitante de la disponibilidad del tejido es la preservación de las córneas donadas. Ante esta situación, en la línea de investigación 5 el grupo se ha propuesto varias alternativas para aumentar el número de córneas disponibles para el desarrollo de queratoplastias.

2. ÁREA 2. ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y METABÓLICAS

Introducción

El Área 2 incluye los grupos de investigación orientada a las enfermedades del sistema cardiovascular, que constituyen la principal causa de muerte en nuestro país, y a los trastornos metabólicos (diabetes, obesidad, dislipemias…), que están estrechamente relacionadas con las enfermedades cardiovasculares.

La estructura actual del área 2 consta de 5 grupos orientados a la investigación, clínica y básica, sobre diferentes aspectos de las enfermedades cardiovasculares, y un grupo de investigación en enfermedades metabólicas. Los grupos que integran esta área y sus investigadores principales (IP) son los siguientes:

1. Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco. IP: Dra. Marisa Crespo Leiro.
2. Cardiopatías Familiares. IP: Dr. Roberto Barriales Villa.
3. Cardiopatía Isquémica, Cardiología Intervencionista e Imagen y Función Cardiaca. IP: Dr. Jesus Peteiro Vázquez.
4. Epidemiología Cardiovascular, Atención Primaria y Enfermería. IP: Dr. Javier Muñiz García.
5. Cardiopatía Estructural y Congénita. IP: Dr. Víctor Bautista Hernández.
6. Enfermedades Endocrinas, Nutricionales y Metabólicas. IP: Dr. Fernando Cordido Carballido.

Los grupos están formados por investigadores clínicos, la mayoría con actividad asistencial en el Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC), investigadores básicos cuya actividad se desarrolla en el laboratorio de investigación del INIBIC o en centros dependientes de la Universidad de A Coruña (UDC) y también profesionales docentes e investigadores de esta Universidad.

La existencia de bases de datos, desde hace 15 años o más, específicas para pacientes con enfermedades cardiovasculares en hemodinámica, imagen médica, insuficiencia cardíaca, trasplante o cirugía cardíaca, constituyen una fuente de experiencia susceptible de ser transformada en conocimiento útil, permite explorar teorías y elaborar nuevas hipótesis.

Desde hace algunos años, varios grupos han recogido muestras biológicas de subgrupos de pacientes de especial interés (insuficiencia cardiaca, trasplantados cardiacos, infarto agudo de miocardio, cardiopatías congénitas…). Estas muestras forman parte de colecciones gestionadas por el biobanco y constituyen un material valioso para la evaluación de variantes genéticas o proteicas en la génesis, diagnóstico y pronóstico de las enfermedades cardiovasculares.

Principales proyectos colaborativos

Los grupos de investigación del Área 2 están orientados a un área de conocimiento muy específica dentro de las enfermedades cardiovasculares y metabólicas. Esta orientación tan precisa aporta la ventaja de un conocimiento profundo, que es necesario para plantear preguntas e hipótesis que tengan valor, y hace necesaria la colaboración con otros grupos. Algunas líneas o proyectos ya se han planificado, contando con la colaboración de varios grupos, aunque gran parte de las nuevas ideas que vayan surgiendo precisarán también de esa colaboración.

- La Unidad de Imagen Cardiaca (grupo 3) colabora con todos los grupos que necesitan técnicas de imagen para el diagnóstico o el seguimiento de los pacientes. La colaboración con la Unidad de Cardiopatías Familiares, Insuficiencia Cardiaca o Cardiopatía estructural y Congénita es habitual e imprescindible. En esta colaboración se enmarcan proyectos sobre el resultado de distintos tipos de prótesis aórticas sin sutura, incluyendo las TAVR, el diagnóstico y seguimiento de pacientes con cardiopatía familiar o insuficiencia cardiaca y trasplante.
- El grupo de epidemiología (grupo 4) tiene una orientación muy transversal y puede colaborar con cualquiera de los otros grupos del Área 2.
- Específicamente, se mencionan algunos ejemplos de proyectos en marcha o en fase de diseño se desarrollarán mediante la colaboración entre varios grupos:
    - Amiloidosis cardiaca: estudio de la prevalencia y tipo de amiloidosis (grupo 1 y grupo 2).
    - Ecografía intravascular pulmonar en pacientes con hipertensión pulmonar (grupo 1 y grupo 3).
    - Patrones de obesidad y enfermedad cardiovascular (grupo 3 y grupo 6).
    - Estudios de calidad asistencial en insuficiencia cardiaca, trasplante o

enfermedad coronaria (grupo 1, grupo 3 y grupo 4).

- Estrategias de reperfusión en pacientes con Infarto (grupo 3 y grupo 4).
- Diagnóstico y condicionantes del rechazo humoral y celular (grupo 1 y grupo 3).
- Estudios poblacionales de Fibrilación auricular (grupo 3 y grupo 4).

Principales colaboraciones con otras áreas del Instituto e intereses de colaboración adicionales

Varios grupos del Área 2 colaboran activamente con grupos de otras áreas del INIBIC o de otros organismos de investigación. Las colaboraciones más relevantes son las siguientes:

- Grupo 1: colabora con sociedades científicas y hospitales internacionales en la elaboración de registros. A nivel nacional, participa de la red de Unidades de Insuficiencia Cardiaca y trasplante y participa en un proyecto de marcadores cardíacos con otros grupos del CIBERCV. En cuanto a la investigación básica, colabora en proyectos con la Universidad de Londres y la de Edmonton, en Canadá.
- Grupo 2: con el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) y con los grupos del CIBERCV en el área de las cardiopatías de base genética.
- Grupo 3: con el grupo RNSA IMEDIR del área 4 en análisis de la imagen. Con el mismo grupo y el grupo de investigación en microbiología (Área 5), en el efecto del microbioma en la incidencia de enfermedad arterial coronaria. Colabora con la Sociedad Española de Cardiología en varios registros clínicos y con el CNIC en proyectos de investigación clínica.
- Grupo 4: participa en proyectos de epidemiología en colaboración con varios grupos de trabajo de la Sociedad Española de Cardiología.
- Grupo 5: colabora activamente en proyectos con grupos del área 1 (envejecimiento, medicina regenerativa) y del área 5 (genética). Colabora con el CNIC en proyectos experimentales de trasplante cardíaco y autotrasplante de mitocondrias.
- Grupo 6: colabora con otros grupos del INIBIC, particularmente con el grupo de epidemiología del área 6. También con otros grupos de investigación clínica nacional y grupos de investigación en el King´s College de Londres o de la Universidad de Yale (USA).

Objetivos de desarrollo cooperativos

Se proponen los siguientes objetivos:

- Recursos.
    - Captación de 20.000 € anuales en proyectos o estudios cooperativos entre dos o más grupos del área 2.
- Procesos.
    - Puesta en marcha cada año de un proyecto de investigación colaborativo entre dos grupos del área 2.
    - Incorporación de grupos del área 2 a proyectos colaborativos multinacionales para acudir a convocatorias europeas: al menos una participación cada año.
    - Incorporación de algún grupo del área 2 a al menos un proyecto multicéntrico de ámbito nacional cada año.
- Resultados.
    - Publicación de cinco artículos anualmente con autores de varios grupos del área 2.
    - Desarrollo de una tesis anual codirigida por profesionales de distintos grupos del área 2.

2.1. Cardiopatía Estructural y Congénita

Presentación/descripción del grupo

Cardiopatía Estructural y Congénita (CEC) es un grupo de investigación de reciente creación nacido desde el Servicio de Cirugía Cardiovascular de la Xerencia de Xestión Integrada de A Coruña (XXIAC). El grupo engloba a distintos profesionales sanitarios que tienen un interés activo en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los pacientes con cardiopatías estructurales y congénitas que son atendidos (la mayoría de ellos intervenidos quirúrgicamente) en el Hospital Universitario A Coruña y en el Hospital Materno-Infantil Teresa Herrera.

El Grupo de CEC está integrado por cirujanos cardiovasculares, cardiólogos, pediatras, intensivistas, médicos de Atención Primaria, perfusionistas, enfermeros e investigadores básicos, un equipo multidisciplinar que desarrolla las líneas de investigación clínica que se han

establecido como prioritarias. Los componentes de nuestro grupo de investigación muestran un denominador común: el deseo de mejorar la atención sanitaria que proporcionamos a los pacientes mediante la utilización de terapias "mínimamente agresivas" y el desarrollo de proyectos de investigación traslacional. Este concepto se refiere a la utilización de abordajes de cirugía mínimamente invasiva, así como de procedimientos o tratamientos que disminuyan la morbilidad de las intervenciones o procedimientos que requieren los pacientes.

Para desarrollar las investigaciones encaminadas a alcanzar estos objetivos definidos, nuestro grupo ha constituido una colección de muestras biológicas y datos clínicos para el desarrollo de la línea de investigación en insuficiencia cardiaca, que en la actualidad cuenta con más de 1.000 muestras de sangre, plasma y ADN procesadas y almacenadas en el Biobanco de nuestra institución. Esta colección está debidamente inscrita en el Instituto de Salud Carlos III, concretamente en la sección de colecciones del Registro Nacional de Biobancos.

Líneas de trabajo – objetivos científicos

1. Investigación Clínica:

- Estudio de las prótesis de liberación rápida y sin sutura para el reemplazo valvular aórtico en pacientes ancianos.
- Cirugía mínimamente invasiva en pacientes con cardiopatías congénitas.
- Evaluación de los resultados quirúrgicos.

2. Investigación Traslacional: Estudio de las alteraciones mitocondriales en pacientes con cardiopatías estructurales y congénitas.

- Haplogrupos mitocondriales en cardiopatías congénitas.
- Niveles perioperatorios de ADN mitocondrial en plasma de pacientes operados de RVAO.
- Estudios multicéntricos en pacientes con asistencia circulatoria.
- Aislamiento y autotrasplante de mitocondrias.

3. Cirugía Experimental: Estudio de la aplicación de la nanotecnología en la preservación

miocárdica y en la prevención del síndrome de bajo gasto postoperatorio.

Metodología de trabajo – técnicas y herramientas específicas diferenciales

Parte de nuestros estudios se centran en el análisis de los haplogrupos y del ADN mitocondrial, para lo cual contamos con una colección de muestras biológicas humanas de pacientes de todas las edades que reciben atención sanitaria en el Servicio de Cirugía Cardíaca. Para el procesamiento y custodia de las muestras contamos con la colaboración del Biobanco de la institución y para los análisis de haplogrupos y ADN colaboramos activamente con los profesionales del Grupo de Reumatología, que forman parte a su vez de la Plataforma de Genómica del INIBIC. Las técnicas de análisis de muestras más utilizadas son la extracción de ácidos nucleicos, PCR, el ensayo de *Single Base Extension* y el análisis de SNPs, así como la PCR cuantitativa en tiempo real.

En lo que respecta a los estudios relacionados con la línea de investigación en autotrasplante de mitocondrias, las técnicas que estamos desarrollando en la actualidad se centran principalmente en el aislamiento de mitocondrias por disociación de tejidos y filtración diferencial. Posteriormente, también llevamos a cabo diferentes técnicas para evaluar la viabilidad de las mitocondrias (cuantificación del número mitocondrial, ensayo de ATP, extracción de proteínas…).

Para nuestra línea de investigación en cirugía experimental contamos con la colaboración del Centro Tecnológico de Formación de la Institución y con el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC). En el Centro Tecnológico de Formación tenemos la capacidad de realizar cirugía cardíaca con circulación extracorpórea en modelo animal. En el CNIC disponemos de la posibilidad de resonancia nuclear magnética, tomografía computerizada y cateterismo para los modelos de experimentación animal.

Actividades actuales y futuras del grupo

En la actualidad, nuestro grupo está llevando a cabo diversas actividades de investigación relevantes para obtener resultados óptimos relativos a nuestras líneas de investigación que nos están permitiendo incrementar nuestro conocimiento relativo a las patologías que estudiamos.

- Estamos desarrollando un proyecto con financiación pública sobre haplogrupos mitocondriales y niveles de ADN mitocondrial circulante en el INIBIC.
- Hemos recibido ayudas de la Fundación Menudos Corazones de la Sociedad Española de

Cardiología Pediátrica para poner a punto el protocolo de aislamiento mitocondrial para autotrasplante.

- En el CNIC se están desarrollando modelos de experimentación en grandes animales.
- En el Centro Tecnológico de Formación se está desarrollando otro proyecto de cirugía experimental en colaboración con el Instituto Murciano de Desarrollo Agrario y Alimentario (IMIDA). El IMIDA nos dona nanopartículas de seda como biomaterial que utilizamos en el estudio que realizamos sobre la aplicación de la nanotecnología en la preservación miocárdica y en la prevención del síndrome de bajo gasto postoperatorio.
- Dentro de nuestra línea de investigación más clínica cabe destacar que somos el centro coordinador de un Registro Nacional de Pacientes con reemplazo valvular aórtico con prótesis de liberación rápida para investigación clínica – Registro RADAR y participamos en varios estudios multicéntricos sobre pacientes con asistencia circulatoria, de prótesis de liberación rápida y cirugía mínimamente invasiva.

Nuestro objetivo a medio plazo es continuar desarrollando en profundidad nuestras tres líneas de investigación (clínica, traslacional y experimental) para avanzar en el conocimiento de las patologías objeto de nuestras investigaciones, siempre teniendo en mente la mejora directa en la atención a los pacientes. Para ello, continuamos elaborando diferentes protocolos de investigación que presentaremos a las diferentes convocatorias públicas y privadas de financiación para obtener los fondos suficientes para llevar a cabo las técnicas y análisis necesarios para obtener resultados que esperemos que sean óptimos y nos permitan extrapolarlos a la práctica clínica y mejorar las condiciones de las personas afectadas por las patologías objeto de nuestras investigaciones.

Principales colaboraciones con otros grupos

Colaboramos activamente con los profesionales del Grupo de Reumatología del Área 1: Envejecimiento, Inflamación, Medicina Regenerativa y la Plataforma de Genómica, del INIBIC.

A su vez, dentro de los diversos ensayos clínicos y estudios más clínicos que desarrollamos en nuestro centro sanitario, colaboramos activamente con otros facultativos de los Servicios de Cirugía Cardíaca, de Cardiología y de Pediatría que, a su vez, están incorporados como investigadores en otros grupos de investigación del Área 2: Enfermedades Cardiovasculares y Metabólicas, del INIBIC, en especial con los grupos de:

- Epidemiología Cardiovascular, Atención Primaria y Enfermería.

- Cardiopatía Isquémica, Cardiología Intervencionista e Imagen y Función Cardíaca.
- Cardiopatías Familiares.

Además, tenemos una fluida colaboración con los Veterinarios y Profesionales del Centro Tecnológico de Formación.

Así mismo, nuestra institución firmó en octubre de 2017 un convenio con el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) para la realización de un proyecto conjunto en el área cardiovascular en el plazo de cuatro años prorrogables. Principalmente, nos encargamos del desarrollo de modelos experimentales de cirugía cardíaca y realizamos investigación conjunta en autotrasplante de mitocondrias.

Contribución al desarrollo del SNS a través de mejoras en la práctica clínica

El estudio de los haplogrupos mitocondriales y su vinculación con las diferentes cardiopatías y/o su progresión según sean factor de riesgo o protección, se podría traducir en mejores y más eficaces métodos de prevención o vigilancia para los pacientes afectos de enfermedades cardiacas.

Los niveles de ADN mitocondrial circulante en plasma aumentan de forma significativa a las 4 h de la intervención quirúrgica, por lo que podría servir como biomarcador del daño tisular temprano y la respuesta inflamatoria inducidos por la cirugía.

Trasplante de mitocondrias: En isquemia, se producen cambios en las mitocondrias, que no se detienen con el restablecimiento del flujo sanguíneo y la llegada de oxígeno al miocardio (reperfusión). Estos cambios disminuyen la función miocárdica y la viabilidad celular. El trasplante de mitocondrias (inyección directa de mitocondrias exógenas viables) en el miocardio isquémico, justo antes de la reperfusión, aumenta significativamente la función miocárdica y la viabilidad celular. Esta terapia ya se ha aplicado de manera pionera en pacientes pediátricos operados de corazón y con disfunción ventricular. Las posibilidades de esta terapia exceden el ámbito de la enfermedad cardiovascular.

2.2. Cardiopatía Isquémica, Cardiología Intervencionista e Imagen y Función Cardiaca

Presentación/descripción del grupo

Este grupo surgió como un intento de agrupar la investigación en cardiopatía isquémica en nuestro centro en sus dos vertientes: no invasiva en cuanto diagnóstico y estratificación del

riesgo, e invasiva en cuanto a tratamiento percutáneo. Por tanto, este grupo está compuesto por especialistas en imagen cardiaca con especial interés en pruebas de estrés, por cardiólogos intervencionistas, y por cardiólogos dedicados al cuidado de estos pacientes en la planta de cardiología. Además, el grupo de imagen cardiaca se ocupa de la Unidad de Dolor Torácico virtual de nuestro Centro. Este grupo tiene una enorme experiencia en el área de ecocardiografía de stress y en los últimos años ha construido una cohorte de varios miles de pacientes estudiados con esta técnica, lo que le permite responder a preguntas clínicas de importancia. Complementa esta actividad con la experiencia clínica en el área de la hemodinámica/intervencionismo en pacientes con enfermedad coronaria y en hemodinámica en modelos animales.

Un ejemplo de colaboración integral en estas dos vertientes (no invasiva e invasiva) lo constituye el estudio multicéntrico CROSS-AMI, en el que pacientes con infarto agudo de miocardio y enfermedad multivaso se randomizaron a prueba de isquemia con ecocardiografía de estrés y revascularización de territorios isquémicos versus revascularización completa guiada por anatomía.

Líneas de trabajo – objetivos científicos

1. Evaluación de patologías durante el ejercicio:
    a. ECO ejercicio en la valoración de la EAO asintomática.
    b. ECO ejercicio en la insuficiencia mitral isquemia.
    c. ECO de ejercicio en pacientes con bloqueo de rama izquierda del haz de His.
    d. Papel del ECO de ejercicio en pacientes con disnea: importancia de la medición de la función diastólica durante ejercicio físico.
    e. ECO ejercicio en pacientes con resultado normal de la electrocardiografía.
    f. ECO ejercicio con valoración de *strain* para el diagnóstico de enfermedad arterial coronaria (EAC).
    g. ECO ejercicio y valoración de la torsión ventricular con *speckle imaging*.
    h. ECO de estrés en patología no coronaria: Valvulopatías.
    i. ECO de estrés en cardiopatías congénitas: Tetralogía de Fallot, enfermedad de Kawasaki, Anomalías coronarias…

2. Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST):

    a. Análisis de los pacientes con IAMEST en el área norte de Galicia entre los años 2003 y 2016 para analizar el efecto de la puesta en marcha del programa de infarto de Galicia. Se están analizando cambios en el tratamiento aplicado, supervivencia, incidencia de arritmias…

    b. Muerte súbita o FV en pacientes con IAMEST. Se han recogido muestras de sangre de pacientes con IAMEST y se está realizando un análisis genético para valorar si hay alguna variable genética que modifique la susceptibilidad de los pacientes a sufrir una FV. Este proyecto ha recibido una beca de la Sociedad Española de Cardiología.

    c. Estudio de la hipótesis infecciosa en pacientes con IAMEST. Se han recogido muestras de trombo intracoronario y de sangre de pacientes con IAMEST para analizar la presencia de genoma bacteriano en ellas.

3. Microbioma intestinal:

    a. En 2018, nuestro grupo participó en un proyecto multicéntrico europeo para valorar la relación entre flora intestinal y diversas patologías, entre ellas el síndrome coronario agudo (SCA). Se presentó a una convocatoria europea sin éxito. Nuestra intención es continuar el proyecto en la parte relacionada con el SCA.

4. Fisiología de la circulación coronaria:

    a. Está en fase de elaboración un proyecto para evaluar la capacidad de los índices de variación de la presión intracoronaria en el diagnóstico de lesiones coronarias significativas en pacientes con estenosis aórtica tratados con implante de prótesis transfemorales.

5. Rehabilitación cardíaca

    a. Está en marcha un estudio para evaluar el efecto de un programa de rehabilitación a distancia, educación y seguimiento estrecho de los pacientes con SCA después del alta. El programa está dirigido por una enfermera. Se comparará con el cuidado standard en términos de adherencia al tratamiento, nivel de alcance de los objetivos de prevención secundaria, morbilidad, reinserción socio-laboral…

6. Realización de estudios observacionales:

    a. Valor de la ecocardiografía de ejercicio para predecir diferentes causas de mortalidad: papel combinado de la medición de las alteraciones contráctiles con el ejercicio y la capacidad de ejercicio.

    b. Relación entre capacidad funcional durante el ejercicio físico y longevidad sobre la prevalencia y el manejo de la fibrilación auricular en las consultas de cardiología.

    c. Sobre prevalencia y pronóstico de la enfermedad arterial periférica silente sobre los eventos coronarios.

    d. Sobre la indicación y tipo de la cardioversión eléctrica en la fibrilación auricular persistente.

7. Ensayos clínicos:

    a. Están en marcha o pendientes de inicio varios ensayos clínicos relacionados con el tratamiento después de un SCA, tratamiento hipolipemiante, enfermedad coronaria estable, valor pronóstico de varios índices de presión intracoronaria, utilidad del tratamiento con ablación rotacional en las lesiones calcificadas.

Metodología de trabajo – técnicas y herramientas específicas diferenciales

- Estudios observacionales longitudinales de pacientes bien caracterizados clínicamente para vigilar la aparición de eventos de gran relevancia clínica (reinfarto, muerte, etc.).
- Estudios experimentales en modelos animales.
- Estudio de la fisiología de la circulación coronaria.
- Análisis genético y estudios de biología molecular.

Actividades actuales y futuras del grupo

Proyectos de investigación en curso

Las actuaciones a desarrollar por el grupo de investigación en Cardiopatía isquémica, cardiología intervencionista, cardiología clínica e imagen y función cardiaca se organizan dependiendo de

cada Programa científico.

Programa 1: Cardiopatía isquémica:

- Protocolo de Investigación: Valor pronóstico y seguridad del manejo clínico conservador frente a la realización de pruebas de estrés en pacientes con dolor torácico agudo. Incluye pacientes de nuestra UDT. Directora: Cayetana Barbeito Caamaño.
- ESTUDIO ISCHEMIA (multicéntrico internacional), IP CHUAC: Dr. Peteiro.
- Protocolo COECOTAC: Estudio de coste efectividad y eventos de las 2 estrategias para el manejo de pacientes que acuden a la UDT con enfermedad arterial coronaria (EAC) conocida/sospechada. Directora: Miriam Piñeiro. Fase de presentación de resultados.
- ECO-ejercicio en EAC, valor pronóstico: Estudio del valor pronóstico del eco de ejercicio en pacientes con EAC conocida/sospechada. Dr. J. Peteiro, Dr. A. Bouzas.
- ECO-ejercicio en la evaluación de la función diastólica: La función diastólica es fácilmente evaluable durante EE y podría tener su interés para determinar causas de disnea en pacientes con y sin EAC. Dr. J. Peteiro.
- ECO ejercicio en la valoración de la EAO asintomática: Estudiar el papel del EE en esta entidad. Beca SEC 2018. Dres. J. Peteiro/ A. Bouzas.
- ECO ejercicio en la insuficiencia mitral isquemia: La IM (desarrollo o empeoramiento) durante el ejercicio se ve comúnmente en pacientes con isquemia inducida por el ejercicio. Dres. J. Peteiro/ A. Bouzas.
- ECO ejercicio en pacientes con resultado normal de la electrocardiografía: La EE no se recomienda, en principio, en pacientes con ECG basal normal. Dres. J. Peteiro/ A. Bouzas.
- ECO ejercicio con valoración de *strain* diastólico para el diagnóstico de EAC: Investigación de este parámetro en pacientes con isquemia durante EE y en pacientes con resultado normal y CG(-) o bien resultado normal y muy baja probabilidad pre-test. Dres. J. Peteiro/ A. Bouzas.
- ECO ejercicio y valoración de la torsión ventricular con *speckle imaging*: Estudio de la rotación apical y basal en pacientes con y sin isquemia durante EE. Dr. Peteiro.
- Estudio GLORIA: Observacional, prospectivo, sobre prevalencia y manejo de la fibrilación auricular en las consultas de cardiología.
- Estudio ITACA: Observacional, prospectivo, sobre prevalencia y pronóstico de la

enfermedad arterial periférica silente sobre los eventos coronarios.

- Estudio OFRECE: Observacional, prospectivo, sobre prevalencia de la fibrilación auricular y de la angina en población general en España.
- Estudio CARDIOVERSE: Observacional, transversal, sobre la indicación y tipo de la cardioversión eléctrica en la fibrilación auricular persistente.

Programa 2: Cardiología intervencionista:

- Efecto del programa de infarto en Galicia sobre el tipo de tratamiento y la morbimortalidad. Dr. Aldama.
- Detección de actividad microbiológica en los trombos intracoronarios en pacientes con IAMEST. Dr. Piñón.
- Muerte súbita en pacientes con IAMEST y susceptibilidad genética. Dres. Vázquez Rodríguez y Dr. Hermida Prieto.

Programa 3: Cardiología Clínica:

- Estudio del efecto de un programa de rehabilitación cardiaca a distancia y prevención secundaria, dirigido y aplicado por enfermería (Estudio SPRING). Dr. Aldama y Dra. Neri Fernández.

Programa 4: Imagen y función cardiaca:

- Ecocardiografía en reparación valvular mitral. Dr. Bouzas.
- Ecocardiografía de ejercicio (evaluación pronóstica de la técnica). Dr. Peteiro.
- Ecocardiografía 3D en pacientes sometidos a implante de prótesis transcatéter. Dr. Bouzas, Dra. Pérez.
- Ecocardiografía en reparación valvular aórtica. Dr. Bouzas, Dra. Pérez.
- Unidad de Dolor Torácico: evaluación prospectiva de resultados, comparación de la utilidad del TC coronario vs eco de ejercicio en este contexto. Dra. C. Barbeito-Caamaño, Dr. Peteiro, Dr. A. Bouzas, Dra. M. Piñeiro, Dr. Yáñez.
- Unidad de Dolor Torácico: evaluación prospectiva de resultados, comparación de la utilidad del TC coronario vs eco de ejercicio en este contexto.
- Multicéntrico español liderado por el Hospital Vall d´Hebron (Dr. Evangelista): Registro de EAO severa, según tipos y seguimiento. Resultado en congreso SEC 2019. Dr. Bouzas, Dr. Peteiro.

Proyectos de investigación en fase de planificación y diseño

Se plantea desarrollar las siguientes actividades en los próximos 5 años en el grupo de investigación:

Cardiopatía isquémica:

- Impacto de la isquemia aguda en parámetros de *speckle imaging* en animales con BCRIHH: Conocer si existe algún parámetro de *specle tracking* o TDI que se altera en animales con BRI inducido experimentalmente y después sometido a distintos grados de isquemia en comparación con animales con BRI y no isquemia.
- Participación en ensayos clínicos de la esfera clínica que respondan a preguntas clínicamente relevantes: Ampliar los conocimientos sobre el tratamiento de las patologías cardiovasculares sobre las que haya déficit de los mismos.
- Poner en marcha el plan diseñado para el manejo precoz del síndrome coronario agudo.
- Poner en marcha un Programa de Educación Sanitaria para enfermos coronarios por parte de la enfermería de hospitalización, para pacientes hospitalizados y ambulatorios.
- Participación en registros promovidos por sociedades científicas o aquellos de interés promovidos por la industria farmacéutica.
- Programa de rehabilitación cardiaca: Parámetros de ejercicio más importantes para predecir recuperación funcional.
- ESTUDIO VESALIUS (empezará en 1/20): estatinas vs inhibidores de PCSK9 para pacientes con arteriosclerosis.

Cardiología intervencionista:

- Presión intracoronaria: Estudio de los índices de presión diferencial intracoronaria en pacientes con estenosis aórtica sometidos a implante de prótesis percutánea (TAVI).
- Relación entre el microbioma intestinal y la incidencia de SCA.
- Revisión de la base de datos de hemodinámica y cardiología intervencionista para comprobar los resultados de diferentes aproximaciones o técnicas terapéuticas en pacientes con diferentes tipos de lesiones (bifurcadas, oclusiones crónicas, reestenosis) y en situaciones especiales como los pacientes anticoagulados tratados con implante de stent intracoronario.
- En colaboración con un grupo de Corea del Sur y otro de Andalucía, estudio *in vivo* del efecto de un agente biológico aplicado a un stent sobre la incidencia de reestenosis.

- Estudio observacional sobre los resultados del tratamiento de estenosis coronarias con un stent ultrafino.

Imagen y función cardiaca:

- Análisis estadístico exhaustivo de las bases de datos de nuestra unidad.
- Mejorar el estudio del paciente cardiaco.

Principales colaboraciones con otros grupos

- Colaboración activa con el grupo de Insuficiencia Cardiaca (Dra. Crespo), tanto desde el punto de vista de investigación en pruebas funcionales en pacientes con insuficiencia cardiaca como en el intervencionismo en estos pacientes.
- Colaboración activa con la Unidad de Cardiopatías familiares.
- Colaboración activa con el Grupo de Epidemiología (estudios retrospectivos de pacientes estudiados en Cardiología).
- Colaboración con los grupos de microbiología.
- Colaboración con los grupos de TICs e imagen médica.

Contribución al desarrollo del SNS a través de mejoras en la práctica clínica

Cada uno de los programas en los que se estructura el grupo de investigación en Cardiopatía isquémica, cardiología intervencionista e imagen y función cardiaca posee sus propios proyectos de innovación que contribuyen a la mejora en la práctica clínica.

Cardiopatía isquémica

Actualmente se está trabajando en el alta precoz tras revascularización en los síndromes coronarios agudos. Posee elevado impacto y relevancia ya que se favorece el alta precoz de los pacientes tras un síndrome coronario agudo tras una rápida estratificación de riesgo y una estrategia invasiva precoz (revascularización coronaria precoz), favoreciendo la reducción de las estancias, rápida reincorporación social, reducción de las complicaciones asociadas con ingresos más prolongados. Se trabaja para obtener una mejoría en la eficacia y en la eficiencia.

Cardiología intervencionista

Conocer el efecto del Programa de Infarto de Galicia y los factores que influyen en los resultados, permitirá poner en marcha iniciativas destinadas a mejorar el Programa. Las investigaciones

relacionadas con los factores que predisponen o provocan un IAM, como los relacionados con la flora bacteriana, son esenciales para mejorar las medidas preventivas. El estudio de la muerte súbita en pacientes con IAMEST y los posibles factores predisponentes permitiría una protección más eficaz de la población susceptible. Los estudios de fisiología intracoronaria permiten una mejor selección de las lesiones coronarias que precisan un tratamiento mediante técnicas de revascularización.

Cardiología Clínica

La comparación entre el grupo de pacientes con SCA tratados convencionalmente o mediante un programa de rehabilitación cardiaca a distancia nos permitirá mejorar el manejo y la prevención secundaria de estos pacientes.

Imagen y función cardiaca

Las actividades desarrolladas en este apartado están relacionadas principalmente con las ecocardiografías:

- Ecocardiografía 3D: En particular, es relevante su aplicación a la reparación mitral y aórtica y al implante de prótesis transcatéter.
- Ecocardiografía en cinta rodante y en pico de ejercicio: Se trata de una técnica iniciada en nuestra unidad que presenta una mayor sensibilidad para la detección de enfermedad coronaria que la más habitualmente empleada técnica en post-ejercicio. Permite detectar isquemia miocárdica en un subgrupo de pacientes que no podrían ser detectados con la segunda técnica.
- Unidad de Dolor Torácico: Manejo de pacientes evaluados en urgencias por dolor torácico sin necesidad de ingreso hospitalario. Ha demostrado un ahorro significativo de los costes derivados de estancias hospitalarias innecesarias.
- A futuro, las actividades que se desarrollarán son:
    - Telemedicina. Desarrollo de una red entre laboratorios digitales de los hospitales del Área Sanitaria: En general, la posibilidad de compartir imagen cardiaca es una línea que tendría grandes beneficios para el SNS, ya que se reducirían los costos al evitar la repetición de estudios, se podrían realizar diagnósticos en menor tiempo, conocer segundas opiniones y discutir desplazamientos de pacientes. Este tipo de funcionamiento ya existe con el Hospital de Lugo. En los demás hospitales sería necesario tener laboratorio digital (el coste no es muy elevado).

- Cardio-Resonancia y Cardio-Tac.

2.3. Cardiopatías Familiares

Presentación/descripción del grupo

Las cardiopatías familiares son un conjunto de enfermedades de causa genética entre las que se incluyen las miocardiopatías (hipertrófica, dilatada, restrictiva, no compactada y arritmogénica), las canalopatías (síndromes de QT largo y corto, síndrome de Brugada, taquicardia ventricular catecolaminérgica, etc.), las enfermedades familiares de la aorta (Marfan, Loeys-Dietz, aneurisma aórtico familiar) y otras enfermedades sistémicas pero con importante afectación cardíaca, como la enfermedad de Fabry o la amiloidosis.

Son enfermedades poco frecuentes, con una prevalencia que varía entre 1/500 en la miocardiopatía hipertrófica y <1/10.000 en algunas canalopatías, pero se encuentran entre las causas más frecuentes de muerte súbita, especialmente en jóvenes. De todos modos, en conjunto, estas enfermedades afectan aproximadamente a 1:300 personas en la población general. La muerte súbita puede ser además la presentación inicial en algunos casos y es prevenible con un diagnóstico precoz y una intervención adecuada. Todas ellas son enfermedades heredables, lo que implica la necesidad de un abordaje familiar en su estudio y la posibilidad de realizar un diagnóstico genético.

Cada una de estas enfermedades tiene una presentación clínica muy variable. En muchos casos, el diagnóstico clínico es difícil y el pronóstico clínico incierto. Esto implica la realización de múltiples consultas y pruebas complementarias para el diagnóstico y seguimiento, y la posibilidad de errores en la evaluación del riesgo que pueden llevar a un uso inadecuado de medidas de prevención como el desfibrilador implantable. La identificación de la mutación o mutaciones responsables de la enfermedad en una determinada familia permite evitar la necesidad de revisiones anuales en los familiares que no presentan la mutación.

Cientos de mutaciones diferentes en distintos genes se asocian con el desarrollo de cada una de estas patologías y explican la variabilidad de su presentación y curso clínico. El gran número de mutaciones identificadas y su variable presentación hacen que sea necesario recoger una cantidad enorme de información que se debe actualizar permanentemente para poder establecer el significado clínico de cada diagnóstico genético y ofrecer un consejo genético y clínico óptimo. La identificación de las mutaciones relacionadas con estas patologías es un proceso complejo y de elevado coste.

Nuestro grupo continúa la trayectoria del coordinador previo, Dr. Lorenzo Monserrat, que

culminó su proyecto con la creación de una spin-off de la UDC, la empresa Health in Code, centrada en la interpretación de los estudios genéticos en cardiopatías familiares (www.healthincode.com).

Desde 2014 existe un convenio marco de colaboración entre la Fundación Profesor Novoa Santos, Health in Code y el Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC) para favorecer la colaboración en la investigación de las cardiopatías genéticas y familiares. En este entorno colaborativo se favorece la creación de grupos de trabajo compuestos por el CHUAC y Health in Code.

Líneas de trabajo – objetivos científicos

El grupo de investigación en Cardiopatías Familiares presenta los siguientes objetivos científicos:

- Investigación básica:
    - Identificar nuevos genes responsables de cardiopatías familiares.
    - Aumentar el conocimiento sobre los mecanismos implicados en el desarrollo de cardiopatías con base genética.
    - Creación de células madre que permitan investigar nuevos tratamientos.
    - Desarrollo de modelos animales/celulares con las variantes genéticas detectadas en nuestros pacientes.
- Investigación clínica: Nuestra investigación clínica se centrará en conseguir una perfecta caracterización de la cardiopatía familiar en estudio. Para ello es necesario:
    - Una correcta descripción clínica del probando.
    - Un estudio familiar clínico lo más amplio posible de al menos 3 generaciones.

Dado que estamos hablando de algunas enfermedades que son consideradas enfermedades raras (y, por tanto, de muy baja prevalencia) es necesario realizar registros donde podamos juntar el mayor número posible de pacientes para conseguir una perfecta caracterización de su fenotipo. Así, mantendremos nuestros registros de cardiopatías familiares y realizaremos registros gallegos/españoles/internacionales sobre las cardiopatías familiares más prevalentes en nuestra Comunidad.

Metodología de trabajo – técnicas y herramientas específicas diferenciales

Realizamos estudios fenotipo-genotipo de las principales cardiopatías familiares e implicaciones pronósticas (seguimiento).

Esto incluye:

- Estudio familiar completo: árboles familiares de al menos tres generaciones. Aspecto muy importante y frecuentemente relegado. Se pondrá especial énfasis en conseguir el estudio de las tres generaciones con especial atención en algunas de las enfermedades estudiadas, a la mujer (ya que el hecho de que en algunas ocasiones se considerase que pudieran ser exclusivamente portadoras sanas, ha hecho que no se centrase la investigación en este campo). Hoy en día sabemos que, en algunas enfermedades estudiadas por nuestro grupo como la enfermedad de Fabry, las mujeres pueden sufrir una enfermedad tan grave como los hombres. Del mismo modo, en otras cardiopatías familiares más prevalentes, como la miocardiopatía hipertrófica, se conoce que la mujer puede tener menor expresividad de la enfermedad que el hombre. Aunque en un principio se ha puesto todo en relación con el ejercicio y el estado hormonal, no hay estudios definitivos que lo avalen. Para conseguir estudiar estos cambios, necesitamos estudiar varias generaciones familiares, con especial atención al estudio de estas mujeres portadoras o que no han expresado el fenotipo estudiado.
- Estudio clínico completo.
- Electrocardiograma, estudio Holter de arritmias.
- Estudio de imagen: ecocardiograma, cardioresonancia magnética, ecocardiografía de ejercicio.
- Pruebas de provocación: ergometrías, test de ajmalina, test de epinefrina.

Otras metodologías de trabajo:

- Recogida y almacenamiento de muestras (sangre/saliva) en nuestra colección (Biobanco) para investigación por parte de la Unidad de Cardiopatías Familiares.
- Estudio genético de todas las muestras mediante paneles de “next generation sequencing” (NGS).
- Dada nuestra estrecha colaboración con Health in Code, contaremos con la incorporación de las tecnologías de análisis genético de alto rendimiento.

Actividades actuales y futuras del grupo

Desde el punto de vista clínico, como hemos mencionado previamente, nos centramos en los registros que nos permiten obtener información de enfermedades raras y poco prevalentes. Estamos implicados en la actualidad en:

- Registro de muerte súbita en gente joven en Galicia (proyecto PROGAL-MS).
- Registro Español de Cardiolaminopatías en el adulto (REDLAMINA).
- Registro Ibérico de mutaciones en el gen TPM1.
- Registro internacional de mutaciones en el gen CSRP3 relacionadas con la miocardiopatía hipertrófica.
- Estudio familiar ampliado en la enfermedad de Fabry.
- Registro nacional de pacientes con mutaciones en PRKAG2 y LAMP2.
- Estudio sobre la prevalencia de amiloidosis en pacientes con miocardiopatía hipertrófica.
- Características clínicas e historia natural de la miocardiopatía dilatada familiar causada por mutaciones en BAG3: estudio multicéntrico europeo.
- Participación en el "Registro de miocardiopatías y miocarditis (EORP de la European Society of Cardiology)".
- Cardiomyopathy Pilot Registry, EURObservational Research Programme de la European Society of Cardiology.
- Registro de Cardiopatía amiloidótica hereditaria por transtiretina en España de la Sociedad Española de Cardiología.
- A prospective, observational registry of patients with Fabry disease. Protocol Number: AT1001-030.

Desde el punto de vista básico, estamos implicados en:

- Investigador colaborador en “Heart Failure Rescue by Nutritional Approaches: relevance of mitochondrial substrate utilization (FAT4HEART) del ERA-CVD Joint Transnational Call 2016, "Transnational Research Projects on Cardiovascular Diseases" del CNIC. IP: Borja

Ibañez y Silvia Priori.

- Investigador colaborador en "Mechanical Crosstalk in the cardiomyopathyc heart"; Intramural Grants Program-Severo Ochoa (IGP-SO) 2016 del CNIC. IP: Dr. Jorge Alegre-Cebollada.
- Investigador colaborador en "The Impact of Diabetes Mellitus on the Clinical Phenotype of Hypertrophic Cardiomyopathy" con el Leviev Heart Center, Sheba Medical Center and Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel. Investigador Principal: Dr. Michael Arad.
- Proyectos en los que estamos participando dentro del CIBERCV:
    - Epidemiología, mecanismos fisiopatológicos y bases moleculares de la miocardiopatía hipertrófica apical.
    - Estudio de los criterios diagnósticos en Miocardiopatía no compactada.
    - Determinantes pronósticos y de seguimiento en pacientes con no compactación miocárdica y función sistólica conservada.
    - Respuesta al tratamiento médico en la miocardiopatía dilatada según el genotipo.
    - Bases Moleculares Comunes en la Patología del Cáncer y Cardiopatías Hereditarias. Estudio DESmosomicos CardioOncología (DESCO).
- "Generación de células madre con pluripotencia inducida para el estudio de la miocardiopatía hipertrófica" con Dr. Ángel Raya Chamorro del Institute for Bioengineering of Catalonia, Control of Stem Cell Potency Group, Barcelona.
- Generación de células madre a partir de pacientes con miocardiopatía no compactada portadores de la mutación E99K-ACTC1 con Prof. Chris Denning, Head of Stem Cell Biology Unit, Wolfson Centre for Stem Cells, Tissue Engineering & Modelling (STEM), Centre for Biomolecular Sciences Division of Cancer & Stem Cells, School of Medicine University of Nottingham University Park, United Kingdom.

En nuestro grupo estamos implicados en los siguientes ensayos clínicos:

- "A Multicenter, International, Phase 3, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Study To Evaluate The Efficacy, Safety, And Tolerability Of Daily Oral Dosing Of Tafamidis Meglumine (Pf-06291826) 20 Mg Or 80 Mg In Comparison To Placebo In Subjects

Diagnosed With Transthyretin Cardiomyopathy (TTR-cm)". Promotor: Pfizer. Roberto Barriales-Villa.

- "A Phase 3, Multinational, Randomized, Placebo-controlled Study of ARRY-371797 in Patients with Symptomatic Dilated Cardiomyopathy Due to a Lamin A/C Gene Mutation. Clinical Study ARRAY-797-301". Promotor: Array BioPharma Inc. Inicio septiembre 2018. Investigador principal: Roberto Barriales Villa.
- "A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Clinical Study to Evaluate Mavacamten (MYK-461) in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy" EXPLORER-HCM). Promotor: Myokardia Inc. Inicio: septiembre 2018. Investigador Principal: Roberto Barriales Villa.
- Prevalencia y características de la amiloidosis transtiretina en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda de etiología desconocida. TTRACK study. Promotor: Pfizer. Tipo de estudio: EPA-SP. Código del Promotor: PFI-TEC-2017-01. Código de Registro: 2017/511. Inicio: septiembre 2018. Investigador principal: Roberto Barriales Villa.

Nuestro objetivo último es realizar correctas correlaciones genotipo-fenotipo, identificar el mecanismo molecular responsable de la enfermedad y buscar nuevas dianas terapéuticas en pacientes con cardiopatías familiares.

Principales colaboraciones con otros grupos

Nuestra principal colaboración dentro del INIBIC se centra en la actualidad con los grupos de Cardiopatía Isquémica, Cardiología Intervencionista e Imagen y Función Cardíaca (Dr. Peteiro) y el grupo de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco (Dra. Crespo).

Nuestras mayores colaboraciones en la actualidad y ya establecidas para el futuro son grupos externos como:

- Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC): Dr. Borja Ibáñez, Dr. de la Pompa, Dr. Alegre-Cebollada.
- CIBERCV. Al que pertenecemos y con el colaboramos en distintas iniciativas.
- Institute for Bioengineering of Catalonia, Control of Stem Cell Potency Group, Barcelona: Dr. Ángel Raya Chamorro.
- Wolfson Centre for Stem Cells, Tissue Engineering & Modelling (STEM), Centre for Biomolecular Sciences Division of Cancer & Stem Cells, School of Medicine University of

Nottingham University Park, United Kingdom: Prof. Chris Denning, Head of Stem Cell Biology Unit.

- Leviev Heart Center, Sheba Medical Center and Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel: Dr. Michael Arad.

Contribución al desarrollo del SNS a través de mejoras en la práctica clínica

El trabajo en red llevado a cabo durante estos años previos nos llevó a la publicación en el año 2016 de un Protocolo de Actuación en Cardiopatías Familiares: síntesis de recomendaciones y algoritmos de actuación (Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2016 Mar;69(3):300-9.) que ya es un documento de referencia en este campo. En él, se ha contado con el consenso de diferentes Grupos de Trabajo y Secciones Científicas de la Sociedad Española de Cardiología: Grupo de Trabajo de Patología Aórtica, Sección de Electrofisiología y Arritmias, Grupo de Trabajo de Cardiología del Deporte, Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas, Sección de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante Cardiaco y el Grupo de Trabajo de Cardiopatías Familiares

Con el Instituto de Medicina Legal y Forense de Galicia (Imelga) (Dra. Beatriz Otero) y el Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forense de Madrid (Dra. María Paz Mier) se ha desarrollado un programa para la atención de muerte súbita en jóvenes, que incluye la conservación de muestras de ADN del fallecido, con estudio genético de la misma si indicado y estudio clínico y/o genético de los familiares. De esta manera, se ha desarrollado un Programa de atención a la muerte súbita en el área de A Coruña que ha servido de germen, para extender este protocolo al resto de la Comunidad y se espera en breve poder llevarlo a cabo.

La colaboración de nuestro grupo de A Coruña con la empresa Health in Code S.L. (“spin off” de la Universidad de A Coruña) nos permite definir los paneles de genes más adecuados para el estudio por secuenciación masiva (NGS) de estas enfermedades. Este aspecto puede tener importantes aplicaciones comerciales en un futuro próximo. De hecho, fruto de la investigación colaborativa se han descrito relaciones de genes con distintas miocardiopatías que antes no eran conocidas y, por tanto, las empresas de estudios genéticos no los ofrecían en sus productos de comercialización. En 2016 se publicó en una revista de alto impacto internacional la relación de los truncamientos en la filamina C con la miocardiopatía arritmogénica y dilatada con alta incidencia de muerte súbita (“Truncating FLNC Mutations Are Associated With High-Risk Dilated and Arrhythmogenic Cardiomyopathies”, J Am Coll Cardiol. 2016 Dec 6;68(22):2440-2451). Esto ha hecho que, a partir de 2016, cualquier laboratorio público y las empresas de diagnóstico genético incluyan este gen en todos los paneles para el estudio genético de la

miocardiopatía/dilatada, la miocardiopatía arritmogénica o la muerte súbita. En 2018 se identificó, nuevamente fruto de la investigación cooperativa, un nuevo gen relacionado con la miocardiopatía hipertrófica Formin Homology 2 Domain Containing 3 (FHOD3) Is a Genetic Basis for Hypertrophic Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2018 Nov 13;72(20):2457-2467. Desde entonces, todos los paneles de NGS de estudio de la miocardiopatía hipertrófica de cualquier empresa del mundo, incluyen este gen. En Health in Code S.L. trabajan más de 60 cardiólogos, biólogos, genetistas, bioinformáticos…y es en la actualidad una empresa líder en el diagnóstico genético nacional e internacional.

2.4. Endocrinología, Nutrición y Metabolismo

Presentación/descripción del grupo

El objetivo del grupo es la Investigación en Endocrinología, Nutrición y Metabolismo desde las bases moleculares a la clínica aplicada. Integra investigación básica, clínica y traslacional, con espíritu colaborativo.

El grupo está formado por Investigadores clínicos y básicos, especialistas clínicos en Endocrinología y Nutrición, y Nefrología. En el grupo se incluyen Profesores de la UDC. Forman parte del mismo, con colaboraciones puntuales, especialistas de los hospitales gallegos Lucus Augusti y CHUVI.

El grupo de investigación en Endocrinología Nutrición y Metabolismo del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña realiza actividad continuada en íntima relación con el grupo de investigación de Fisiopatología Endocrina y Nutrición de la Universidad de A Coruña (UDC) desde 2004.

Líneas de trabajo – objetivos científicos

PROGRAMA 1: Obesidad

- Estudiar los mecanismos fisiopatológicos responsables del desarrollo de la obesidad a nivel molecular, celular y clínico.
- Alteraciones hormonales en la obesidad: GH, Leptina, Ghrelina, GLP1, PYY, Irisina, FGF-21, otras señales circulantes.
- Estudiar los mecanismos fisiopatológicos responsables de las complicaciones de la obesidad a nivel molecular, celular y clínico.

- Papel de los miRNA en la obesidad, tanto circulantes como expresados localmente.
- Cirugía de la Obesidad como un nuevo tratamiento y un modelo biológico.
- Biología y fisiología de los diferentes tipos de tejido adiposo.
- Estudiar la relación entre las diferentes enfermedades endocrinas y la obesidad.
- Esclarecer la relación entre nuevas alteraciones hormonales en la obesidad (déficit de GH, hiperleptinemia, hipoghrelinemia) y los factores de riesgo cardiovascular clásicos y nuevos.
- Determinar el efecto de la distribución de la grasa corporal independiente del exceso de peso sobre las alteraciones hormonales y factores de riesgo cardiovascular.

PROGRAMA 2: Enfermedades Endocrinas

- Las enfermedades de la Hipófisis.
- El Hipopituitarismo, aspectos médicos y fisiopatológicos.
- La Acromegalia, aspectos médicos y fisiopatológicos.
- Relación entre las alteraciones de la secreción de GH y el balance energético.
- Ghrelina y sus relaciones con GH y el balance energético.
- La Diabetes tipo 2, aspectos médicos y fisiopatológicos.

PROGRAMA 3: Insuficiencia Renal Crónica

- Alteraciones nutricionales en la insuficiencia renal.
- Estudiar los cambios hormonales en la insuficiencia renal.
- La diálisis peritoneal y sus cambios hormonales. Alteraciones hormonales y riesgo vascular en la insuficiencia renal crónica.
- Aspectos metabólicos de la insuficiencia renal crónica.

Metodología de trabajo – técnicas y herramientas específicas diferenciales

ESTUDIO INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN HUMANOS

Se realizarán diferentes estudios clínicos en humanos. En general en pacientes obesos, pero igualmente en diferentes enfermedades metabólicas y en controles sanos. Será de especial interés los estudios en los modelos fisiopatológicos de hipersecreción de GH (acromegalia) e

hiposecreción de GH (déficit de GH del adulto). El diseño de los estudios, serán estudios experimentales prospectivos, realizados en el servicio de endocrinología de un Hospital terciario.

Actualmente, estamos estudiando especialmente los diferentes aspectos clínicos y hormonales que se producen en el paciente obeso antes y después de la cirugía de la obesidad.

Todos los pacientes y controles deben aceptar participar en el estudio después de ser informados. Todos los pacientes y controles recibirán la hoja de información en la que se indicará las características del estudio y el consentimiento informado. Los aspectos éticos de este estudio se adhieren a los principios de la VII declaración de Helsinki de la asociación médica mundial (2002) y a los criterios establecidos por el convenio de Oviedo (1997-2000). En la evaluación inicial se realizará el fenotipado del paciente, incluyendo valoración clínica general inicial, valoración antropométrica y porcentaje de grasa corporal, analítica general, factores de riesgo cardiovascular clásicos, resistencia insulínica, marcadores de inflamación y analítica hormonal. Recogida de datos: se seleccionarán de forma prospectiva los pacientes que acudan a la consulta de endocrinología por obesidad y que presenten las edades adecuadas para el estudio, que reúnan las características mencionadas previamente y acepten participar en el estudio. Igualmente, se estudiará un grupo de controles sanos. Igualmente, se conservarán alícuotas congeladas para posibles determinaciones analíticas ulteriores. Igualmente, en los últimos estudios estamos recogiendo grasa subcutánea en los pacientes obesos antes de la cirugía y después de la misma en pacientes seleccionados y en controles sanos. Realizaremos diferentes estudios moleculares en el tejido adiposo. El estudio se realizará en el servicio de endocrinología de un Hospital terciario (CHUAC), en colaboración con el laboratorio de análisis (Sección de Hormonas) y el INIBIC.

ESTUDIO INVESTIGACIÓN BÁSICA EN ANIMALES

Desarrollar el estudio de la expresión y regulación génica de diferentes péptidos como obestatina, ghrelina, colecistoquinina (CCK), péptido YY, péptido -1 similar a glucagón (GLP-1), oxintomodulina y amylin entre otros, mediante el empleo de diferentes aproximaciones metodológicas experimentales en diferentes modelos animales, lo cual podría contribuir a la determinación de los mecanismos moleculares de acción y su relación con los diferentes ejes involucrados en el balance energético.

Se emplearán diferentes modelos animales. Los diferentes tejidos serán almacenados a -80°C para el estudio posterior de la expresión del mRNA de los respectivos neuropéptidos y hormonas. Estudios de la expresión génica asociada con los diferentes ejes cerebro-gastrointestinal, hipotálamo-hipófisis- adrenal, hipotalamo - hipófisis- tiroides, hipotalamo -

tiroides - gonadal. Se desarrollará el estudio de la expresión de los genes: en tejido gastrointestinal, adiposo blanco y pardo de rata. El estudio de la expresión y regulación de los genes descritos se desarrollará mediante el empleo de técnicas como RT-PCR en tiempo real e inmunohistoquímica, Western blot entre otros. Los ensayos de RT-PCR, se realizarán empleando primers específicos para cada gen, basados en las secuencias que han sido previamente reportada en el Gene - Bank. El desarrollo de estos estudios se realizará de acuerdo con la legislación vigente y otras normas reguladoras, en materia de ética, experimentación animal y/o bioseguridad. La propuesta de investigación será sometida a la evaluación de los Comités de Ética (European Union Directive 86/606/CEE). Los ensayos se desarrollarán de acuerdo con las consideraciones previstas en las disposiciones de investigaciones biomédicas con tejidos animales. El estudio se realizará en la unidad de investigación de un Hospital terciario (Hospital A Coruña), INIBIC y la Universidad de A Coruña.

INTEGRACIÓN DE LA DIMENSIÓN DE GÉNERO

Todas estas acciones se desarrollarán con una perspectiva de integración de la dimensión de género. En todos los estudios se valorarán los aspectos de dimorfismo sexual. Se realizará especial énfasis en incluir un número amplio de mujeres en todos los estudios que supongan un claro beneficio clínico para los pacientes. Concretamente, la obesidad presenta una clara mayor demanda clínica por parte de la mujer y este aspecto tendrá especial consideración.

Actividades actuales y futuras del grupo

Proyectos de investigación en curso

Proyectos de investigación competitivos a través de organismo públicos

- Fernando Cordido/Susana Sangiao. Relación entre marcadores hormonales de control de la ingesta y gasto metabólico. Efecto del balance energético negativo y de la modificación de GH. Financiado FIS del Instituto de Salud Carlos III (cofinanciado por programa FEDER de la Unión Europea), Madrid, Spain. Nº expediente PI16/00884 (107.085,00).

Proyectos de investigación a través de organismo privados y Ensayos clínicos

- Fernando Cordido. “Estudio observacional, transversal, retrospectivo, multicéntrico y realizado en España y Portugal, para evaluar la efectividad en la práctica clínica cotidiana de la lanreotida Autogel 120 mgen intervalos posológicos prolongados (>4 semanas) para el tratamiento de la acromegalia (SOMACROL)“. Promotor Ipsen Pharma 2016.

- Fernando Cordido. Ensayo clínico de título “Estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble

ciego, de 48 semanas, con un periodo inicial de 12 semanas controlado con placebo, para evaluar la seguridad y la eficacia de osilodrostat en pacientes con enfermedad de Cushing", y de código de promotor CLCI699C2302. Promotor Novartis 2016.

- Fernando Cordido. Ensayo clínico de código CSOM230CIC05, con título "Estudio europeo, observacional, de pasireotida LAR en acromegalia – Estudio ACRONIS". Promotor Novartis 2016.

- Fernando Cordido. Estudio clínico de código NN1250-4189, con título: "A multi-centre, prospective, non-interventional study of insulin degludec investigating the safety and effectiveness in a real world population with type 1 and 2 diabetes mellitus" ReFLeCT. Promotor NovoNordisk 2016.

- Fernando Cordido. Ensayo clínico de título "Estudio de extensión multicéntrico, abierto para evaluar la seguridad a largo plazo en pacientes con síndrome de Cushing endógeno que hayan completado un estudio anterior de osilodrostat (LCI699) patrocinado por Novartis y que el investigador considere que se están beneficiando del tratamiento continuado con osilodrostat", y de código de protocolo CLCI699C2X01B. Promotor Novartis 2018.

Proyectos de investigación en fase de planificación y diseño

Actualmente tenemos en fase de evaluación el proyecto: Study of biological factors involved in obesity complications and the individual variability in the success of bariatric surgery. Este proyecto es de especial interés dado su claro énfasis traslacional, permitiéndonos una clara aproximación experimental y básica para la resolución de un problema clínico.

El resumen del mismo es: La variabilidad individual en respuesta a las múltiples modalidades de tratamiento de la obesidad está bien documentada, sin embargo, nuestra comprensión de por qué algunas personas responden y otras no es limitada. En este proyecto nos centraremos en identificar los factores biológicos que pueden influir en los resultados de la cirugía bariátrica (BS), tanto en la pérdida de peso (WL) como en la mejora/curación de las enfermedades asociadas y que, por lo tanto, podrían ser útiles como herramientas de pronóstico, ayudando a seleccionar los procedimientos más adecuados para cada paciente. Además, estos factores biológicos se evaluarán teniendo en cuenta las diferentes comorbilidades de la obesidad y el impacto del sobrepeso en pacientes con GH alterada. Para ello, llevaremos a cabo las siguientes acciones:

Caracterización fenotípica y de la composición corporal de pacientes obesos antes de la cirugía bariátrica y 3, 6 y 12 meses después de la operación. Tomaremos muestras de sangre de voluntarios sanos normopeso, acromegálicos, hipopituitarios y pacientes obesos el día que se someten a BS y 3, 6 y 12 meses después de la operación. En estas muestras analizaremos

parámetros bioquímicos y hormonales. También realizaremos purificación y caracterización de exosomas sanguíneos y analizaremos su perfil de miRNAs y proteínas. Finalmente, tomaremos muestras de tejido adiposo abdominal visceral (VAT) y subcutáneo (SAT) de pacientes obesos el día que se someten a BS y muestras de SAT cuando los pacientes se sometan a cirugía reconstructiva (abdominoplastia) después de la WL. Compararemos la lipólisis, lipogénesis, tamaño de los adipocitos, estrés del ER, termogénesis adaptativa, activación de los receptores de ácidos biliares, inflamación, fibrosis e infiltración de células inmunes tanto en el SAT como en el VAT el día de la BS y cómo varían estos parámetros en el SAT tras una pérdida de peso significativa. En el SAT, los resultados se compararán con los obtenidos en pacientes sanos con peso normal (muestras obtenidas durante cirugías de hernia abdominal y colecistectomía). Una vez que se hayan obtenido todos los datos, se agruparán según el porcentaje de pérdida de peso y la mejora de las comorbilidades. Se realizará un análisis de regresión lineal multivariante para determinar las variables asociadas con WL y la resolución de enfermedades relacionadas con la obesidad. Con el grupo control adicional (voluntarios sanos con IMC normal), compararemos las diferencias de los distintos parámetros entre pacientes con peso normal y pacientes obesos (tendremos en cuenta sus comorbilidades), y si la BS "normaliza" los valores alterados y cuánto tarda en hacerlo.

Dentro de nuestras actividades futuras y a modo de resumen incluimos las siguientes:

- Proseguir con nuestras líneas de investigación, en Obesidad, Enfermedades Endocrinas e Insuficiencia renal crónica.

- Potenciar la captación de recursos, mediante proyectos competitivos y ensayos.

- Publicar en Revistas de alto impacto.

- Dirigir Tesis Doctorales y Formar investigadores básicos y clínicos.

- Continuar y potenciar nuestro especial interés Traslacional.

- Potenciar nuestra Internacionalización y más colaboración intrahospitalaria (Biobanco, Grupo Epidemiología, Grupo Prof. Mayor, etc.).

Principales colaboraciones con otros grupos

Colaboraciones Intramurales

Nuestro grupo colabora de forma habitual con los siguientes servicios dentro del CHUAC: Servicio Endocrinología y Nutrición, Servicio Nefrología, Servicio Cirugía General y Digestiva, Servicio Cirugía Plástica.

Nuestro grupo colabora de forma habitual con los siguientes grupos de investigación del INIBIC: Epidemiología Clínica y Bioestadística.

Colaboraciones extramurales

Nuestro grupo colabora de forma habitual con los siguientes Grupos de investigación nacionales:

- Dra. Álvarez, Servicio Endocrinología HULA.
- Dr. Penín, Servicio Endocrinología CHUVI.
- Dr. Díez y Dr. Iglesias, Servicio Endocrinología Clínica Puerta de Hierro.
- Dr Villabona, Servicio Endocrinología Hospital Bellvitge.
- Prof. Carlos Diéguez de la Universidad de Santiago.
- Prof. Manuel Tena Sempere de la Universidad de Córdoba.

Nuestro grupo colabora de forma habitual con los siguientes servicios Grupos de investigación extranjeros:

- Prof. Manuel Mayr. King´s College-London (James Black Center).
- Dr Luis Varela. Horvath´s lab. Yale University. USA.

Contribución al desarrollo del SNS a través de mejoras en la práctica clínica

Esta línea y programa tienen como parte fundamental el realizar una actividad traslacional para contribuir a una mejora en la práctica clínica del manejo de las enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas y las enfermedades renales.

La integración de pacientes en estudios científicos contribuye a una mejor calidad asistencial.

Los conocimientos moleculares permitirán un mejor diagnóstico o tratamiento de las enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas y las enfermedades renales.

Se realizarán diferentes ensayos clínicos que de forma directamente aplicada contribuyen a un mejor tratamiento de las enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas y las enfermedades renales.

Los resultados del grupo se explotarán igualmente contribuyendo a la realización de Guías Clínicas para un mejor manejo de las enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas y las enfermedades renales.

2.5. Epidemiología Cardiovascular

Presentación/descripción del grupo

El grupo está formado por profesionales tanto de la universidad como del sistema sanitario e incluye especialistas del área de epidemiología, medicina interna, cirugía cardíaca, atención primaria y enfermería y existe desde la constitución del propio INIBIC. El coordinador de este grupo lleva más de 25 años realizando proyectos en el área de la epidemiología cardiovascular, tanto poblacional, como, más recientemente, epidemiología clínica y de mejora de la práctica clínica.

Los proyectos poblacionales y de mejora de la práctica clínica se desarrollan, en función de las necesidades, con la participación de profesionales de enfermería y atención primaria.

El grupo tiene una orientación decidida a la solución de problemas de los pacientes y a dar respuesta a necesidades de salud pública. Ha participado y/o liderado proyectos que han permitido mejorar la atención de pacientes con insuficiencia cardíaca y trasplante, diabetes, traumatismos torácicos y niños con dolor en UCI entre otros y asma infantil, así como ofrecer a la sociedad información única en áreas como la angina estable, fibrilación auricular y riesgo cardiovascular en la población española.

Líneas de trabajo – objetivos científicos

El grupo de investigación en Epidemiología cardiovascular y enfermería presenta los siguientes objetivos científicos:

- Investigación clínica y epidemiológica: responder, en el área de las enfermedades cardiovasculares y áreas afines, a preguntas de interés sanitario relativas a la carga que representan, investigación de resultados (y factores asociados) y mejora de la práctica clínica, tanto en el entorno hospitalario como de atención primaria.
- A nivel de enfermería, apoyar en el desarrollo de las actividades científicas de los profesionales del área dentro de su ámbito de competencia. En este objetivo se incluyen los proyectos de investigación realizados con metodología cualitativa.
- Investigación básica: prestar apoyo metodológico a otras áreas longitudinales en el Área del Corazón.

Las líneas de trabajo se desarrollan en los siguientes campos:

<u>Epidemiología poblacional</u>

Participación en proyectos poblacionales de ámbito nacional de epidemiología de la insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, angina estable, diabetes y factores de riesgo cardiovascular, así como hábitos alimentarios de la población gallega y asma infantil y factores relacionados.

Los trabajos de esta línea han aportado información novedosa y de utilidad para la planificación sanitaria en las enfermedades citadas con anterioridad y han producido multitud de publicaciones en revistas recogidas en el JCR. Han permitido, además, integrar la información de este grupo en proyectos colaborativos españoles (ERICE, ISAAC) e internacionales (DECODE). Esta línea ha producido una tesis, cuya autora lidera ahora a su vez un proyecto poblacional en el área de enfermedades alérgicas en la infancia y factores relacionados.

Epidemiología clínica

- Investigación de resultados y mejora de la práctica clínica. Esta línea ha permitido evaluar la calidad de la atención prestada en diferentes entornos (atención primaria y hospital) y condiciones (síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca, diabetes, etc.), así como proponer mejoras y evaluarlas. Además de producir las publicaciones correspondientes en revistas recogidas en el JCR, se han presentado cuatro tesis en esta línea y otras dos se presentarán en breve y también se han integrado los datos de estudios concretos (metaanálisis de “managed care” en insuficiencia cardíaca) en proyectos colaborativos internacionales.
- Lesiones aórticas traumáticas. En esta línea se ha desarrollado y validado externamente un score para la detección de lesiones aórticas en urgencias que permite una asignación mejor y más rápida y eficiente de recursos diagnósticos y terapéuticos. Ha producido una tesis doctoral con mención internacional y siete artículos en revistas recogidas en el JCR, algunas en las primeras posiciones en cuanto a factor impacto entre las de su campo.
- Colaboración en trasplante cardíaco con el grupo de “Insuficiencia cardíaca avanzada y trasplante cardíaco”. Esta línea, relacionada también con el área de la investigación de resultados, ha hecho en el pasado aportaciones importantes para la práctica clínica en términos de seguridad y riesgos de fármacos (quinolonas y estatinas) y pronóstico y complicaciones a largo plazo del trasplante cardíaco (diabetes, insuficiencia renal, incidencia de tumores y otros). Esta colaboración ha producido múltiples publicaciones en revistas recogidas en el JCR y también ha producido una tesis doctoral.

Investigación cualitativa

Recientemente, se ha iniciado la actividad en investigación cualitativa, poco desarrollada en el

área sanitaria y que ayuda a cubrir las necesidades en este apartado, hasta ahora no satisfechas. Se realiza por profesionales procedentes de enfermería.

Metodología de trabajo – técnicas y herramientas específicas diferenciales

La idea principal con la que trabaja este grupo es que existe un margen de mejora sustancial en la práctica clínica, margen que puede estrecharse a través de la identificación de problemas e incorporación de soluciones en diferentes ámbitos asistenciales.

Las técnicas que se emplean son las habituales de la metodología epidemiológica y, como se ha comentado con anterioridad, se ha iniciado el uso de metodología cualitativa para dar respuesta a problemas que no pueden ser abordados con los métodos epidemiológicos más clásicos, de naturaleza cuantitativa. Esto ha permitido ampliar el abanico de problemas a tratar e incorporar con mayor protagonismo a profesionales de enfermería.

En el aspecto concreto que se solicita relativo a la integración de la dimensión de género, trabajos recientes del grupo inciden en aspectos específicos de género, como la lactancia (tesis doctoral sobre el apoyo necesario para la instauración y mantenimiento de la lactancia) o el papel del género en la atención sanitaria (Perspectiva de género en el estudio OFRECE: diferencias en la atención entre pacientes que consultan por dolor torácico o por palpitaciones. Rev Esp Cardiol 2019, en prensa). Se ha iniciado una colaboración con la Xunta de Galicia para el análisis de la percepción y actitudes acerca la violencia de género entre estudiantes universitarios.

Actividades actuales y futuras del grupo

Además de los ya citados, este grupo participa en proyectos colaborativos a medio o largo plazo en las áreas de diabetes e insuficiencia cardíaca (proyecto de la Sociedad Española de Cardiología y de la Sociedad Española de Diabetes) y en la del registro de dispositivos de asistencia ventricular. En este último, colabora en diferentes proyectos con la Sección de Insuficiencia cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología (proyecto REGALAD), el grupo de insuficiencia cardíaca y trasplante del INIBIC (comparten un proyecto), con el CIBERCV (del que el coordinador del grupo es integrante) y con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (aún en fases iniciales de diseño).

En el futuro más inmediato, se han iniciado colaboraciones con centros en Portugal para el desarrollo de análisis conjuntos de estudios poblacionales de alimentación (línea que ya ha producido en el pasado) y otros en Canadá y Noruega para potenciar la investigación cualitativa.

Se continúa, además, con las líneas y proyectos indicados en otros apartados.

Principales colaboraciones con otros grupos

Este grupo mantiene una colaboración estable y muy productiva desde hace años con el grupo de "Insuficiencia cardíaca avanzada y trasplante".

Asimismo, colabora con el grupo de "Cardiopatía Isquémica, Cardiología Intervencionista e Imagen y Función Cardíaca" en dos tesis de miembros de ese grupo que se codirigen desde nuestro grupo.

Contribución al desarrollo del SNS a través de mejoras en la práctica clínica

Como ya se ha mencionado, el grupo tiene una orientación decidida a la solución de problemas de los pacientes y a dar respuesta a necesidades de salud pública. Ha liderado proyectos que han permitido mejorar la atención de pacientes con insuficiencia cardíaca y trasplante, diabetes, traumatismos torácicos y niños con dolor en UCI entre otros, y ofrecer a la sociedad información única en áreas como la angina estable, fibrilación auricular y riesgo cardiovascular en la población española, así como aspectos parciales relacionados con la perspectiva de género. En los nuevos proyectos, es previsible que se pueda aportar información valiosa y de aplicación inmediata en el SNS en los apartados de dispositivos de asistencia ventricular (tanto en los que se implantan como puente a trasplante como en los de larga duración, con frecuencia como terapia de destino), así como en las interacciones entre dos enfermedades muy frecuentes y que ocasionan una carga enorme para la población y también para el sistema de salud como con la diabetes y la insuficiencia cardíaca, enfermedades en las que ya se han realizado en el pasado aportaciones sustanciales para cada una de ellas por separado.

En resumen, como se ha indicado, la propia naturaleza de la investigación del grupo está orientada a mejorar la práctica clínica y el producto de la misma, es la formulación de soluciones concretas evaluadas para la mejora de la práctica clínica. Las investigaciones referidas, tanto las que pertenecen al ámbito de la epidemiología clínica como de la epidemiología poblacional, con frecuencia tienen, además, importantes implicaciones desde el punto de vista de salud pública. Desde el punto de vista de impacto que producen las investigaciones del grupo, ha recibido varios premios recientemente, tanto a comunicaciones en congresos como a publicaciones. Destacamos los siguientes porque premian la calidad en una revista que a día de hoy es Q1 o el impacto bibliométrico a medio o largo plazo en esa misma revista:

- Segundo Premio 2014 de la Sociedad Española de Cardiología al mejor artículo publicado

en la Revista Española de Cardiología.

- Premio de la Sección de Cardiopatía Isquémica y Cuidados Agudos Cardiovasculares al mejor artículo 2014 publicado en la REC: "Mortalidad intrahospitalaria por infarto agudo de miocardio. Relevancia del tipo de hospital y la atención dispensada. Estudio RECALCAR". Bertomeu V, Cequier A, Bernal JL, Alfonso F, Anguita MP, Muñiz J et al. Rev Esp Cardiol 2013;66:935-42.
- Primer Premio 2014 de la Sociedad Española de Cardiología al artículo publicado en la REC con mayor repercusión internacional. Primer premio a los trabajos más citados a largo plazo: "Prevalencia, distribución y variabilidad geográfica de los principales factores de riesgo cardiovascular en España. Análisis agrupado de datos individuales de estudios epidemiológicos poblacionales. Estudio ERICE". Gabriel R, Alonso M, Segura A, Tormo MJ, Artigao LM, Banegas JR, Brotons C, Elosua R, Fernández-Cruz A, Muñiz J, Reviriego B, Rigo. Rev Esp Cardiol 2008;61:1030-40.
- Segundo Premio 2014 de la Sociedad Española de Cardiología al artículo publicado en la REC con mayor repercusión internacional. Primer premio a los trabajos más citados a largo plazo: "Prevalencia de la insuficiencia cardiaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE". Anguita M, Crespo Leiro MG, de Teresa Galván E, Jiménez Navarro M, Alonso-Pulpón L, Muñiz García J. Rev Esp Cardiol 2008; 61:1041-9.
- Primer Premio al Mejor Artículo publicado en la Revista Española de Cardiología 2015.
- Primer Premio Magda Heras al Mejor Trabajo Publicado en Revistas Cardiovasculares Iberoamericanas 2015.
- Segundo Premio al artículo más citado a medio plazo en Revista Española de Cardiología 2017: Gómez-Doblas JJ, Muñiz J, Alonso Martín JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, Permanyer-Miralda G, Chorro FJ, Anguita M, Roig E, en representación de los colaboradores del estudio OFRECE. "Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del Estudio OFRECE". Rev Esp Cardiol 2014;67:259-269.
- Primer Premio al Mejor Artículo publicado en la Revista Española de Cardiología 2016.
- Segundo Premio Magda Heras al Mejor Trabajo Publicado en Revistas Cardiovasculares Iberoamericanas 2016: Alonso JJ, Muñiz J, Gómez-Doblas JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Permanyer-Miralda G, Anguita M, Chorro FJ, Roig E. en representación de los investigadores del estudio OFRECE. "Prevalencia de angina estable en España. Resultados del Estudio OFRECE". Rev Esp Cardiol 2015;68(8):691-699.

- Primer Premio Magda Heras al Mejor Trabajo Publicado en Revistas Cardiovasculares Iberoamericanas 2018.
- Primer Premio al Mejor Artículo publicado en la Revista Española de Cardiología 2018.
- Premio de la Sección de Electrofisiología y Arritmias a la Mejor Publicación en Revista Española de Cardiología 2018.
- Premio de la Sección de Cardiología Clínica al Mejor Artículo publicado en Revista Española de Cardiología 2018: Awamleh García P, Alonso Martín JJ, Graupner Abad C, Jiménez Hernández RM, Curcio Ruigómez A, Talavera Calle P, Cristóbal Varela C, Serrano Antolín J, Muñiz J, Gómez Doblas JJ, Roig E, en representación de los investigadores del Estudio OFRECE. Prevalencia de patrones electrocardiográficos asociados a muerte súbita en la población española de 40 años o más. Resultados del estudio OFRECE. Rev Esp Cardiol. 2017; 70:801-807.

2.6. Insuficiencia Cardiaca Avanzada y Trasplante Cardiaco

Presentación/descripción del grupo

La insuficiencia cardíaca (IC) es un problema de salud de primer orden, por su elevada morbi-mortalidad, prevalencia y por suponer una carga enorme para el sistema sanitario y a sociedad en general. Todas las previsiones indican que el problema seguirá aumentando de manera rápida en los próximos años. El trasplante cardíaco (TC) se ha convertido en el tratamiento de elección para algunos pacientes con IC refractaria sin otras opciones terapéuticas, mejorando la supervivencia y calidad de vida. En los últimos años se han incorporado nuevos tratamientos, tanto médicos como quirúrgicos, incluyendo dispositivos complejos (ejemplo asistencia ventricular) cuya efectividad necesita ser evaluada en profundidad y además posibilitar que beneficie a los pacientes en quienes la relación riesgo/beneficio es favorable.

El grupo de IC Avanzada y TC, creado en el año 2008, es un grupo de excelencia que ha sabido integrar la práctica clínica con la investigación cuya Investigadora Principal (IP) es la Dra. M.G. Crespo Leiro, que es una figura de referencia nacional e internacional en el área de estudio de IC y TC con una destacada trayectoria profesional de más de 30 años. Creó y dirige la “Unidad de IC y TC” del Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), uno de los principales centros en España en volumen y resultados, que en 2017 recibió la acreditación de la Sociedad Española de Cardiología (SEC)-Excelente Unidad de IC Especializada y Avanzada. En la actualidad, es además Jefe de Grupo del CIBER-CV del ISCIII y Profesora Titular de Medicina en la Universidad de A Coruña (UDC). Ha tenido posiciones

relevantes en sociedades científicas nacionales o internacionales: Presidente Sección de IC SEC, Miembro del Board International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) y Miembro del Board Heart Failure Association (HFA), Chair de Advanced Heart Failure Committee (HFA). Actualmente es miembro del comité de educación de la European Society of Cardiology (ESC).

Esta integración entre práctica clínica e investigación ha sido posible gracias a su liderazgo de un grupo multidisciplinar con profesionales de perfiles variados y experiencia en áreas diversas. Este grupo está constituido principalmente por profesionales de la cardiología clínica (7), que son responsables del seguimiento de la cohorte de pacientes de IC y TC. También incluye miembros del servicio de urgencias (2), que realizan la coordinación y el seguimiento de los pacientes entre la unidad y su servicio. Con perfil de investigación básica existen miembros (3) con experiencia en el área de la inmunología y biología molecular que complementan la capacidad investigadora (3). Además de los investigadores clínicos y básicos, el grupo dispone de personal de apoyo para la creación y mantenimiento de bases de datos de investigación clínica (1), personal de laboratorio (1) y personal de enfermería (1).

La excelencia lograda en la práctica clínica por el grupo ha sabido trasladarla a la investigación, manteniendo en primer plano una marcada orientación a la solución de problemas de los pacientes. Por ello, desde su inicio como grupo de investigación ha aportado información clave, entre otras, en las siguientes áreas: 1) Identificación de toxicidades farmacológicas que han llevado a cambios terapéuticos (precauciones con el uso de quinolonas en pacientes con TC); 2) Evaluación de escalas clínicas en el área de IC avanzada y TC (INTERMACS); 3) Diagnóstico no-invasivo del rechazo cardíaco (CARGO II); 4) Calidad de la atención al paciente con IC en España y Europa (registro ESC-HF-LT), pronóstico e identificación de áreas de mejora, con enormes implicaciones clínicas prácticas; 5) Complicaciones post-TC (tumores); 6) Mejora de la adherencia al tratamiento y; 7) utilidad de los dispositivos de asistencia ventricular de corta duración como puente al TC.

Además, el grupo ha demostrado gran capacidad para establecer estrategias de colaboración entre centros nacionales y extranjeros en un campo como la IC y la IC avanzada, en el que ambos aspectos son clave por el limitado número de pacientes y la dificultad de disponer de estudios de intervención.

Líneas de trabajo – objetivos científicos

El grupo de investigación en IC Avanzada y TC realiza investigación clínica y básica organizada en diferentes Programas Científicos que presentan los siguientes objetivos:

Programa 1 (línea principal de investigación): Insuficiencia cardiaca avanzada y trasplante cardiaco:

- Diagnóstico del rechazo tras el trasplante cardíaco.
- Tratamiento no farmacológico de la insuficiencia cardíaca.
- Complicaciones tras el trasplante cardíaco y sus determinantes clínicos y genéticos.
- Asistencia mecánica circulatoria temporal como puente al trasplante cardíaco.
- Factores asociados con el pronóstico tras el trasplante cardíaco.
- Marcadores no invasivos de trasplante cardiaco.
- Elaborar registros en insuficiencia cardiaca y en trasplante cardiaco.
- Insuficiencia cardiaca aguda.
- Asistencia mecánica circulatoria temporal como puente al TC.
- Marcadores pronósticos en TC urgente.

Programa 2: Biomarcadores cardiacos:

- Biomarcadores de rechazo cardiaco post TC.
- Biomarcadores de vasculopatía del injerto post TC.
- Estudio de las proteínas implicadas en el proceso de remodelado de la matriz extracelular cardíaca tras daño isquémico mediante técnicas proteómicas de alta resolución.

Metodología de trabajo – técnicas y herramientas específicas diferenciales

El grupo cuenta con dos grandes herramientas diferenciales para el desarrollo tanto de sus investigaciones clínicas como básicas.

<u>Elaboración y mantenimiento de registros de máxima calidad en IC y en TC</u>

Entre las líneas de investigación del grupo destacan los estudios del riesgo de estratificación de la IC y post-TC, el rechazo cardíaco y las complicaciones post-TC. Para realizar esta investigación, el grupo cuenta con una herramienta especifica diferencial, que ha creado y desarrollado como gestor de historia clínica (SIMON: sistema inteligente de monitorización) que ha permitido tener dos bases de datos informáticas personalizadas diferentes (pacientes con TC y pacientes con IC, respectivamente) que permiten el seguimiento exhaustivo de todos los pacientes e incluyen un

gran número de variables (analíticas, fechas relevantes clínicas, pruebas complementarias, resultados cardiovasculares a largo plazo de seguimiento) que facilitan el seguimiento clínico y la investigación.

Intensa monitorización clínica de los pacientes trasplantados y aprovechamiento del material biológico relacionado con la actividad clínica. Coordinación con investigadores básicos.

Gracias a la estrecha colaboración existente entre el personal clínico y los investigadores básicos, se ha podido establecer la "Colección de muestras para la investigación de la insuficiencia cardiaca avanzada y el trasplante cardíaco" (Código de Registro Nacional de Biobancos C.0000419), cuya investigadora responsable es la Dra. M.G. Crespo Leiro y que contiene muestras tanto tisulares (incluido el corazón explantado) como sanguíneas (sueros y plasmas) procedentes de más de 1.200 pacientes con diferentes patologías cardíacas.

La integridad y alta calidad de todos, tanto de los datos como de las muestras obtenidas por ambas herramientas específicas, permite realizar investigaciones epidemiológicas, clínicas y básicas-traslacionales en este tipo de pacientes, establecer colaboraciones, participar en registros y publicar en revistas de prestigio nacionales o internacionales.

Actividades actuales y futuras del grupo

Actividades actuales

Basándose en su amplia experiencia clínica e investigadora, el grupo participa en múltiples proyectos de investigación. Se resumen a continuación los más importante vigentes en la actualidad:

A) INVESTIGACIÓN BÁSICA:

- Convocatorias públicas nacionales:
    - Estudio de micro-RNA y long-noncoding RNA como biomarcadores no invasivos de rechazo post-trasplante cardiaco" (PI15/02224, 2016-2019).
    - Estudio de las proteínas de la matriz extracelular cardíaca implicadas en el desarrollo de la cardiopatía isquémica, la miocardiopatía dilatada idiopática o la miocardiopatía hipertrófica" (FIS PI16/02049, 2017-2019).
    - Identification of clinical phenotypes on Osteoarthritis (OA) disease through Big Data approach (FIS PIE16/00054, 2017-2019).
- Convocatorias privadas nacionales:

- Empleo de los dispositivos de asistencia circulatoria mecánica de corta duración como puente a trasplante cardíaco urgente en España: Estudio ASIS-TC II. (Fundación Mutua Madrileña, 2018-2020).
- Variabilidad individual de los niveles plasmáticos de inhibidores de la calcineurina y pronóstico a largo plazo en el trasplante cardiaco. (SEC 2018-2019).
- Caracterización de la cardiopatía amiloidótica hereditaria por transtiretina en España. (SEC 2018-2019).
- Estudio de la expresión de la proteína mitocondrial trasportadora de piruvato (MPC) en el corazón humano con Insuficiencia Cardiaca. (SEC2018-19).

- Convocatorias internacionales:
  - Fat diet for heart failure reversal: a conceptual change PR(16)BIO_CAR_0265.
  - Heart Failure Rescue by Nutritional Approaches: relevance of mitochondrial substrate utilization (FAT4HEART)" (AC16/00021).

B) INVESTIGACIÓN CLÍNICA:

- Proyectos clínicos multicéntricos nacionales:
  - Registro Español de Tumores post-Trasplante Cardiaco (SPHTTR) (coordinación).
  - Registro Español de Trasplante Cardiaco.
  - Validación pronóstica de la escala INTERMACS en receptores de TC urgente.
  - Registro ASIS-TC sobre la utilidad de la asistencia mecánica circulatoria de corta duración como puente al TC.
- Proyectos clínicos multicéntricos Internacionales:
  - Estudio multicéntrico observacional CARGO II. Cardiac allograft gen expresión observational study (XDx Inc, San Francisco CA, USA).
  - Estudio traslacional multicéntrico INTERHEART (Universidad Edmonton, Canadá).
  - Registro de IC de la Sociedad Europea de Cardiología (coordinación) (ESC Heart Failure Long-term Registry).
  - Registro de la ISHLT y el registro IMACS (Registro ISHLT de Soporte circulatorio mecánico) con datos sobre asistencia circulatoria a largo plazo.

- Ensayos clínicos:
    - Estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, de grupos paralelos en el que se compara el inicio del tratamiento con LCZ696 antes del alta y después del alta en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida hospitalizados debido a un episodio de descompensación aguda (ADHF) (estudio TRANSITION). Inicio: Julio 2016. Promotor: Novartis.
    - Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, basado en eventos, que compara la eficacia y seguridad de Rivaroxaban con placebo en la reducción del riesgo de muerte, infarto de miocardio o ictus, en pacientes con insuficiencia cardiaca y enfermedad arterial coronaria significativa tras un episodio de descompensación de la insuficiencia cardiaca. RIVAROXHFA3001. Janssen Research & Development.
    - Estudio de fase II, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para evaluar los efectos cardiacos y renales del tratamiento a corto plazo con elamipretida en pacientes hospitalizados con congestión debida a insuficiencia cardiaca (IDDEA-HF). Inicio: noviembre 2016. Promotor: Pharm Olam.
    - Ensayo clínico fase II, multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos, doble ciego, de búsqueda de dosis para explorar los efectos farmacodinámicos y farmacocinéticos, la eficacia y la seguridad de neladenosona bialanato, un agonista oral parcial del receptor A1 de adenosina, durante 20 semanas, en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida (PANTHEON). PROTOCOLO: BAY 1067097/15128Inicio: febrero 2017. Promotor: Bayer.
    - Diagnostic and Therapeutic Applications of Microarrays in Heart Transplantation, a multicenter Study. PROMOTOR: Alberta Transplant Applied Genomics Centre, University of Alberta, Edmonton, Canadá. PROTOCOLO: INTERHEART.
    - Estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y multicéntrico para evaluar la eficacia y la seguridad de omecamtiv mecarbil en la mortalidad y morbilidad de sujetos con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida (GALACTIC-HF). Promotor: Amgen. Inicio: marzo 2017.
    - Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con tratamiento activo, de grupos paralelos, de fase 3 para evaluar la eficacia y seguridad de

LCZ696 comparado con ramipril en la morbimortalidad en pacientes de alto riesgo tras un infarto agudo de miocardio. PARADISE-MI. Promotor: Novartis. Inicio: mayo 2017.

- Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con grupos paralelos y multicéntrico para evaluar los efectos de SOtagLiflozina sobre los resultados clínicos de pacientes hemOdinámIcamente eSTables con diabetes de tipo 2 TRAS un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca". Código: EFC15156. Promotor: Sanofi.
- Repetitive levosimendan infusions for patients with advanced chronic heart failure (LeoDOR). Promotor: Medical University Innsbruck.
- Estudio de fase III, abierto y multicéntrico para evaluar la seguridad de la administración diaria por vía oral de 20 mg u 80 mg de tafamidis meglumina (PF-06291826-83) [o 61 mg de tafamidis (PF-06291826-00)] en pacientes con un diagnóstico de miocardiopatía por transtiretina (MC-ATTR). Promotor: Pfizer.

Actividades futuras

Los objetivos previstos son seguir con las actividades en marcha ya mencionadas, centrándonos sobre todo en la línea principal de investigación de IC Avanzada y TC, pero al mismo tiempo, el grupo planea abrir nuevas líneas relacionadas con otras patologías en el área de la cardiología. A continuación, se describen algunas de ellas.

A) INVESTIGACIÓN BÁSICA:

- Estudio de la utilidad de técnicas de proteómica para mejorar la precisión diagnóstica de la amiloidosis cardiaca con implicaciones terapéuticas. PI19/01071 (solicitado, pendiente de resolución).
- Determinación de nuevos mediadores del sistema inmune innato como biomarcadores de daño cardiaco en el infarto agudo de miocardio. (SEC 2019-2020). (Concedido). Proyecto de colaboración entre Instituto de Investigación Hospital La Paz (IDIPAZ, Madrid), Hospital Universitario La Paz (Madrid), CHUAC, (A Coruña), IBIS-Hospital Virgen Del Rocío (Sevilla) e IIB-Alberto Sols (Madrid).
- Estudio multicéntrico nacional de incidencia de enfermedad coronaria donada en pacientes con TC (Fundación Mutua Madrileña 2019).
- Identificación de nuevos marcadores tempranos de la miocardiopatía. Proyectos Intramural del CIBER-CV (solicitado, pendiente de resolución).

B) INVESTIGACIÓN CLINICA:

- Actualización del protocolo de actuación con pacientes en urgencias con IC o TC o dispositivos de asistencia ventricular de larga duración (Colaboración Unidad de IC Avanzada y TC y el Servicio de Urgencias del CHUAC).
- Evaluación de la satisfacción y mejoría de la adherencia terapéutica en pacientes con IC o TC mediante el uso de un pastillero multi-dosis semanal (Fundación Mapfre, pendiente resolución).

Principales colaboraciones con otros grupos

Debido a su marcado carácter clínico, traslacional y de transferencia, existe una participación muy activa del Grupo IC avanzada y TC con otros investigadores

Colaboraciones Internas

INIBIC

El grupo tiene una estrecha colaboración con otros grupos en el área de Enfermedades Cardiovasculares y Metabólicas: a) Cardiopatías familiares (IP, Dr. R. Barriales) en proyectos de Genética cardiovascular, Canalopatías, Diagnóstico y pronóstico cardiopatías familiares, Enfermedad de Fabry, etc.; b) Cardiopatía Isquémica (IP. Dr. J. Peteiro) en proyectos de Cardiología Intervencionista e Imagen y Función Cardíaca; c) Epidemiologia cardiovascular (Dr. J. Muñiz), en proyectos de Epidemiología poblacional de la IC, Factores de riesgo cardiovascular y Epidemiología clínica. Además de su colaboración dentro del INIBIC, los IPs y otros miembros de estos tres grupos pertenecen al grupo del CIBER-CV que lidera la Dra. M.G. Crespo. También, se colabora con el grupo de d) Cardiopatía estructural y congénita (IP. Dr. V. Bautista).

Además, actualmente se está participando en un proyecto de Excelencia liderado por el grupo de Reumatología (Ip. Dr. F. J. Blanco), del Área de Enfermedades Reumatológicas e Inflamatorias.

UDC

Tanto la IP como otros miembros del grupo forman parte del Grupo de Investigación Cardiovascular (GRINCAR), Grupo de referencia competitiva de la UDC (IP Dr. J. Muñiz), además están integrados en la agrupación estratégica CICA-INIBIC.

Colaboraciones Externas

A) Nacionales

CIBER en su área temática Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV). El CIBERCV lo forman 40

grupos de investigación seleccionados sobre la base de su excelencia científica pertenecientes a 24 instituciones consorciadas. Su trabajo se articula alrededor de 6 líneas de investigación enfocadas en los principales desafíos de la salud cardiovascular, con 4 programas longitudinales (el grupo participa en la de insuficiencia cardiaca) y 2 programas transversales (el grupo participa en la de biomarcadores).

Además, debido a la intensa actividad de investigación clínica existe una participación muy activa del Grupo IC avanzada y TC con otros investigadores clínicos de la mayoría de los centros hospitalarios del país, participando de forma conjunta en el establecimiento de registros y el desarrollo de ensayos clínicos.

B) Internacionales

A nivel de investigación clínica: Las colaboraciones son muy numerosas debido a la implicación del grupo en multitud de estudios clínicos o registros (ya mencionados) en los que se colabora con diferentes instituciones, por mencionar algunas de las más importantes: a) ESC (Heart Failure Registry); b) Univ. Basel and Univ, Lovaina (BRIGHT study); c) Univ. de Alberta, Canadá (INTERHEART); d) Univ Hamilton, Ontario, Canadá (Global Congestive Heart Failure (G-CHF) Registry); e) ISHLT (Registry and IMACS (International Mechanical Circulatory Support Registry)

A nivel de investigación básica: a) King's College, University of London (Dr. M Mayer), b) The William Harvey Institute, Queen Mary University of London (Dr. P. Eaton), Universidad Edmonton, Canadá (Dr. Phil Halloran).

Contribución al desarrollo del SNS a través de mejoras en la práctica clínica

En relación a la perspectiva socio-sanitaria, la IC es un importante problema de salud debido a su incidencia y prevalencia, el deterioro que produce en la calidad de vida y lo que supone en relación al incremento de consumo de recursos sanitarios. La investigación clínica/básica realizada por el grupo, debido a la importancia de las condiciones estudiadas en términos de gravedad y número de personas a que afectan y a la propia orientación de la investigación a la solución de problemas, da lugar a que las implicaciones en el campo de la salud pública son grandes y frecuentes. La integración de investigación clínica y básica de calidad permite reducir la necesidad de pruebas invasivas para diagnóstico y/o pronóstico, así como la asignación de los recursos óptimos a las necesidades de cada paciente individual.

Para el desarrollo de mejoras en la práctica clínica y en el ámbito de la traslación de conocimiento a todos los agentes implicados en la atención a los pacientes, el grupo de IC Avanzada y TC ha participado en proyectos relevantes que incluyen el desarrollo de diferentes

programas:

- Desarrollo del proyecto PROMICAS (PROceso de Mejora de la asistencia a la Insuficiencia Cardíaca en el Área Sanitaria). Este proyecto tuvo como objetivo mejorar la asistencia a la IC en el área sanitaria. A través de este proyecto se busca un modelo organizativo asistencial integrado y centrado en el paciente con alta implicación de Atención Primaria y enfermería y el apoyo y de coordinación del servicio de cardiología.
- Actualización de dicho proceso mediante elaboración del "Proceso Atención Integrado" (PAI) de IC en XXI A Coruña.
- Acreditación de la unidad de insuficiencia cardíaca (IC) del CHUAC como "Excelente" por la Sociedad Española de Cardiología en sus dos tipos: IC Avanzada e IC Especializada.
- Programa de formación en IC para personal de enfermería (Curso on-line Experto en IC para Enfermería (nacional), Curso on-line IC para Atención Primaria (Galicia), Curso on-line IC para Atención Primaria (nacional).
- Participación en comités de redacción de guías de práctica clínica internacionales del área, entre otros:
    - Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology.
    - Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology.
    - The management of antibodies in heart transplantation: An ISHLT consensus document.
    - Comprehensive in-hospital monitoring in acute heart failure: applications for clinical practice and future directions for research. A statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC).
    - Coordinación del "European Society of Cardiology HFA. Position Statement on Advanced Heart Failure".

3. ÁREA 3. NEUROCIENCIAS, ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA

El área de Neurociencias, Oncología y Hematología está coordinada por Francisco Javier Cudeiro. Se estructura desde su constitución por tres grupos de investigación consolidados de los cuales dos son grupos clínicos del área sanitaria de A Coruña y uno vinculado a la Universidad de A Coruña. Recientemente, esta área se ha complementado con dos nuevos grupos emergentes. Estos grupos realizan investigación básica y clínica del cáncer, estudio de las coagulopatías principalmente la enfermedad de von Willebrand, conocimiento epidemiológico y clínico de las enfermedades cerebro-vasculares e investigación de los mecanismos neurofisiológicos que intervienen en el ciclo sueño – vigilia y en el procesamiento visual.

3.1. Enfermedades Cerebrovasculares

Presentación/descripción del grupo

La enfermedad cerebrovascular o ictus constituye, en el momento actual, la segunda causa de muerte global y la primera en la mujer en la población española. Es, además, la primera causa de invalidez o discapacidad (aproximadamente el 50% de los pacientes que padecen un ictus van a presentar algún grado de discapacidad en relación con esta enfermedad) y la segunda causa de demencia. Por todo ello, el ictus consume de un 3% al 4% del gasto sanitario total, ocupando ya el segundo lugar en cuanto a carga de enfermedad en Europa (6,8% de los años de vida perdidos más años de vida con discapacidad), algo que no mejorará en el futuro, en el que se espera un incremento constante de la tasa de ictus en relación directa con el envejecimiento poblacional. Este aspecto es de especial interés en la Comunidad Autónoma de Galicia en la que la población mayor de 65 años supera el 20% (con áreas en que es mayor del 25%), lo que determina una mayor prevalencia de enfermedades directamente relacionadas con la edad poblacional, como el ictus. La mayor edad de la población es, sin duda, el principal condicionante del porcentaje más elevado de hospitalización por enfermedades neurológicas en Galicia (338/100.000 habitantes/año) en comparación con el resto de España (330/100.000 habitantes/año), así como de la elevada mortalidad asociada al ictus en Galicia, en que la tasa de mortalidad asociada a esta enfermedad es la mayor del país.

A pesar de los efectos devastadores de la patología ictal, el manejo terapéutico de la misma sigue siendo limitado, en parte debido al desconocimiento de los mecanismos relacionados con la evolución de la lesión isquémica y hemorrágica ictal, base del desarrollo de terapias efectivas. Por otro lado, aunque en los últimos años se han desarrollado terapias eficaces en el manejo del

ictus isquémico en fase aguda, estas terapias no están exentas de efectos secundarios, el principal de los cuales es la posible transformación hemorrágica (TH) de la lesión isquémica que puede empeorar el pronóstico de los pacientes o incluso provocar la muerte). Los factores mencionados justifican la necesidad de continuar investigando, tanto en los mecanismos fisiopatológicos implicados en la evolución de la lesión ictal así como en el desarrollo de terapias efectivas en el manejo de la patología, incluyendo posibles fármacos que contrarresten los efectos secundarios de las terapias de demostrada eficacia ya existentes.

El Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares (GEECV) del INIBIC es un grupo de reciente creación liderado por la Dra. Mar Castellanos que había sido previamente Investigadora Principal del GEECV del Hospital Dr. Josep Trueta/Instituto de Investigación Biomédica de Girona, centro en el que desarrolló la mayor parte de su actividad investigadora hasta su traslado al CHUAC en el año 2015 para ocupar la Jefatura del Servicio de Neurología. El GEECV se crea, por tanto, tras la llegada al CHUAC de la Dra. Mar Castellanos, y continúa la línea de investigación iniciada y desarrollada durante su actividad en Girona. Se trata, en su mayoría, de un grupo formado por investigadores jóvenes del propio centro que compaginan la actividad asistencial e investigadora, aunque el grupo mantiene también líneas de investigación básicas a través de las colaboraciones con otros grupos.

Tras la correspondiente presentación y evaluación del GEECV realizada por Comité Científico Externo en marzo de 2017, el GEECV fue reconocido como Grupo de Investigación Emergente del INIBIC. Asimismo, el GEECV del INIBIC fue incluido como grupo clínico asociado en la Red de Enfermedades Cerebrales Vasculares financiada por el ISCIII en la última convocatoria de ayuda a redes de investigación (RETICS INVICTUS PLUS – RD16/0019/0004).

Líneas de trabajo – objetivos científicos

Como se ha mencionado anteriormente, el GEECV-INIBIC continúa las líneas de trabajo iniciadas y desarrolladas por la Investigadora Principal del Grupo, que se exponen a continuación:

1. Marcadores moleculares en la predicción de:
    a. Aumento de lesión isquémica y deterioro neurológico secundarios a ictus isquémico y hemorrágico.
    b. Rotura de barrera hematoencefálica (BHE) secundaria a la isquemia y hemorragia cerebral, y su relación con la TH post-administración de rtPA y el edema maligno cerebral.
    c. Fisiopatología ictal.

2. Marcadores genéticos en la predicción de:
    a. Aumento de lesión isquémica y deterioro neurológico secundarios a ictus isquémico y hemorrágico.
    b. Rotura de BHE secundaria a la isquemia y hemorragia cerebral, y su relación con la TH post-administración de rtPA y el edema maligno cerebral.
    c. Fisiopatología ictal.
3. Marcadores radiológicos en la predicción del pronóstico funcional de pacientes con ictus isquémico y hemorrágico.

La Dra. Castellanos ha centrado su línea de investigación en el estudio de los mecanismos moleculares implicados en la evolución de la isquemia cerebral y la búsqueda de biomarcadores que puedan ser predictivos de dicha evolución, especialmente en relación con la progresión del déficit neurológico y la aparición de TH post-administración de tratamiento fibrinolítico con activador tisular del pasminógeno recombginante (rt-PA).

El objetivo general del GEECV-INIBIC es ampliar el conocimiento epidemiológico de la patología cerebrovascular en nuestra área, participar en ensayos clínicos con nuevas terapias tanto preventivas como en fase aguda en patología cerebrovascular y continuar y ampliar la investigación tanto básica como clínica en la búsqueda de biomarcadores diagnósticos, pronósticos y de respuesta terapéutica en pacientes con enfermedad cerebrovascular.

Los objetivos específicos a desarrollar serán:

- Determinar la capacidad predictiva de nuevos biomarcadores plasmáticos de daño endotelial no descritos previamente en la literatura, de manera aislada o en asociación con biomarcadores previamente descritos, sobre la aparición de TH asociada a tratamiento reperfusor en pacientes con ictus isquémico.
- Determinar la capacidad predictiva de nuevos biomarcadores de imagen, con especial atención en la circulación colateral cerebral, sobre la evolución de la lesión ictal y su repercusión sobre la respuesta a terapias reperfusoras y el pronóstico funcional de pacientes con ictus isquémico.
- Determinar la influencia de marcadores de excitotoxicidad en la evolución funcional de pacientes con ictus isquémico, sometidos a tratamiento reperfusor, especialmente en pacientes en que no se logra la recanalización/reperfusión.
- Determinar el valor de la microcirculación retiniana como marcador de enfermedad vascular cerebral y deterioro cognitivo, así como su valor como pronóstico de evolución

de la lesión isquémica y hemorrágica cerebral, así como su influencia en el pronóstico funcional y la respuesta a terapias reperfusoras en pacientes con ictus.

- Investigar los mecanismos moleculares y celulares implicados en la evolución de la lesión ictal y la respuesta a terapias administradas en pacientes mediante análisis de miRNAs.
- Determinar el valor pronóstico de actuaciones clínicas de práctica clínica habitual cuyo grado de recomendación científica no está suficientemente aclarado en el pronóstico funcional de pacientes sometidos a terapias reperfusoras.

Metodología de trabajo – técnicas y herramientas específicas diferenciales

1. Obtención de muestras sanguíneas (plasma y suero) de pacientes con ictus para determinación de biomarcadores en las mismas.
2. Obtención de muestras sanguíneas de pacientes con ictus para extracción de DNA/RNA para determinación de miRNAs.
3. Extracción, retrotranscripción y preamplificación de miRNAs.
4. Modelo in vitro de BHE murino y humano.
5. Modelo in vivo animal experimental en ratón de transformación hemorrágica cerebral tras administración de rt-PA.
6. Registro prospectivo de pacientes con ictus ingresados en la Unidad de Ictus del Servicio de Neurología del CHUAC.
7. Registro prospectivo de pacientes con ictus sometidos a terapias reperfusoras (rt-PA y/o tratamiento endovascular) en el Servicio de Neurología del CHUAC.

En relación con la integración de la dimensión de género en los contenidos de la investigación que se desarrolla, en los registros de pacientes queda reflejado de forma constante el género del mismo y el efecto del factor sexo se determina por separado en las investigaciones realizadas en los diferentes estudios clínicos de manera sistemática. Si en algún momento de la investigación se encuentran diferencias significativas, está contemplado intentar reproducir los hallazgos, al menos en el modelo animal experimental que utiliza el grupo para llevar a cabo las líneas de investigación mencionadas.

Actividades actuales y futuras del grupo

Actividad científica actual

I.A. El GEECV-INIBIC coordina el proyecto financiado "Determinación de miRNAS circulantes como biomarcadores predictivos de transformación hemorrágica en isquemia cerebral tras administración de rt-PA: Estudio clínico y pre-clínico" (PI17/02123), cuya IP es la Dra. Mar Castellanos. Este proyecto se está llevando a cabo de forma coordinada con el GEECV del Hospital Dr. Josep Trueta/Instituto de Investigación Biomédica de Girona. Se detallan a continuación los objetivos del proyecto:

Objetivos principales:

1. Identificar miRNAs circulantes en plasma que puedan ser predictivos de TH en pacientes con ictus isquémico, tratados con rt-PA.
2. Validar los miRNAs circulantes predictivos de TH asociada al tratamiento con rt-PA en una cohorte independiente y demográficamente diferente de pacientes con ictus isquémico.
3. Determinar si la inhibición/sobreexpresión de los miRNAs predictivos de TH modula el aumento de la permeabilidad secundaria a la isquemia y al tratamiento con rt-PA en modelos in vitro de BHE.

Objetivos secundarios:

1. Determinar si existen diferentes perfiles de miRNAs circulantes predictivos de los diferentes tipos de TH en pacientes con ictus isquémico, tratados con rt-PA.
2. Evaluar el perfil de expresión temporal (2, 24 y 72 horas post-rt-PA) de los miRNAs predictivos de TH identificados y analizar su asociación con la evolución/pronóstico funcional de los pacientes con ictus isquémico.
3. Predecir las dianas de los miRNAs circulantes predictivos de TH y analizar su función con el fin de identificar potenciales dianas terapéuticas mediante el uso de herramientas bioinformáticas.
4. Analizar el efecto de la inhibición/sobreexpresión de los miRNAs circulantes predictivos de TH sobre la expresión de sus putativas dianas en modelos in vitro de BHE.

I.B. El grupo participa en el proyecto "Tratamiento intensivo de la presión arterial en el ictus isquémico agudo. Estudio TICA-2" (PI15/01684), que se coordina desde el Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela cuyos objetivos se exponen a continuación:

Objetivo principal

Demostrar que el mantenimiento de una presión arterial sistólica entre 140 y 160 mm Hg durante la fase aguda del ictus isquémico es más eficaz que el manejo según las Guías de recomendación internacional (tratar cuando la presión arterial sistólica exceda de 185 mm Hg).

Objetivos secundarios

1. Demostrar que el mantenimiento durante 72 horas de una presión arterial sistólica entre 140 y 160 mm Hg durante la fase aguda del ictus isquémico, condiciona un menor porcentaje de deterioro neurológico precoz, en relación con el manejo convencional según las Guías de recomendación internacionales.
2. Demostrar que el mantenimiento durante 72 horas de una presión arterial sistólica entre 140 y 160 mm Hg durante la fase aguda del ictus isquémico, disminuye el volumen del infarto, valorado por neuroimagen entre el cuarto y el séptimo día, en relación con el manejo convencional según las Guías de recomendación internacionales.
3. Demostrar que el mantenimiento durante 72 horas de una presión arterial sistólica entre 140 y 160 mm Hg durante la fase aguda del ictus isquémico, disminuye la mortalidad medida a los 90 días en relación con el manejo convencional según las Guías de recomendación internacionales.
4. Evaluar la seguridad en ambas ramas.

Este proyecto sigue en fase de reclutamiento. Actualmente nuestro centro es el principal reclutador del estudio con un total de 26 pacientes incluidos en el mismo.

I.C. Como grupo clínico asociado incluido en la Red INVICTUS PLUS se exponen a continuación las actividades científicas en las que ha participado el GEECV-INIBIC desde inicio del período de evaluación de la misma. Se hace una introducción inicial de los objetivos globales de la Red INVICTUS PLUS y se detalla la participación del GEECV-INIBIC en los diferentes paquetes de trabajo establecidos en el programa de dicha Red. Los objetivos globales de la Red INVICTUS PLUS (Preclinical and clinical models for the validation of diagnostic and therapeutic targets in stroke) son:

- El desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas a través de modelos in vitro que mimeticen los principales mecanismos moleculares participantes en el ictus isquémico y hemorrágico.
- La evaluación de las terapias desarrolladas a través de modelos *in vitro*, en modelos animales *in vivo* de ictus isquémico y hemorrágico.

- La evaluación de las terapias previamente evaluadas en modelos *in vitro* e *in vivo*, en modelos animales *in vivo* que simulen las principales comorbilidades asociadas al ictus, con la idea de valorar la eficacia de dichas terapias en diferentes condiciones clínicas diferentes e intentar minimizar el riesgo de fracaso en futuros ensayos clínicos.
- La realización de un ensayo clínico multicéntrico en el que se evalúe la eficacia clínica de aquellas terapias para las que se han obtenido resultados positivos en los pasos anteriormente mencionados.

I.D. Participación en ensayos clínicos no financiados por la industria farmacéutica

Además del proyecto TICA-2 mencionado anteriormente, el GEECV-INIBIC participa en la inclusión de pacientes en los siguientes ensayos clínicos no financiados por la industria farmacéutica:

- Título: COlchicine for preventioN of Vascular Inflammation in Non-CardioEmbolic stroke – a randomised clinical trial of low-dose colchicine for secondary prevention aZer stroke. CONVINCE trial. Identificación protocolo: CON-001. EudraCT number: 2015-004505-16. Investigador principal: Peter Kelly. UCD Clinical research Centre. Mater Misericordiae. University Hospital. Nelson Street. Dublin 7. Sponsor: University College Dublin, Belfield, Dublin 4, Ireland. Promotor: Health Research Board of Ireland. Gra[an House, 67-72 Lwr Mount St, Dublin 2.
- Título: Tecneteplase versus Alteplase for Stroke Thrombolysis Evaluation (TASTE) Trial. Identificación protocolo: HMRI2012101. Investigador principal: Mark Parsons. Neurology Department. John Hunter Hospital. New Lambton Heights NSW 2305, Australia. Sponsor: Acute Stroke Service. Hunter New England Local Health District (HNELHD), Lookout Road, New Lambton Heights NSW 2305, Australia. Internation Sponsor: the University of Newcastle. University Drive. Callaghan NSW 2308. Australia. Promotor: Health Research Board of Ireland. Gra[an House, 67-72 Lwr Mount St, Dublin 2.
- Título: Multicenter, prospective, randomized, open-labelled, blinded-endpoint (PROBE). controlled trial of thrombolysis with low dose Tecneteplase (TNK-tPA) versus standard of care in the prevention of disability at 3 months in minor ischemic stroke with proven acute symptomatic occlusion. TEMPO-2 Trial. Identificación protocolo: NCT02398656. Investigador principal: Michaell Hill / Shelagh B. Coutts. Sponsor: University of Calgary.

Proyectos en fase de planificación y diseño

El GEECV-INIBIC forma parte del consorcio de grupos europeos que pretenden participar en el proyecto "Cell Therapy for stroke – CellStroke-", proyecto de índole traslacional que tiene como objetivo principal valorar el efecto terapéutico de administración de células madre derivadas de tejido adiposo por vía intravenosa en pacientes con ictus isquémico. Se ha solicitado financiación europea para la realización del proyecto.

En colaboración con el grupo VARPA de la Universidad de Coruña y también incluido en el Área 4 (Tecnologías de la salud, Informática Biomédica y Telemedicina) del INIBIC llevaremos a cabo el proyecto "Plataforma online para prevención y detección precoz de enfermedad vascular mediante análisis automatizado e imagen clínica" (DTS 18/00136).

En colaboración con diversos centros de investigación en España, algunos de ellos también pertenecientes a la Red INVICTUS PLUS, participaremos en el proyecto "Collateral Circulation -collaterome- in Acute Ischemic Stroke with Large Vessel Occlusion: a Study of Clinical, Radiologial, Plasma and Genetic Factors", para el que se ha solicitado ayuda en la presente convocatoria de la Acción Estratégica en Salud del Instituto de Salud Carlos III (PI19/0085).

Asimismo, y en colaboración con diversos centros de investigacion en España, algunos de ellos también pertenecientes a la Red INVICTUS PLUS, participaremos en el proyecto "Variabilidad glucémica: Impacto pronóstico en el infarto cerebral agudo e influencia del tratamiento corrector de la hiperglucemia. Estudio GLIAS 3" (PI18/00991).

Como actividad propia del GEECV está en fase de planificación un estudio que tiene como objetivo evaluar la necesidad real de realización de imagen multimodal para la realización de terapia endovascular en pacientes con ictus isquémico.

Por otro lado, y en función de los resultados que vayamos obteniendo en relación con los biomarcadores, pretendemos evaluar la capacidad predictiva de los mismos en el modelo animal experimental de transformación hemorrágica con el objetivo de desarrollar fármacos que puedan utilizarse como neuroprotectores de la BHE y, por tanto, en la prevención del desarrollo de efectos secundarios en relación con la disrupción de la misma. El desarrollo de estos fármacos debería finalizarse con la realización de un ensayo clínico en el que se testará la eficacia en práctica clínica habitual.

Principales colaboraciones con otros grupos

El GEECV-INIBIC mantiene colaboraciones estrechas con diversos grupos pertenecientes a la Red de Enfermedades Cerebrales Vasculares, a la que la Dra. Castellanos perteneció como IP de su

grupo de investigación en las anteriores convocatorias de la misma (Red RENEVAS y Red INVICTUS). Como se ha mencionado anteriormente, el GEECV del INIBIC forma actualmente parte de la Red INVICTUS PLUS.

El GEECV-INIBIC mantiene también colaboraciones con centros europeos, y en base a dichas colaboraciones participa en los ensayos clínicos CONVINCE y TEMPO-2. A través de estas mismas colaboraciones se pretende llevar a cabo el ensayo CellStroke, no financiado por la industria farmacéutica.

Por último, la Dra. Mar Castellanos es la Co-IP del grupo de Investigación NORDICTUS, que tiene como objetivo el desarrollo de líneas de investigación en ictus en colaboración con 18 hospitales del Noroeste de España. Este grupo, creado en el año 2017, ha tenido ya una notable actividad científica en la 4th y 5 th European Stroke Conference Organisation celebradas los años 2018 y 2019, así como en la Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología 2018. Dentro del mismo, se han planificado ya diferentes estudios prospectivos en relación con los factores determinantes de pronóstico en pacientes con ictus isquémico, sometidos a terapia endovascular, así como en relación con el manejo de los niveles de colesterol en pacientes con ictus y al manejo del foramen oval permeable en el mismo grupo de pacientes.

Por último, el GEECV-INIBIC ya trabaja en proyectos colaborativos con el grupo VARPA (Área 4 – INIBIC). En el futuro, pretendemos además iniciar proyectos colaborativos con otros grupos pertenecientes al INIBIC. Teniendo en cuenta las líneas de investigación de nuestro grupo, es previsible ampliar la colaboración con otros grupos del Área 4, así como establecer colaboraciones con grupos del Área 2 (enfermedades cardiovasculares y metabólicas) así como el Área 5 (Genética).

Contribución al desarrollo del SNS a través de mejoras en la práctica clínica

Como se ha comentado anteriormente, en función de los resultados que se obtengan en relación con la capacidad predictiva de los biomarcadores de daño de barrera endotelial sobre los que estamos trabajando, se podría considerar el desarrollo de fármacos neuroprotectores de la barrera hematoencefálica que tendrían como diana dichos biomarcadores. Si los resultados fueran positivos en el pertinente modelo animal, existiría una potencial traslacionalidad a la práctica clínica habitual, dado que en el momento actual no existen fármacos desarrollados con esta indicación.

3.2. Enfermedades Hematológicas

Presentación/descripción del grupo

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN: Factor von Willebrand (FVW) y enfermedad de von Willebrand (EVW).

Esta Línea de investigación sobre enfermedad de von Willebrand (EVW) y factor de von Willebrand (FVW) se inició en 1980 en Estado Unidos (La Jolla, California) y sigue siendo desarrollada por integrantes de nuestro equipo de investigación hasta la actualidad. Todos los estudios fueron financiados por: el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), Unión Europea (Proyecto MCMDM-1VWD, año 2000-2004), Xunta de Galicia y Comité Conjunto Norteamericano para la colaboración científica y tecnológica. A lo largo de todo este tiempo se han presentado, dentro de nuestro grupo, 11 tesis relacionadas con el tema, así como diversas publicaciones en revistas nacionales e internacionales.

El FVW es una glicoproteína multimérica que se encuentra en el plasma, habitualmente ligado al FVIII, en el endotelio, en el subendotelio y plaquetas. Su peso molecular es elevado, encontrándose en plasma en distribución multimérica. Los oligómeros son heterogéneos en cuanto a su composición, oscilando su masa molecular entre 500 a 20.000 KDa y se asocian en un número variable de subunidades de 275 KDa. La concentración plasmática es aproximadamente 10µg/ml. El rango de normalidad suele ser amplio y puede variar entre 50-200%. El FVW realiza dos funciones biológicas esenciales: media la adhesión y agregación de las plaquetas a sitios donde se ha producido una herida vascular y modula la supervivencia y función del FVIII.

ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND.

La EVW es un trastorno hemorrágico de herencia autosómica, debido a una alteración cualitativa o cuantitativa de la proteína del FVW. La prevalencia de la EVW, a nivel mundial, ha sido estimada en un 1%. Sin embargo, la prevalencia de pacientes con una clínica de sangrado significante parece ser mucho más baja (1 por 20.000). La relevancia de esta enfermedad en España se desconoce por el momento.

Las manifestaciones más características de la EVW son las hemorragias mucosas, equimosis, hematomas de partes blandas, hemartrosis. Ello es consecuencia de la implicación del FVW en el funcionamiento de la hemostasia primaria. Las hemorragias más graves ocurren en enfermos afectados de EVW tipo 3 (ausencia prácticamente total de FVW). La variabilidad de las manifestaciones es una característica destacable.

En este contexto, la participación de nuestro equipo en proyectos europeos es la siguiente:

- Participación como grupo experto en un proyecto de estandarización y valoración de pacientes con EVW auspiciado por el Subcomité del FVW de Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH). El objetivo de este estudio fue valorar la mínima metodología necesaria para el estudio de esta enfermedad en la práctica clínica. Participaron 32 laboratorios de todo el mundo.
- Desde el año 2000, forma parte del grupo europeo de EVW, participando en el proyecto "Molecular and Clinical Markers for Diagnosis and Management of type 1 von Willebrand Disease" (MCMDM-1VWD). Una vez concluido el proyecto, una investigadora de nuestro equipo realizó su tesis doctoral con los resultados de nuestros pacientes. En la actualidad participamos en el proyecto "Type 3 von Willebrand INTErnational RegistrieS Inhibitor Prospective Study (3WINTERS-IPS)" dentro de este mismo grupo europeo.
- En el año 2007, participó en el "European Workshop on von Willebrand Factor and von Willebrand Disease". University of Antwerp. Amberes. Dicha colaboración continúa actualmente. http://www.isth.org/Publications/SSCMinutes.aspx.
- En el año 2008, participó en la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) FVW Subcomittee. 54th Annual Scientific and Standardization Committee Meeting (Viena).
- A finales del año 2010, se puso en marcha el registro español de enfermedad von Willebrand (PCM-EVW-ES), del que somos centro coordinador. Hasta el momento, participan 56 hospitales de toda España, incluidas las cinco unidades de Hemofilia de nuestro país. En 2019, se ha ofrecido a Portugal la posibilidad de colaboración en este registro y han aceptado participar incluyendo un total de 11 centros distribuidos por todo el país.
- Desde 2012 hasta la actualidad, participación en el proyecto internacional "Estudio internacional prospectivo de inhibidores y registros de la enfermedad de von Willlebrand tipo 3 (3WINTERS-IPS)", en el que participan un total de 23 centros de 9 países europeos (Finlandia, Francia, Alemania, Hungría, Italia, Países Bajos, España. Suecia y Gran Bretaña) y siete centros iraníes.

Líneas de trabajo – objetivos científicos

Líneas de trabajo

Relación FVW-ADAMTS13

Recientemente, se ha iniciado una nueva línea de investigación dedicada al estudio del enzima ADAMTS13 (a desintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif) en las púrpuras trombóticas trombocitopénicas (PTT) congénitas y adquiridas.

FVW y ADAMTS 13. De forma similar al FVIII, existe cierta relación entre niveles elevados de FVW y riesgo trombótico moderado. Por el momento, no se ha encontrado ningún marcador genético predictivo de niveles elevados de FVW que permita sustituir la determinación del nivel plasmático de esta proteína. Más interesante es la relación del FVW con la metaloproteasa ADAMTS 13, que proteoliza específicamente el FVW en circulación, rompiendo el enlace Tyr1605-Met1606 en el dominio A2. Esto explicaría que los multímeros del FVW más grandes encontrados en el plasma sean más pequeños que los encontrados en las células endoteliales. La primera evidencia en mecanismos fisiopatológicos ha acontecido en la Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT)/Síndrome Hemolítico Urémico (SHU). Así, el bloqueo de este enzima, por anticuerpos o su deficiencia hereditaria (S. de Upshaw Schulman), motiva un procesamiento más lento de los multímeros de mayor tamaño del FVW, alargando su estancia en la circulación y facilitando la activación de plaquetas y formación de trombos plaquetarios en la microcirculación. Ello causa anemia hemolítica, fallo renal, déficit neurológico, fiebre, y si no se trata adecuadamente, incluso la muerte.

El papel del ADAMTS 13 se ha visto ampliado al comprobar recientemente la diferente sensibilidad a este enzima por el FVW patológico en algunos tipos de mutaciones. Estos hallazgos, además de poder explicar mejor algunos de los mecanismos subyacentes en ciertas formas de la EVW, abren la perspectiva de una potencial existencia de mutaciones con menor susceptibilidad al ADAMTS 13, estableciendo vínculos entre el gen del FVW y la trombosis. Se ha podido comprobar que el FVW recombinante deleccionado del dominio A2 es resistente a la proteólisis. Analizando diversos tipos de mutaciones mediante mutagénesis del FVW, se ha comprobado que la D1614G se rompe unas 8 veces más lentamente. Existen otras mutaciones en estrecha proximidad con el residuo Asp1614 en el módulo A2 (R1583A, D1587A, D1614A, E1615A, K1617A, E1638A, E1640A) con aún menor velocidad de rotura por el enzima. Estos resultados indican la importancia de la Asp1614 y aminoácidos circundantes tanto en la capacidad de unión al ADAMTS 13 como en su rotura por este último. Resulta muy intrigante la cuestión ¿Cuál sería la repercusión clínica de estas mutaciones todavía no descritas en humanos? ¿Podría conllevar una situación de hiperactividad del FVW y en consecuencia

trombosis? ¿O por el contrario y de forma similar al tipo 2B de EVW cursaría con diátesis hemorrágica?

Por el contrario, existen mutaciones del FVW, como las de un grupo especial dentro del subtipo 2A que se asocian a una mayor susceptibilidad del FVW a la proteólisis por el ADAMTS13. Estudios mediante mutagénesis han demostrado que con excepción de las mutaciones G1505E y de la I1628T otras 11 mutaciones tipo 2A, incrementan la proteólisis específica independientemente del nivel de expresión conseguido. La susceptibilidad proteolítica de las formas mutantes guarda una estrecha relación con el fenotipo *in vivo* de los pacientes.

También existe un polimorfismo, el Tyr/Cys1584, localizado en el dominio A2 del FVW a 22 residuos de distancia del lugar de rotura por este enzima, que se asocia con la ausencia/presencia de un grupo sulfidrilo, sospechándose una relación causal del polimorfismo y una mayor sensibilidad al ADAMTS13. El aumento de proteólisis se asocia a una cisteína en la posición 1584 y parece tener notables implicaciones en diversas áreas. En este sentido se ha propuesto que, aunque el FVW con este polimorfismo puede dar resultados fenotípicos normales en condiciones estáticas, en situaciones dinámicas como ocurre in vivo puede propiciar un mayor aclaramiento del FVW y, tal vez, simular un tipo 1 de EVW. Sin embargo, estudios centrados en este polimorfismo demuestran la posibilidad de que puedan ocurrir datos fenotípicos discordantes como los del subtipo 2M. Este polimorfismo y la mayor susceptibilidad proteolítica consiguiente pueden condicionar una mayor diátesis hemorrágica en el tipo 1 de EVW, y por el contrario una menor clínica trombótica en la PTT.

Además de la Tyr/Cys1584, pueden existir otros polimorfismos en el exón 28 que también ejerzan tal efecto. El conocimiento de qué polimorfismos afectan o no a la susceptibilidad proteolítica del FVW por el ADAMTS 13 podría ser de utilidad en el contexto de la EVW y de la PTT.

Objetivos científicos

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN: Factor von Willebrand (FVW) y enfermedad de von Willebrand (EVW).

La identificación y diagnóstico de esta enfermedad es difícil debido a la variabilidad en su expresión clínica y al requerimiento de una metodología compleja y laboriosa, no siempre accesible a todos los centros que atienden este tipo de patología. Por ello, diferentes países de la Unión Europea bien disponen ya (Francia, Gran Bretaña, Italia), o están desarrollando en la actualidad su registro estatal (Alemania, Holanda). Países como Irán, USA y Canadá también tiene establecido su propio registro.

Objetivos:

1) CONTINUACIÓN DEL REGISTRO ESPAÑOL DE EVW (PCM-EVW-ES). En la actualidad, ya se han reclutado más de 600 pacientes y se pretende alcanzar los 1.000. Actualmente, participan 56 hospitales. En 2019, se estableció contacto con Portugal y se pretende su colaboración en el estudio. Los objetivos principales del registro son:

1. Conocimiento actual de realidad diagnóstica y terapéutica de EVW en España en práctica clínica habitual.
2. Elaborar una plataforma centralizada de pacientes lo mejor caracterizados posible y de forma homogénea. Se pretende crear un registro en el seno de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH).
3. Aprovechar esta plataforma de pacientes para:
    a. Definir los tests más adecuados para realizar el diagnóstico.
    b. Valorar la fiabilidad de determinadas técnicas para el diagnóstico.
    c. Participar en diversos proyectos internacionales (European Union VWD Group, Proyecto Norteamericano Zimmermann, 3 WINTERS-IPS).
    d. Elaborar guías consenso de diagnóstico y tratamiento.
4. Concretar el diagnóstico del tipo y subtipo hasta nivel más completo basándose en la clasificación revisada/actualizada del Subcomité científico del FVW de la International Society on Thrombosis and Haemostasis (SCC-ISTH).
5. Conocer la modalidad de tratamiento en función de características del paciente, y su respuesta clínica.
6. Conocer la frecuencia de determinadas complicaciones de EVW (infección por VIH, VHB, VHC e historia de aloanticuerpos anti-von Willebrand factor (FVW).
7. Conocer los antecedentes de cirugía mayor y tratamiento perioperatorio recibido.
8. Estudio genético y análisis de expresión *in vitro* del gen del FVW.

2) ESTUDIO DEL SÍNDROME DE EVW (AVWS) EN PACIENTES CON PROBLEMAS CARDIOVASCULARES. Los objetivos principales del registro son:

1. Evaluar las características cuantitativas y cualitativas del factor von Willebrand (FVW) en pacientes con prótesis metálicas mitrales con fugas periprotésicas con el fin de conocer si existe o no síndrome de enfermedad de von Willebrand en ellos.

2. Valorar si existen alteraciones similares en pacientes con estenosis mitral severa o con prótesis metálicas mitrales normofuncionales.
3. Valorar si la reparación de la prótesis corrige el AVWS, y si las alteraciones del FVW se relacionan con la gravedad del cuadro hemorrágico.

3) PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO MULTICÉNTRICO INTERNACIONAL DE EVW TIPO 3 Y ALOANTICUERPOS (3 WINTERS-IPS).

4) PARTICIPACIÓN EN FUTUROS ENSAYOS CLÍNICOS CON CONCENTRADOS DE FVW RECOMBINANTE, ACTUALMENTE EN FASE DE DESARROLLO PRECLÍNICO.

5) SERVIR DE CENTRO DE REFERENCIA ESTATAL Y DE PORTUGAL PARA EL ESTUDIO DE PACIENTES CON EVW.

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN: Relación FVW-ADAMTS13

- Análisis del papel del enzima ADAMTS 13 en la EVW y en la PTT.
- Detección de autoanticuerpos frente al ADAMTS13 en pacientes con EVW, PTT y otras patologías con el fin de facilitar la elección terapéutica más acertada.
- Estudio de la relación ADAMTS-FVW en las diferentes patologías.
- Estudio genético del ADAMTS13.

Metodología de trabajo – técnicas y herramientas específicas diferenciales

a) Estudio de historia clínica (Puntuación hemorrágica) en pacientes con EVW: se basa en el originalmente propuesto por el “Estudio multicéntrico de evaluación de la EVW tipo 1 y EVW tipo 3”, presentado en el Congreso de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) en Birmingham. Este sistema de puntuación se propuso para que fuera útil como parámetro clínico en la EVW y al mismo tiempo fácil de recordar. Se investigaron 12 síntomas de sangrado diferentes. A cada síntoma se le dio un grado de severidad hemorrágica de –1 (no sangraba después de 2 cirugías, extracciones dentales o partos) a +4 (requería transfusiones o tratamiento sustitutivo). La suma de “puntos” de todos los síntomas resultó en una medida cuantitativa de la severidad del sangrado. Basándonos en las puntuaciones hemorrágicas de 195 controles normales, una puntuación más alta de 3 se consideraba anormal. Así pues, una puntuación negativa indica una evidencia negativa de EVW, una puntuación cero una evidencia “neutral” (producida por un síntoma no espontáneo o un estímulo no hemorrágico) y una puntuación positiva evidencia EVW. En cada sujeto, se sumará la puntuación de

síntomas específicos obteniendo una puntuación total. Puesto que en las mujeres las menorragias y las hemorragias post-parto podrían contribuir a una puntuación más alta, el análisis de los datos siempre se estratificaron por géneros.

b) Estudio fenotípico en pacientes con EVW: análisis de la función plaquetar (PFA-100) con colágeno/ADP y colágeno/epinefrina; Cuantificación del FVIII (FVIII:C); Cuantificación del FVW (FVW:Ag) plasmático y plaquetar; Actividad del FVW como cofactor de la ristocetina (FVW:RCo); Agregación plaquetar inducida por ristocetina (RIPA); Capacidad de unión del FVW al colágeno (FVW:CB); Capacidad de unión del FVW al FVIII (FVW:FVIIIB); Análisis multimérico del FVW en geles discontinuos de SDS-agarosa. Se procederá a la optimización del análisis multimérico empleando el método luminométrico, de mayor sensibilidad y eficacia, y la estación de trabajo LAS-3000 Imaging System, Fujifilm, Fuji (equipo disponible la Unidad de Investigación del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, INIBIC); Análisis densitométrico de la electroforesis: programa ImageQuant de Amersham Bioscience; Cuantificación de ADAMTS13; Cuantificación del propéptido.

c) Estudio genético en pacientes con EVW: en el caso de pacientes con EVW congénita se llevará a cabo el estudio de los 52 exones del gen del FVW, así como las regiones de unión exón-intrón. En el caso de pacientes con PTT congénita se realizará el estudio de los 29 exones del gen del ADAMTS13, así como las regiones de unión exón-intrón. Se utilizarán “kits” comerciales para extracción y purificación de ADN y ARN. Se realizarán técnicas de PCR, electroforesis del ADN en geles de agarosa y poliacrilamida desnaturalizantes, análisis de los fragmentos de ADN para la detección de mutaciones conocidas mediante SSCP. La secuenciación automática del gen se realizará en un secuenciador Applied Biosystems AbiPrism 3100 Genetic Analyzer (equipo disponible en la Unidad de Investigación del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, INIBIC).

d) Estudios de expresión de mutaciones candidatas de EVW. Para valorar si estas mutaciones son la causa del fenotipo observado y para examinar su modo de patogenicidad.

e) Determinación cuantitativa y funcional ADAMTS 13. Se emplearán “kits” comerciales disponibles para estudio cuantitativo y funcional.

f) Determinación de anticuerpos anti ADAMTS13. Se empleará el método de ELISA que utiliza ADAMTS13 recombinante según “kit” comercial de American Diagnostica.

Actividades actuales y futuras del grupo

Proyectos de investigación en curso

- Ampliación del Registro español de enfermedad de von Willebrand (PCM-EVW-ES), patrocinado por laboratorios Takeda.
- Realización de diferentes técnicas de diagnóstico de EVW directamente a otros hospitales.
- Realización de ensayos clínicos.
- Estudio genético-molecular del ADAMTS13. En el caso de púrpuras trombóticas trombocitopénicas y síndrome hemolíticos urémicos se colaborará con el grupo de pediatría y nefrología, respectivamente.
- Estudio de pacientes con síndrome de enfermedad de von Willebrand adquirido asociado a enfermedad cardiovascular (en colaboración con los equipos de cardiología y cirugía cardiovascular).

Contribución al desarrollo del SNS a través de mejoras en la práctica clínica

El conocimiento que generará estos proyectos contribuirá a:

1. Mejor diagnóstico y consejo genético y clínico práctico.
2. Mejorar las estrategias terapéuticas. Elaboración de guías consenso. Previamente ya se ha participado en la publicación de una Guía Práctica de Coagulopatías Congénitas.
3. Mayor capacidad preventiva en los pacientes para afrontar situaciones de riesgo de trombosis o hemorragia.
4. Reducir la relación coste-eficacia con metodologías de diagnóstico y estrategias terapéuticas más adecuadas.
5. Conocimiento del estado real de la enfermedad en España.

3.3. Neurociencia y Control Motor (NEUROcom)

Presentación/descripción del grupo

El grupo de Neurociencia y Control Motor (NEUROcom) comenzó su actividad investigadora en los años noventa. Su trabajo se centra en el estudio del sistema nervioso a varios niveles

(experimentación básica, desarrollo de herramientas de análisis y aplicaciones clínicas) empleando un enfoque multidisciplinar, que va desde el registro de potenciales de acción en neuronas individuales en animales de experimentación hasta el desarrollo de protocolos de rehabilitación en enfermedades neurodegenerativas. Cuenta, para ello, con especialistas que provienen de distintos campos del conocimiento (medicina, fisioterapia, farmacia, biología, ciencias del deporte, psicología, terapia ocupacional) y tiene probada pericia y experiencia en distintas técnicas experimentales para el estudio de la fisiopatología del sistema nervioso. Además, colabora con reconocidos expertos nacionales e internacionales que complementan su actividad y sus capacidades científicas.

El grupo realiza su actividad centrado en dos grandes áreas de trabajo. La primera se focaliza en el sistema visual utilizando distintos modelos animales. Somos uno de los pocos grupos en el mundo que aúnan la utilización de primates despiertos que realizan una tarea de conducta con el empleo de técnicas de registro neurofisiológico y de estimulación cerebral no invasiva. Hemos sido pioneros en la descripción del papel del óxido nítrico como modulador en el procesamiento visual, y en mostrar la contribución de los mecanismos de control corticotalámicos en la atención visual y en la regulación de las propiedades de los campos receptores.

La segunda área de investigación se centra en humanos y se refiere a los mecanismos de control motor y el desarrollo de nuevas estrategias de neurorehabilitación en Parkinson, los mayores y otras poblaciones especiales. Estas estrategias engloban la estimulación sensorial (sobre todo auditiva y visual), la realidad virtual y la estimulación cerebral no invasiva. Somos pioneros en ese tipo de abordajes, lo que ha llevado a la consecución de dos patentes y a que hayamos recibido tres premios de investigación, Premio Nacional de Investigación Fundación APMIB. 2001; Premio Infanta Cristina (Imserso) 2004. Accésit en el apartado de I+D+i; Premio Federación Española de Parkinson 2009. Accésit.

Una tercera línea, puesta en marcha recientemente, está relacionada con la epilepsia y su posible tratamiento con campos magnéticos estáticos, la última de las técnicas de modulación cerebral no invasiva en desarrollarse.

Actualmente cuenta con 2 proyectos del plan nacional activos:

- “Papel de los circuitos de retroalimentación en el procesamiento visual y la memoria de trabajo” MINECO (BFU2017-82296-P). Los IP son el Dr. Casto Rivadulla y el Dr. Javier Cudeiro.
- “Entrenamiento de la marcha combinado con estimulación cerebral no invasiva para reducir la fatiga y el riesgo de caídas en mayores” MINECO (DEP2017-87601-R). IP Dr. Pablo Arias.

Ha sido considerado como "Grupo de referencia competitiva (A)" dentro de la convocatoria de la Xunta de Galicia para "Consolidación y estructuración de unidades de investigación competitivas 2018", y ha recibido una calificación de 47 sobre 50 en el "Informe de Evaluación Plurianual de Grupos y Unidades 2018" elaborado por la ANEP para la Universidad de A Coruña, con tres de sus miembros obteniendo individualmente la cualificación A.

Líneas de trabajo – objetivos científicos

- Estudio de los mecanismos de retroalimentación en el procesamiento visual, la atención y la memoria de trabajo.
- Efectos de la neuromodulación mediante técnicas de estimulación cerebral no invasiva en la corteza cerebral y sus aplicaciones.
- Efecto de los campos magnéticos estáticos en el tratamiento de la epilepsia.

Estas líneas se llevan a cabo en modelos animales, primate despierto y rata.

- Desarrollo y aplicación de nuevas técnicas de neurorehabilitación mediante estimulación cerebral no invasiva, actividad física y realidad virtual. Estudio en sujetos sanos y poblaciones especiales de niños y mayores.

Esta línea se lleva a cabo en sujetos sanos, mayores, Parkinson y otras poblaciones especiales.

Metodología de trabajo – técnicas y herramientas específicas diferenciales

a) Laboratorio completamente equipado para estudio del sistema visual en primates despiertos:

- Sistema de estimulación visual y sistema de control de movimientos oculares.
- Sistemas de registro extracelular multicanal (Plexon).
- Sistema de Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva.
- Imanes de neodimio.

b) Laboratorio de animales anestesiados con dos puestos de trabajo (ratas):

<u>Set-up 1. Equipado con:</u>

- Sistema de estimulación visual.
- Sistema estereotáxico.
- Sistema para registro extracelular de 7 canales.

- Multielectrodo de avance independiente de 7 canales.
- Sistema para registro intracelular.
- Bomba de micro- iontoforesis de 5 canales.
- Sistema de espectroscopía intracerebral.
- Mesa antivibratoria.

Set-up 2. Equipado con:

- Sistema de estimulación visual.
- Sistema estereotáxico.
- Sistema para registro extracelular de 4 canales.
- Sistema de soporte vital y anestesia.
- Sistema de microscopía confocal intracerebral (Leica).

c) Laboratorio de Control Motor y neurorehabilitación (humanos):

- Sistema de realidad virtual inmersiva de diseño propio patentado (en desarrollo).
- Sistema para el análisis de la marcha y del movimiento por plantillas de apoyo y fotocélulas (diseño propio).
- Sistemas de EMG de superficie de 8 canales.
- Sistema de registro de señales biológicas (goniometría, fuerza, acelerometría, potenciales evocados musculares, etc.) de 8 canales.
- Sistema de adquisición y análisis de señales biológicas CED.
- Sistema de Estimulación Magnética Transcraneal de pulso único y par de pulsos.
- Sistema de Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva.
- Sistemas de Estimulación por Corriente Directa Transcraneal.
- Sistemas de Estimulación Cortical con Campos Magnéticos Estáticos.
- Sistemas de estimulación eléctrica percutánea.
- Tres actígrafos.
- Tapiz Rodante para evaluación de la marcha.

Actividades actuales y futuras del grupo

La estrategia de desarrollo para el grupo en los próximos años incidirá de forma general en dar continuidad a lo que hasta hoy han sido nuestros intereses científicos, pero buscando diferentes abordajes. Ello nos permitirá contestar nuevas preguntas relevantes de gran actualidad y, a la vez, acometer retos diferentes que, si bien se relacionan con nuestra área de trabajo (Conocimiento de la Fisiología de sistemas y traslación de dicho conocimiento), suponen ampliar nuevos horizontes científicos, como el de la comprensión y tratamiento del dolor crónico, la fatiga, la interacción entre sistema visual y corteza prefrontal en la memoria de trabajo, el tratamiento de la epilepsia, la neurorehabilitación, el rendimiento deportivo o la rehabilitación en el deporte.

Estas nuevas apuestas se ocupan de cuestiones fundamentales e interrogan sobre asuntos de extrema actualidad y en la frontera del conocimiento. Están destinadas a generar conocimiento básico, pero, como se verá más adelante, constituyen plataformas decididas para la ciencia traslacional, lo que, a nuestro criterio, proporciona un valor añadido a nuestros objetivos presentes y futuros. Para ello, NEUROcom ha tejido una importante red de interacciones con distintos grupos punteros, tanto a nivel nacional como internacional, que ya han dado sus frutos en forma de publicaciones, y que constituyen la base de futuras propuestas en programas de financiación competitiva a nivel europeo.

Otro aspecto importante en este punto lo constituirá la relación con la empresa (incluyendo, como es lógico, la que hemos fundado) además de con centros de investigación, nacionales e internacionales. Intentaremos fomentar la generación y el avance significativo del conocimiento científico y la investigación de calidad contrastada, evidenciada tanto por la relevancia de los resultados y su contribución al avance de la ciencia y la tecnología, como por la publicación de esos resultados en foros de alto impacto científico y tecnológico y por la internacionalización de las actividades.

Como complemento a todo lo anterior, y en obligado cumplimiento a nuestras obligaciones con el contribuyente, que es quien en gran medida nos finanza, continuaremos y reforzaremos la labor divulgativa que siempre ha caracterizado a nuestro grupo de investigación.

<u>Área de Visual</u>

Los trabajos que se plantean en esta área representan una continuación dentro de la trayectoria del grupo interesado en el estudio de las conexiones *feedback* y la interacción entre los diferentes elementos del sistema visual y su neuromodulación mediante técnicas no invasivas en primates no humanos. A mayores, suponen un salto cualitativo importante puesto que vamos a estudiar en este caso una función que va mucho más allá de lo puramente sensorial, la

memoria de trabajo, intentando diseccionar sus mecanismos a lo largo de todo el sistema, desde el tálamo visual a la corteza prefrontal. Además, y debido a nuestro conocimiento de las técnicas de estudio del área de visual y el modelo experimental que utilizamos, estamos en una situación óptima para integrarnos en consorcios interesados en el desarrollo y puesta a punto de nuevas prótesis para tratar los problemas de la visión. En este momento somos el único grupo en España que contamos con las instalaciones y la capacidad para trabajar con primate despierto que realiza una tarea de conducta simultáneamente a la realización de registros electrofisiológicos. Además, tenemos la capacidad de aplicar técnicas de neuromodulación en dicho modelo y de complementar el estudio con el registro en animal anestesiado. Por último, tenemos la capacidad de realizar estudios en humanos. Consideramos que, en el actual contexto de la investigación en España, debiera ser un objetivo estratégico mantener en funcionamiento un laboratorio de este tipo, dado las restricciones cada vez mayores a la puesta en marcha de este tipo de instalaciones. Además, hace dos años hemos comenzado a trabajar en modelos murinos para estudiar nuevas estrategias en el tratamiento de la epilepsia (con un primer artículo publicado Scientific Reports).

En esta área los objetivos serán los siguientes:

a) Estudio de las conexiones de retroalimentación y otros elementos reguladores en el procesamiento de la información visual y en la memoria de trabajo. Utilización de técnicas de neuromodulación no invasivas como la estimulación magnética transcraneal y los imanes estáticos de neodimio en primates despiertos, para estudiar el efecto de esas aferencias a nivel celular en las propiedades de los campos receptores, la detección de estímulos y en la atención. Para esta parte hemos conseguido financiación del MINECO para los años 2018-2020 “Papel de los circuitos de retroalimentación en el procesamiento visual y la memoria de trabajo” (MINECO (BFU2017-82296-P). Los IP son el Dr. Casto Rivadulla y el Dr. Javier Cudeiro.

b) Estudio de las bases celulares y subcelulares del EEG en primates despiertos. Utilización de nuevas herramientas matemáticas para la identificación de los generadores neuronales (distintos tipos de neuronas y localización) y su contribución al EEG. Posibilidad de crear un producto comercializable. Este objetivo está avanzado y esperamos presentar un manuscrito para su publicación a finales de año.

c) Dado que los resultados previos que hemos obtenido demuestran que la aplicación de campos magnéticos estáticos produce una reducción de la excitabilidad cortical, pensamos que esa modulación, que es dosis-dependiente, podría ser de gran utilidad para el control de situaciones patológicas como la epilepsia. Por lo tanto, se prevé la

realización de un nuevo proyecto experimental en modelo de rata epiléptica para corroborar esa hipótesis. De ser así, los campos magnéticos estáticos podrían ser de gran utilidad para el manejo de las epilepsias refractarias. Relacionado con este proyecto hemos contactado con la Fundación Apoyo Dravet, una epilepsia de origen genético de aparición en los primeros meses de vida y fármaco-resistente. En colaboración con ellos hemos comenzado los primeros experimentos en modelos animales de esta patología con unos resultados que animan a plantear dar el salto a los estudios en pacientes.

Para consolidar el grupo es importante la incorporación de personal investigador con experiencia. Actualmente se encuentra contratado con cargo al proyecto un investigador postdoctoral que aspiramos a estabilizar.

En el año 2018 hemos conseguido financiación del MINECO para la creación de una Red Nacional sobre neuroestimulación. Este objetivo es compartido con la otra área de trabajo. Pretendemos impulsar el crecimiento de esta red a efectos de colaborar para desarrollar nuevas tecnologías y aplicar nuevos protocolos con posibilidad terapéutica.

Área de Control Motor y Neurorehabilitación

En esta área, junto con técnicas de neurofisiología que nos permiten registrar distintos parámetros funcionales del sistema corticoespinal, estamos utilizando conjuntamente dos estrategias muy novedosas: la Realidad Virtual (RV) inmersiva y la estimulación cerebral no invasiva (ECNI) mediante Estimulación Magnética Transcraneal, Estimulación con Corriente Directa y el uso de Campos Magnéticos Estáticos. El uso terapéutico de la RV se basa en la presentación de estímulos generados por ordenador que modifiquen las respuestas fisiológicas de los sujetos. Las técnicas de modulación de la actividad cerebral de manera no invasiva permiten su utilización de manera experimental de forma rutinaria y totalmente segura. La ECNI se basa en estimular mediante campos magnéticos o eléctricos diferentes estructuras corticales produciendo cambios en la excitabilidad que persisten más allá del tiempo de estimulación. Es por ello que en el año 2017 se ha incorporado una estudiante de doctorado financiada por la Xunta de Galicia para explorar las capacidades terapéuticas de la ECNI en otros modelos diferentes a los del sistema motor que habitualmente nos ocupan. En este caso, se trata de crear un protocolo efectivo para tratar la adicción al tabaco. Es un proyecto que se encuadra en las actividades conjuntas entre el grupo NEUROcom y la spin-off que hemos creado.

En cuanto al control motor, existen líneas de trabajo principales. En una de ellas pretendemos desarrollar protocolos de entrenamiento basados en la imitación para rehabilitar los patrones motores que se encuentran alterados en mayores y enfermos de Parkinson (EP). La base es el

entrenamiento de imitación de movimientos animados por ordenador, y que se presentarán sin ninguna alteración. Pretendemos potenciar el potencial terapéutico de la RV mediante la modulación cortical mediante ECNI de las estructuras cerebrales relacionadas (sistema de neuronas espejo) que se encuentran implicadas en los mecanismos que regulan la imitación, y que tienen la propiedad de codificar información relativa a la ejecución y observación de los movimientos).

Por otra parte, y debido al alto impacto que tiene la fatiga sobre las actividades de la vida diaria en la población general y en especial en determinadas patologías como el Parkinson, nos hemos interesado recientemente en el estudio de la fatiga central y en la posibilidad de que mediante ECNI se pueda prevenir o retrasar su aparición; lo que constituye la segunda línea de trabajo de esta área. Una extensión lógica de nuestra hipótesis, teniendo en cuenta, además, la formación especializada de algunos miembros del grupo en el ámbito del deporte, es estudiar esa misma posibilidad orientada a actividades deportivas específicas junto con explorar las potencialidades de la ECNI en la rehabilitación neuromuscular post-lesión o intervención quirúrgica. Este último aspecto, muy novedoso, sería objeto de una nueva colaboración con el Prof. Arriaza, reconocido experto en Medicina y Cirugía del Deporte. En este sentido, en la UDC se ha creado en 2017 una cátedra de empresa en colaboración con el grupo Hospitales HM para desarrollar actividades centradas en la traumatología del deporte y su interacción transversal con otras disciplinas, como por ejemplo, la neurociencia. El director de la cátedra es el Prof. Javier Cudeiro, coordinador de NEUROcom.

En esta área los objetivos serán los siguientes:

a) Estudiar de las estructuras cerebrales implicadas en la imitación, basándose principalmente en protocolos de RV y en la modulación de la actividad de dichas estructuras mediante técnicas de ECNI. Estos procedimientos tienen claras implicaciones en la rehabilitación (nuestro grupo ha realizado contribuciones interesantes). Tanto es así que hemos establecido una colaboración con el Max Planck-Intelligent Systems de Tubingen para utilizar un software innovador de creación de imágenes en 3D y vídeo para utilizar un sistema de Realidad Virtual y tratar el dolor crónico en parapléjicos. Se contará, además, con la participación del Dr. Oliviero, del Centro Nacional de Parapléjicos de Toledo, colaborador habitual.

b) Evaluar los efectos de la estimulación sensorial y especialmente la utilización de la RV, combinada con Estimulación Magnética Transcraneal, con finalidad terapéutica para mejorar la movilidad de los enfermos de Parkinson y mayores.

c) Determinar los efectos de diferentes tipos de estimulación cerebral no invasiva sobre la

fatiga inducida por tareas motoras, tanto de máximo desempeño, como en actividades de la vida diaria como la marcha, en distintas poblaciones (jóvenes, mayores, enfermos de Parkinson y otras poblaciones especiales), especialmente en aquellas con elevado riesgo de caídas. Debido al coste de las intervenciones para tratar las lesiones más graves asociadas a las caídas (p.ej. fracturas), el entender la relación entre caídas y fatiga, y el potencial uso preventivo de las técnicas de estimulación cerebral no invasiva tendrían un alto impacto social.

d) Determinar los efectos de diferentes tipos de estimulación cerebral no invasiva sobre la fatiga inducida en actividades deportivas específicas. Explorar las potencialidades de la ECNI en la rehabilitación neuromuscular post-lesión o intervención quirúrgica.

e) Asociado al punto anterior, y en colaboración con la Clínica Arriaza y Asociados, explorar los perfiles de fatiga central y muscular en pacientes (no deportistas) operados de lesiones ligamentosas de rodilla y tobillo. Evaluaremos el potencial uso de las técnicas de estimulación cerebral no invasiva para revertir formas de fatiga que pudiesen presentarse post-cirugía y evitar el riesgo de recidivas o desarrollo de otra lesión. Debido al coste económico de dichas cirugías este objetivo podría ser de alto impacto.

De capital importancia para los objetivos futuros de esta área ha sido la concesión de un proyecto del MINECO en la convocatoria de 2017, cuyo IP es el Dr. Pablo Arias. El título es “Entrenamiento de la marcha combinado con estimulación cerebral no invasiva para reducir la fatiga y el riesgo de caídas en mayores (DEP2017-87601-R)".

Colaboraciones previstas

- Prof. Adam Sillito (UCL, UK Y Dr. Grieve (U. Manchester). Conexiones de retroalimentación y su función.
- Dr. Juan Aguilar (H. Parapléjicos de Toledo). Campos magnéticos y modelos de epilepsia.
- Dr. Óscar Herreras (Instituto Cajal, Madrid). Bases celulares y subcelulares del EEG en primates.
- Dr. Alejandro Pazos. Solicitud de un proyecto europeo. Nuestra implicación se relaciona con marcadores neurofisiológicos para el Alzheimer e Inteligencia Artificial.
- Prof. Ricardo Cao (UDC). Hasta el momento la colaboración con el grupo MODES en lo que se refiere al desarrollo de herramientas matemáticas para analizar los resultados obtenidos en el sistema visual ha sido muy fructífera y pretendemos continuarla. En relación con este tema, se están finalizando los experimentos de estimulación magnética transcraneal sobre el control feedback de las propiedades de los campos

receptores talámicos y su implicación en la visión y se han finalizado ya los experimentos que estudian el papel de las conexiones del tronco y del prosencéfalo basal sobre la integración neuronal en V1.

- Establecer una colaboración con la empresa NEUREK (Madrid) para el desarrollo de nuevos productos relacionados con la neuromodulación.
- Grupo FENNSI (Dr. Oliviero, Hospital Nacional de Parapléjicos de Toledo) y con el Prof. Valls-Solé (Hospital Clínic, Barcelona). Imitación y modulación cerebral mediante técnicas no invasivas y estudios de la fatiga en población fisiológica y pacientes con lesión medular.
- Prof. Julián Flores, USC. Realidad virtual como técnica de neurorehabilitación y diseño de un neuronavegador de bajo coste para estimulación magnética transcraneal; desarrollo potencialmente comercializable.
- Prof. Rafael Arriaza (UDC). Aplicaciones de la Estimulación no invasiva para la rehabilitación muscular/articular port-lesión o cirugía.
- Prof. Maite Carrillo, USC. Proyecto Europeo sobre dolor crónico solicitado este año.
- Prof. Michael Black. Max Planck-Intelligent Systems (TUbingen). Realidad Virtual como terapia para el dolor crónico en parapléjicos asociada a estimulación cerebral no invasiva.
- Prof. Marchand-Pauver (INSERM, París). Evaluación de excitabilidad de circuitos espinales durante la marcha y efectos de la fatiga.

<u>Financiación a obtener y nuevo personal</u>

- Financiación europea. En 2018 nos hemos integrado en dos consorcios para solicitar otros tantos proyectos que no han obtenido financiación.
- Captación de doctorandos provenientes, en especial, de los Másteres de Asistencia e Investigación Sanitaria (UDC), de Bioinformática (UDC) y del Máster de Neurociencia (interuniversitario), del que somos profesores. Los posibles doctorandos interesados en esta línea de trabajo se matricularán en el Programa de Doctorado Interuniversitario de Neurociencia (UDC, UPV, UPO, UCM, Rovira i Virgili), y se beneficiarán de los programas formativos y de intercambio habituales en nuestro grupo.
- Obtención de ayudas de fondos en convocatorias de fundaciones privadas para financiar la línea de tratamiento de epilepsia.

- Solicitud de ayudas predoctorales para los nuevos estudiantes.
- Incorporación de investigadores postdoctorales. En este momento, la Dra. María Romero (Univ. De Leuven) ha mostrado su interés por incorporarse mediante contratos Marie Curie/Ramón y Cajal. En 2018 se han incorporado el Dr. José Luis Pardo como contratado postdoctoral, y la Dra. Carmen de Labra, profesora doctora contratada interina para el área de Fisiología.
- Explorar la posibilidad de presentar una solicitud al programa Conecta Pymes de la Xunta (y similares), en base al interés que tienen sobre nuestro trabajo determinadas empresas del ámbito de la Gerontología.
- Solicitud de ayuda al programa Innova Peme (Xunta) para fortalecer el posicionamiento, la competitividad y la internacionalización de la spin-off que hemos creado relacionada con la aplicación terapéutica de técnicas y protocolos de estimulación cerebral no invasiva. Dicha solicitud ya ha sido presentada este año por la empresa TELECON, con participación de la spin-off, y estamos a la espera de la resolución.

Difusión y transferencia

Nuestros experimentos abordan cuestiones de importancia y actualidad, y utilizan técnicas punteras por lo que prevemos la publicación de los resultados en revistas de alto impacto.

También son previsibles acciones de transferencia de tecnología en relación a las aplicaciones de los campos magnéticos estáticos. Asimismo, nuestro grupo organiza periódicamente reuniones científicas de ámbito nacional e internacional (p.ej. los Encuentros Atlánticos de Neurociencia) en las que participan científicos de reconocido prestigio y alumnos de doctorado y postdoctorales recientes. Estas reuniones facilitan el intercambio de información científica, colaboran en la formación de los estudiantes, establecen contactos para la captación de investigadores y son una fuente de sinergias y colaboraciones.

Como resultado de la colaboración con el Prof. Julián Flores (USC) también son previsibles acciones de transferencia de tecnología en relación con el desarrollo conjunto de un sistema de neuronavegación para la ECNI. Asimismo, tenemos avanzada una aplicación específica potente, de fácil uso y bajo coste para el análisis de potenciales de campo, EEG y la detección de eventos paroxísticos.

Como se ha mencionado, desde nuestro grupo se ha creado una spin-off interesada en el desarrollo y aplicación de protocolos de ECNI con fines terapéuticos. Será trabajo para los próximos años establecer una relación adecuada, en términos administrativos, con el Instituto Biomédico de A Coruña para poder ofertar nuestros servicios al propio Instituto y, por extensión,

al Servicio Público de Salud. También deberemos de establecer sinergias con empresas.

Se han establecido contactos con la empresa Samos Medical Enterprise, una compañía interesada en el desarrollo y comercialización de productos innovadores que ofrezcan un incremento en la calidad de vida de pacientes y ancianos. La fatiga es un síntoma común y cada vez más reconocido en distintos trastornos neurológicos y en el envejecimiento. Es frecuente en pacientes que han sufrido accidentes cerebrovasculares, lesión medular, o que han desarrollado enfermedad de Parkinson o esclerosis múltiple. Samos Medical Enterprise pretende ofrecer a corto plazo una solución vía farmacológica, o por cualquier otra aproximación terapéutica, que reduzca la fatiga en estas poblaciones, por lo que ya han mostrado su interés en el proyecto recientemente financiado por el MINECO en el Área de Control Motor y Neurorehabilitación del grupo NEUROcom.

Principales colaboraciones con otros grupos

Área de estudio del sistema visual: Prof. Adam Sillito (UCL, London), Dr. Kenneth Grieve (University of Manchester), Dr. Oscar Herreras (Instituto Cajal). Dr. Juan Aguilar (Hospital de Parapléjicos de Toledo). Prof. Ricardo Cao (UDC), Prof. Alejandro Pazos (UDC) y Dr. Manuel Álvarez Dolado, del Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa.

Control Motor y Neurorehabilitación: Prof. Julián Flores (USC), Prof. Josep Valls-Solé (Hospital Clínic, Barcelona), Dr. Antonio Oliviero (Hospital de Parapléjicos de Toledo), Prof. Pascual-Leone (Univ. Harvard), Prof. Maite Carrillo (USC), Prof. Michael Black (Max Planck, Intelligent Systems, Tubingen), Prof. Vèronique Marchand-Pauvert (Laboratoire d'Imagerie Biomédicale INSERM, París).

En el año 2018 obtuvimos financiación dentro de la convocatoria para Redes de Excelencia del MINECO, para crear una red Nacional sobre técnicas de estimulación cerebral no invasiva. Junto a nuestro grupo participan el Hospital Nacional de Parapléjicos de Toledo (Dr. Oliviero), la Universidad de Castilla-La Mancha (Dr. Juiz), la Universidad de Salamanca (Dr. Merchán), la Universidad Pablo de Olavide (Dr. Márquez), la Universidad de las Islas Baleares (Dr. García), la Universidad de Barcelona (Dr. Bartrés), la Universidad de Córdoba (Dr. Núñez) y el Centro Integral de Neurociencias HM Cinac de Madrid (Dr. Foffani).

Contribución al desarrollo del SNS a través de mejoras en la práctica clínica

Un hito muy importante sobre la actividad del grupo lo marca la creación de una empresa spin-off en el año 2015, que es una clara apuesta por la transferencia de tecnología. En la actualidad,

el Centro de Estimulación Cerebral de Galicia ofrece sus servicios a toda la comunidad Gallega y se han comenzado a establecer contactos de colaboración con otras empresas del territorio nacional (NEUREK, Madrid; TELECON, Coruña).

El área 1 (Sistema visual en modelos animales) es un área de investigación básica; sin embargo, fue a partir de los resultados obtenidos en estos experimentos donde se origina la idea de utilizar campos magnéticos estáticos en el tratamiento de la epilepsia.

Estos experimentos están actualmente en fase de validación en un modelo de síndrome de Dravet y los resultados preliminares, confirmando los obtenidos previamente nos hacen plantear el estudio en humanos.

En este sentido, estamos trabajando también en el desarrollo de herramientas de análisis de potenciales de campo, EEG y la detección de eventos paroxísticos.

Como se ha mencionado, desde nuestro grupo se ha creado una spin-off interesada en el desarrollo y aplicación de protocolos de ECNI con fines terapéuticos. Será trabajo para los próximos años establecer una relación adecuada, en términos administrativos, con otros grupos del INIBIC para poder ofertar nuestros servicios al propio Instituto y, por extensión, al Servicio Público de Salud. También deberemos de establecer sinergias con empresas.

3.4. Oncología

Presentación/descripción del grupo

El grupo de investigación de Oncología está formado por diferentes profesionales de ciencias de la salud de rango clínico y básico, con los siguientes perfiles profesionales: médicos especialistas en Oncología Médica, biólogos, enfermeras, técnicos de laboratorio y data manager.

Su campo de acción contempla todo el espectro de investigación clínica, básica y traslacional en el ámbito de las enfermedades cancerosas y su finalidad de enmarcar las mejoras de la salud en los pacientes con cáncer.

La investigación del Servicio de Oncología Médica se organiza alrededor de tres ejes principales: Área Clínica Asistencial, Área de Ensayos Clínicos, Área de Investigación Básica/Traslacional.

- Las Áreas Clínicas Asistenciales articulan todos los tipos de tumores, agrupados por patologías.
- El Área de Ensayos Clínicos extiende su acción desde los estudios de Fase I, Fase II, Fase III, así como los de uso expandido, observacionales…

- El Área de Investigación básica/traslacional está ligada de forma ordinaria a los ensayos clínicos y de forma especial al desarrollo de proyectos de libre competencia a través de ofertas públicas o privadas.

Coordinador: Luis Miguel Antón Aparicio

Profesor Titular de Medicina. Universidad de A Coruña

Doctor en Medicina y Cirugía. Universidad de Navarra

Especialista en Oncología Médica. Hospital General de Asturias

Luis.M.Anton.Aparicio@sergas.es

Áreas de desarrollo

- Área clínica
  - Patología mamaria
  - Patología torácica
  - Patología digestiva
  - Patología ginecológica / melanoma
  - Patología genitourinaria
  - Patología miscelánea
  - Cáncer familiar y consejo genético
  - Cáncer en el anciano
  - Cuidados y soporte del paciente oncológico
- Área Ensayos Clínicos
  - Fase I/II
  - Fase II
  - Fase III
  - Fase IV
- Área investigación básica / traslacional
  - miRNAs circulantes

- Bioteca muestras oncológicas
- Área docencia
- Pregrado
- Postgrado
- Medicina familiar y comunitaria
- Sociedad civil y pacientes

Líneas de Investigación

Patología mamaria

1.- *Inhibidores de ciclinas en cáncer de mama: papel en Enfermedad metastásica y en Adyuvancia*

Los inhibidores de ciclinas han revolucionado el cáncer de mama Luminal en los últimos años, suponiendo una mejora en combinación con hormonoterapia en cáncer de mama avanzado. En este contexto, las pacientes tratadas con esa combinación recaen más tarde y viven más tiempo que aquellas que reciben hormona sola.

2. *Mecanismos de resistencia a los Inhibidores de ciclinas en CMM y nuevas moléculas en investigación para el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama metastásico tras progresión a inhibidores de ciclinas.*

Los inhibidores de ciclinas han supuesto el mayor avance en el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama y subtipo luminal en los últimos años, aumentando la supervivencia libre de progresión al administrarse junto con hormonoterapia en el cáncer de mama. Uno de los problemas es la aparición de resistencias a la combinación de Hormonoterapia e inhibidores de ciclinas. Se están estudiando los mecanismos de resistencia a estos fármacos, e identificar que pacientes pueden seguir obteniendo beneficio de continuar con palbociclib más allá de la progresión.

3.- *Estudio de las alteraciones moleculares del cáncer de mama metastásico (CMM)*

- Mejorar el conocimiento del CMM mediante la secuenciación de ARN y la secuenciación de genes diana (TGS) de amplia cobertura en muestras pareadas del tumor primario y de lesiones metastásicas para investigar la heterogeneidad tumoral, la evolución clonal y los cambios transcripcionales asociados a mutaciones y a patrones de variación en el número de copias (VNC).

- Identificar a los pacientes que presenten tumores con alteraciones candidatas a ser accionables y que puedan ajustarse a ensayos clínicos en poblaciones que presentan un biomarcador específico.
- Descubrir biomarcadores de respuesta y/o resistencia al tratamiento sistémico.
- Proveer evidencias que contribuyan en la evaluación de la viabilidad de implementar una plataforma mundial de cribado molecular del CMM

4.- Nuevas moléculas en investigación que pretenden mejorar los resultados de la quimioterapia en pacientes con CMM triple negativo.

5.- *Estudio de los inhibidores de PARP tanto en cáncer de mama precoz en pacientes con mutaciones de BRCA como en pacientes con cáncer de mama metastásico sin mutaciones en BRCA, pero con déficit de recombinación homóloga.*

6.- *Inmunoterapia y cáncer de mama.*

La inmunoterapia ha cambiado la historia natural de cánceres hasta ahora muy agresivos que disponían de pocas opciones efectivas de tratamiento en estadios avanzados.

En cáncer de mama también tiene su papel, fundamentalmente en tumores triple negativo, huérfanos de tratamiento, salvo la quimioterapia y en tumores Her2 positivos.

7.- Estilo de vida y evolución en cáncer de mama por subtipos.

Los hábitos, estilos de vida, dieta... tienen que ver con el diagnóstico y evolución del cáncer de mama. Otra línea de investigación de nuestro grupo es ver cómo estos aspectos pueden incidir en la evolución, recaída o no de un cáncer ya diagnosticado y tratado.

<u>Patología torácica</u>

1.- Análisis de mutaciones en cáncer de pulmón.

Las células tumorales liberan fragmentos génicos mutados, siendo unos marcadores de alta especificidad para detectar actividad tumoral. El número y cantidad de fragmentos de DNA tumoral circulante (ctDNA), al ser muy pequeños, dificultan su detección. La técnica BEAMing obvia esta dificultad, combinando la reacción en cadena de polimerasa (PCR) con partículas magnéticas y citometría de flujo, que mejoran la detección de ADN circulante, siendo aplicable de forma estandarizada en los ensayos clínicos.

La secuenciación de última generación es una metodología de alto rendimiento que permite la secuenciación rápida de los pares de bases en muestras de ADN o ARN. Al poder utilizarse en una amplia gama de situaciones, por ejemplo, los perfiles de expresión génica, el recuento

cromosómico, la detección de cambios epigenéticos y el análisis molecular se está impulsando hacia la medicina personalizada.

2.- Inmunomodulación en cáncer de pulmón.

Para algunos pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de célula no pequeña (NSCLC), la combinación de citostáticos con inhibidores de puntos de control inmunes (ICIs) supone una mejora en parámetros como supervivencia, plasmándose en una menor probabilidad de morir.

Para ampliar las grandes posibilidades de la inmunoterapia contra el cáncer de pulmón se deben explorar otros puntos de control inmunitarios alternativos a los actuales PD-1/PD-L1.

3.- Cáncer de pulmón en mujeres.

El cáncer de pulmón presenta diferencia de género: no solo por el hábito de fumar, sino también por otras causas, como implicaciones genéticas, que hacen que la incidencia en mujeres no fumadoras afecte más que a hombres.

En el mundo occidental el cáncer de pulmón en mujeres supera en mortalidad al de mama.

<u>Patología digestiva</u>

1.- *Desarrollo evolutivo de la expresión de la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico (HER2) en el adenocarcinoma gastroesofágico.*

El receptor de HER2 ha sido identificado en el 10-20% de los adenocarcinomas gástricos o de la unión gastroesofágica (UGE) en población occidental; demostrando además ser un biomarcador predictivo de respuesta a trastuzumab en tumores localmente avanzados o irresecables. Sin embargo, su impacto pronóstico continúa siendo controvertido. Así, mientras en población asiática ha demostrado su impacto pronóstico, en población occidental los datos de los que disponemos son contradictorios.

El receptor HER3 ha sido mucho menos estudiado. En población asiática se ha identificado su sobreexpresión en el 13-62% y se ha asociado con un peor pronóstico. Sin embargo, en población occidental su papel no ha sido dilucidado.

Además de conocer sus patrones de sobreexpresión, es importante conocer la relación entre los distintos receptores. Así, en estudios iniciales, se ha evidenciado que el estatus de HER2 y HER3 define un subgrupo con características clinicopatológicas diferenciadas, impacto pronóstico y patrón de recurrencias diferentes.

2.- *Inmunomodulación en el adenocarcinoma gastroesofágico.*

La expresión del ligando de muerte programada, PD-L1, ha sido identificado en diversos tumores, entre ellos, el adenocarcinoma gastroesofágico, donde ha sido identificada sobreexpresión de PDL1 en el 25-65% de los tumores. Además, su sobreexpresión ha sido asociada con un peor pronóstico en diversos estudios. Recientemente, han sido descritas las diferencias moleculares del adenocarcinoma gástrico, evidenciándose que los subgrupos positivos para Virus Ebstein Bar, caracterizados por la sobreexpresión de PDL-1 y PDL-2 y los portadores de inestabilidad de microsatélites, serían una población diana ideal para los agentes dirigidos anti-PD1.

3.- Aplicación de paneles multigénicos en el diagnóstico de cáncer hereditario.

La evolución en las técnicas de secuenciación permite analizar varios genes de forma simultánea, permitiendo estudiar un mayor grupo de genes en personas en las que hay sospecha clínica a una predisposición genética de padecer un tumor.

El diagnóstico molecular en cáncer hereditario ha permitido identificar la frecuencia de nuevos genes asociados a la susceptibilidad al cáncer de mama, ovario y colorrectal, puesto que están incorporados en el panel multigenes. Gracias a estos paneles, se ha detectado que un 13% de pacientes tienen al menos una mutación en un gen de alta penetrancia.

4.- Mutaciones en línea germinal en genes conocidos de predisposición a cáncer de páncreas.

Algunos individuos que presentan cáncer de páncreas, aparentemente esporádico, tienen un riesgo elevado (4%-20%) de ser portadores de mutación en línea germinal. Identificar estas mutaciones puede suponer una diana terapéutica para los portadores en BRCA1/BRCA2.

Los familiares sanos, portadores de la mutación identificada, pueden beneficiarse de estrategias de detección y prevención.

<u>Patología ginecológica/melanoma</u>

1.- Estudio sobre las proteínas HMGB1 / HMGB2 y RNAs no codificantes (incRNA y miRNAs) en cáncer de ovario.

Relacionar la expresión de estos marcadores séricos buscando su correlación en la detección precoz de cáncer de ovario y posibles implicaciones terapéuticas.

2.- Mecanismos de resistencia a IBRAF/IMEK en melanoma metastásico.

El papel de Cx43 y GJIC, en los mecanismos de resistencia a IBRAF e IMAK, en melanoma metastásico permanece sin estar aclarado. La búsqueda de nuevos marcadores de resistencia, se dirigen al diseño de nuevas estrategias terapéuticas.

Patología genitourinaria/ sarcomas/ miscelánea

1.- Vía PDGFR en sarcomas de partes blandas.

El receptor de tirosín kinasa PDGF está sobreexpresado en varios tumores (sarcomas, próstata, mama, ovario y pulmón). La inhibición de la vía de señalización de PDGFRα limita el crecimiento tumoral y de metástasis in vitro y en modelos animales.

Las isoformas de PDGF (PDGF-AA, PDGF-AB y PDGF-BB) participan en la señalización de citoquinas en el microambiente tumoral y estimulación de las células estromales.

2.- Caracterización de los subtipos moleculares en carcinoma músculo invasivo de vejiga.

Se han identificado diferentes subgrupos en carcinoma de vejiga con diferente comportamiento y respuesta a los diferentes tratamientos. Existen 5 subtipos: Luminal papilar, luminal infiltrativo, luminal, Basa-escamoso, neuronal.

3.- Búsqueda de marcadores séricos en variantes agresivas de cáncer de próstata.

La deprivación androgénica (ADT) es el tratamiento estándar del cáncer de próstata avanzado, sensible a hormonas. Sin embargo, la progresión hacia otro tipo de tumor se observa de forma ineludible. Mientras que el PSA sirve como elemento bioquímico de la actividad del cáncer de próstata, no sirve en las situaciones de agresividad tumoral.

4.- Síndrome metabólico, como elemento factor pronóstico en el cáncer, y de próstata.

Los elementos que acompañan y definen el síndrome metabólico (obesidad, hipertensión, dislipemia y diabetes) son conocidos en diferentes patologías cardiovasculares, degenerativas, envejecimiento, etc. Su importancia en la evolución del cáncer también ha sido demostrada.

Cáncer familiar y consejo genético

1.- Estudio de la penetrancia de la mutación fundadora R71G en BRCA1.

En torno a un 3-5% de casi todos los cánceres de mama y un 10% de ovario son debidos a la aparición de mutaciones en la línea germinal en genes BRCA1 y BRCA2. Las mutaciones fundadoras aparecen en individuos de una población pequeña y después de generaciones sucesivas con un cierto grado de endogamia aumenta su presencia, pasando a ser alteraciones recurrentes o características, incluso, de un grupo étnico particular.

Cáncer en el anciano

1.- *Epidemiología poblacional.*

En los países occidentales, la población anciana está incrementando de forma exponencial su esperanza de vida. Consecuencia del envejecimiento la gerontología y geriatría están de

actualidad.

La atención a las personas mayores, desde el punto de vista sociosanitario, en la actualidad adolece de carencias fundamentales.

2.- Incidencia del cáncer en el anciano.

Apoyo para dudas y cuestiones relativas a cuestionarios de calidad de vida y otros documentos que recogen información solicitada al paciente como participante en los ensayos clínicos.

Las recomendaciones y directrices sobre la participación en Ensayos Clínicos en España, en el momento actual, no prestan suficiente atención a la valoración psico-oncológica del paciente oncológico.

Cuidados y soporte del paciente oncológico, psicooncología

1.- *Implementación de un circuito de fragilidad.*

En la práctica clínica de la oncología, el concepto de fragilidad está en proceso de plena construcción al aceptar que se trata de un estado de vulnerabilidad que se asocia con eventos adversos, siendo generador de consecuencias negativas para el enfermo.

Para la atención de pacientes "ONCOFRAIL", que permita el adecuado cuidado y atención de las necesidades de estos pacientes, se ha aplicado en la actividad diaria asistencial del Servicio de Oncología de nuestro hospital un modelo práctico asistencial basado en la reflexión siguiente: la fragilidad bien abordada y entendida se puede mejorar.

2.- *Gestión de sistemas de medida.*

Para la aplicación práctica de los conceptos de fragilidad en Oncología se desarrollan la definición de paciente frágil y los procesos del circuito de fragilidad. Se emplean criterios físicos, psicológicos, sociales y espirituales.

Además, como herramienta de gestión de los datos, se estructura esta acción mediante una arquitectura del circuito en tres fases bien delimitadas.

3.- *Valoración del paciente frágil.*

Recordamos que la capacidad intrínseca de la persona física, mental y social, para afrontar los retos del entorno, agentes estresores, se relaciona entre otras cosas con su reserva funcional. La reducción de esta capacidad intrínseca supone una disminución de la capacidad funcional y un riesgo de mayor vulnerabilidad, produciéndose la antesala de la discapacidad. Así como la vulnerabilidad es reversible, la discapacidad es mejorable pero muchas veces es irreversible.

Todos estos conceptos se agrupan en tres etapas (fit, prefrail, frail), proponiendo sistemas de medida de la fragilidad y de su abordaje práctico.

4.- *Valoración psicopatológica global del paciente con cáncer.*

La presencia de alteraciones psicopatológicas o trastornos mentales en paciente oncológicos se refleja en el 47% de los pacientes, según estudios internacionales, según los criterios diagnósticos del DSM-III5; de estos, el 68% presentaba un trastorno adaptativo con ansiedad o estado anímico deprimido, el 13% manifestaba un trastorno depresivo mayor, el 8% un trastorno mental orgánico, el 7% un trastorno de personalidad y el 4% un trastorno de ansiedad.

Aquellos pacientes que no cumplen criterios suficientes para ser diagnosticados muestran semiología de estrés asociado al propio diagnóstico y a sus tratamientos.

5.- Desarrollo de un programa de comunicación e información.

Apoyo para dudas y cuestiones relativas a cuestionarios de calidad de vida y otros documentos que recogen información solicitada al paciente como participante en los ensayos clínicos.

Las recomendaciones y directrices sobre la participación en ensayos clínicos en España, en el momento actual, no prestan suficiente atención a la valoración psico-oncológica del paciente oncológico.

6.-*Apoyo psicológico en pacientes con cáncer de mama.*

El cáncer de mama implica un gran impacto vital para las mujeres, que trasciende la comunicación física; implica, además, un proceso emocional que involucra aspectos personales, familiares, sociales, lo que implica una mirada global del mismo.

Área Investigación básica/traslacional

1.- *Detección y cuantificación de microRNAs circulantes en cáncer.*

La participación de los microRNAs (miRNAs) en cáncer ha demostrado claramente una correlación entre los miRNAs y sus RNA mensajeros dianas con la carcinogénesis en distintos tipos de tumores.

Diferentes miRNAs y sus dianas han sido descubiertos por su anormal expresión en cáncer, lo que puede conducir a una determinada respuesta en el proceso de crecimiento y diseminación metastásica del cáncer.

Las expresiones alteradas de algunos miRNAs seleccionados son útiles como biomarcadores para el diagnóstico, pronóstico y clasificación de los tumores.

Por tanto, la comprensión de las anomalías en la expresión de miRNA, así como el conocimiento de las vías de regulación de los mismos, podría contribuir al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

Innovación en cáncer

Los programas de detección del cáncer han revolucionado la atención de los pacientes, permitiendo el diagnóstico en etapas tempranas y mejorando el seguimiento de la enfermedad y la supervivencia de los pacientes. La mayoría de los programas de detección se basan en imágenes médicas como la TC, la mamografía, la ecografía y la RNM. Con el advenimiento de nuevas técnicas de análisis de imagen, aparece un nuevo paradigma. Las imágenes nuevas y más sofisticadas han demostrado una mayor precisión para la detección en el cáncer de pulmón (TC), el cáncer de mama en pacientes jóvenes (RM) y el cáncer de próstata (RM), por citar algunos. Sin embargo, estas técnicas son a menudo menos accesibles, requieren tiempos de escaneo más largos y son más costosas.

La mejora de la capacidad diagnóstica de las técnicas por imagen más accesibles y menos costosas podría contribuir a una aplicación más amplia de los programas de cribado a la población y a la sostenibilidad a largo plazo de los sistemas sanitarios.

La idea general en la planificación del grupo de cara a los próximos cinco años es, entre otras, el desarrollo y validación de técnicas de análisis de imagen médica en el contexto de asistencia al diagnóstico y seguimiento de los diferentes tipos de cáncer. El objetivo es la detección y caracterización de indicios, así como el cálculo automático de biomarcadores que puedan asistir al diagnóstico, caracterización y seguimiento de la enfermedad y sus efectos, y que pudieran tener uso potencial tanto en la práctica clínica como en investigación. Nos gustaría abordar una amplia diversidad de marcadores que puedan servir para caracterizar el avance de la enfermedad, e intentar hacer mayor énfasis en aquellos que puedan tener mayor impacto en el diagnóstico precoz y el tratamiento de los síntomas y mejora de la calidad de vida del paciente.

Entendemos que la multimodalidad es interesante por dos motivos. Por un lado, estamos interesados en modalidades económicas y accesibles, para caracterizar posibles indicios de alerta preclínica en un contexto de cribado. Por otro lado, estamos interesados en analizar modalidades avanzadas que permitan aportar nuevos puntos de vista y que pudieran complementar la información de la que disponemos actualmente. Estos posibles avances en el dominio de aplicación serían principalmente exploratorios. El objetivo es aplicar técnicas vanguardistas de análisis de imagen e Inteligencia Artificial, como puede ser todo lo relacionado con técnicas Deep Learning, lo que aportará componentes innovadores en nuestro ámbito de

cara a enfrentar nuevos horizontes en la evolución y mejora de la asistencia y tratamiento oncológico, tal y como se está desarrollando y apoyando desde las iniciativas de investigación nacionales y europeas.

En los últimos años, el uso de la biopsia líquida se ha extendido debido a múltiples factores, entre ellos, que es una técnica no invasiva. Por todo ello, desde nuestro Servicio estamos participando activamente en la determinación de muestras sanguíneas de sujetos con diferentes patologías cancerígenas mediante una extracción de sangre, con lo que podemos ofrecer a los pacientes un mejor diagnóstico y una terapia dirigida, teniendo en cuenta los resultados obtenidos.

En la actualidad, la investigación biomédica de excelencia se organiza, en gran medida, como un fenómeno global, en torno al estudio de grandes series de muestras organizadas, con criterios bien definidos y con la información concreta requerida en cada caso. De ahí surge la necesidad de los Biobancos en donde la Ley de Investigación Biomédica (LIBM), Ley 14/2007, de 3 Julio, define Biobanco como "*un establecimiento público o privado, sin ánimo de lucro, que acoge una colección de muestras biológicas concebidas con fines diagnósticos o de investigación biomédica y organizada como una unidad técnica con criterios de calidad, orden y destino*".

Por todo ello, conocedores de la importancia de contar con un abanico lo más amplio posible, realizamos una bioteca de muestras biológicas de pacientes con cáncer que mantenemos bajo custodia del Biobanco de la XXIAC.

3.5. Plasticidad Epitelial y Metástasis

Presentación/descripción del grupo

El grupo Plasticidad Epitelial y Metástasis (EpMET, http://www.epithelial-plasticity-metastasis.com/) es un grupo mixto y multidisciplinar de proyección internacional. Está compuesto por investigadores clínico-asistenciales e investigadores básicos integrados en el Instituto de Investigación Biomédica A Coruña - Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña CHUAC – XXIAC, que desarrollan una investigación traslacional en cáncer, centrando su interés en el estudio de los estadios tempranos de la progresión tumoral y las metástasis de carcinomas.

El grupo EpMET está coordinado por la Dra. Angélica Figueroa Conde-Valvís, que cuenta con cerca de veinte años de experiencia en investigación del cáncer, seis de ellos en institutos de investigación internacionales de gran prestigio. La Dra. Figueroa se licenció en Biología por la Universidad Complutense de Madrid, se doctoró en Bioquímica y Biología Molecular por la Universidad Autónoma de Madrid y cuenta con un Máster en Gestión Sanitaria y Hospitalaria

(IFFE Bussiness School). Realizó la tesis doctoral el Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIB "Alberto Sols"), bajo la dirección del Dr. Alberto Muñoz Terol. Durante su doctorado realizó dos estancias en el extranjero: en el Molecular Bioscience Institute, Universidad de Queensland (Australia. 2001) y en el National Institute of Aging-National Institute of Health (NIA-NIH, EEUU, 2002). En 2003, comienza como investigadora postdoctoral en el Laboratory for Molecular and Cellular Biology, Medical Research Council, University College London (Londres), donde se especializa en el proceso de transición epitelio-mesénquima durante la progresión tumoral.

En 2009, la Dra. Figueroa se incorpora como investigadora principal (IP) en el INIBIC coordinando el programa de Investigación Traslacional integrado dentro del grupo de Oncología Clínica y Traslacional y, en 2016, constituye su propio equipo de investigación, el Grupo de Plasticidad Epitelial y Metástasis. En 2017, el Comité Científico Externo del INIBIC promueve al grupo como Grupo Emergente. Desde 2017, la Dra. Figueroa es miembro de la Junta Directiva de la Asociación Española de Investigación sobre Cáncer (ASEICA), asociación referente a nivel nacional que reúne a cerca de 700 investigadores básicos y clínicos especializados en cáncer y es cofundadora del grupo ASEICA-Mujer, que potencia la visibilidad de las mujeres científicas que trabajan en cáncer. Pertenecemos a sociedades científicas de prestigio nacional e internacional como la European Association for Cancer Research (EACR), Asociación Española de Investigación sobre Cáncer (ASEICA), Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) o Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (SEBBM). Además, nuestro grupo participa en la organización congresos internacionales y nacionales especializados en investigación del cáncer.

Nuestro grupo ha publicado numerosas publicaciones de alto impacto y capítulos de libro, así como comunicaciones a congresos nacionales e internacionales y cuenta con dos patentes. Hemos liderado y colaborado en proyectos de concurrencia competitiva tanto públicos como privados, incluyendo la participación de los clínicos del equipo en numerosos ensayos clínicos. También hemos sido beneficiarios de ayudas a personal en formación: postdoctoral, contratos predoctorales de concurrencia competitiva o ayudas a movilidad internacional, evidenciando la capacidad de captación de talento del equipo y formamos parte de diferentes Redes de Investigación internacional y nacionales.

Líneas de trabajo – objetivos científicos

A pesar de los grandes avances alcanzados en las últimas décadas sobre los mecanismos moleculares implicados en las etapas tempranas de la progresión tumoral, existen grandes retos en la investigación oncológica entre los que destacan un diagnóstico precoz y mejor y más

precisos tratamientos contra esta enfermedad. El carcinoma, el más común de todos los cánceres, es el resultado de una serie de cambios que ocurren en las células epiteliales durante la progresión tumoral. En los últimos años, el papel de la plasticidad de las células epiteliales en la investigación de la biología del cáncer ha ganado gran atención por sus importantes implicaciones clínicas. El concepto de plasticidad epitelial se refiere a la capacidad de las células epiteliales para cambiar de forma dinámica entre diferentes estados fenotípicos, epitelial y mesenquimal. La plasticidad epitelial no solo es importante en el mantenimiento de la homeostasis del tejido, sino que también guarda una estrecha relación con los procesos inflamatorios y las propiedades de las células madre tumorales, adquiriendo una relevancia primordial durante el inicio, mantenimiento y metástasis del tumor, así como en la resistencia a terapias antitumorales. El proceso de transición epitelio-mesénquima (TEM) se produce durante etapas tempranas de la invasión y la metástasis de carcinomas y la reversión de este fenotipo, por el contrario, la TEM, es necesaria para el crecimiento metastásico. Es importante señalar que el proceso de TEM tiene lugar en las etapas tempranas del desarrollo tumoral siendo reversible y transitorio. Dado que las metástasis son las responsables de más del 90% de muertes de los pacientes, las investigaciones sobre la plasticidad epitelial adquieren una relevancia primordial. Nuestro grupo centra sus esfuerzos en cuatro líneas de investigación estratégicas:

1. Desarrollo de nuevas terapias antitumorales orientadas a la prevención y al tratamiento del cáncer. El objetivo general de esta línea es identificar nuevas dianas terapéuticas implicadas en estadios tempranos de la enfermedad con el fin de diseñar nuevos compuestos antitumorales específicos dirigidos a la inhibición de la plasticidad epitelial con el fin de prevenir y/o frenar las metástasis antes de que estas hayan ocurrido.

2. Análisis de la relación entre inflamación crónica y desarrollo tumoral. El objetivo de esta línea es analizar la influencia de la inflamación crónica sobre el proceso de plasticidad epitelial y, en consecuencia, sobre el desarrollo de las metástasis del cáncer. Actualmente, estamos centrados en el estudio del impacto de procesos inflamatorios crónicos del intestino y su impacto sobre la plasticidad epitelial en cáncer de colon.

3. Análisis de los mecanismos de resistencia a fármacos y diseño de nuevas estrategias terapéuticas. Esta línea estudia el mecanismo de resistencia a fármacos basándonos en la relación entre la plasticidad epitelial y células madre tumorales en cáncer con el fin de diseñar nuevas estrategias terapéuticas para vencer la resistencia a fármacos.

Metodología de trabajo – técnicas y herramientas específicas diferenciales

Nuestro grupo de investigación combina las técnicas clásicas de biología molecular y celular empleadas en laboratorios de investigación junto con modelos preclínicos en oncología *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*. Por un lado, empleamos cultivos estables de células epiteliales tumorales en monocapa o en 3D. Los cultivos celulares en 3D son más fisiológicos, siendo capaces de mimetizar el microambiente y macroambiente tumoral obteniéndose resultados más fiables. Además, estos cultivos son ampliamente empleados para el estudio de la resistencia a terapias antitumorales. Además, empleamos cultivo *ex vivo* en 3D, organoides, obtenidos de tumores derivados de pacientes, así como con modelos preclínicos *in vivo* empleando ratones inmunodeprimidos para el estudio del cáncer empleando xenoinjertos de muestras tumorales. Finalmente, empleamos muestras tumorales procedentes de pacientes incluidas en la colección de muestras para la línea investigación de tumores sólidos del XXIAC, colección que está autorizada por el Comité de Ética de Galicia e inscrita en el Registro Nacional de Biobancos, Sección de Colecciones (Código de Registro C.0004736). Por otro lado, completamos nuestros estudios utilizando bloques parafinados de muestras humanas que obtenemos del Biobanco de A Coruña o de los Biobancos nacionales autorizados.

Actividades actuales y futuras del grupo

Proyección internacional. Mantendremos y abriremos nuevas colaboraciones con grupos de investigación de prestigio a nivel nacional e internacional. Mantendremos nuestra participación en redes del programa de Horizon2020: acciones COST. Concurriremos en colaboración con grupos internacionales a convocatorias de concurrencia competitiva para captar fondos europeos o internacionales.

Captación de talento. Pretendemos mantener la captación de talento de estudiantes predoctorales y postdoctorales, así como de personal sanitario o estudiantes procedentes de centros extranjeros. Incentivaremos que todos los estudiantes en formación realicen el doctorado internacional, fomentando la concurrencia a convocatorias de concurrencia públicas o privadas para la captación de ayudas a la internacionalización. También buscaremos apoyo en diferentes entidades filantrópicas.

Transferencia de resultados. El grupo de investigación tiene una clara orientación hacia la transferencia de resultados de investigación. Contemplaremos la posibilidad de que los resultados obtenidos con potencial aplicación clínica o de mercado sean patentados y estudiaremos opciones para poder llevar a cabo un plan de valorización y comercialización con el fin de hacer uso de los resultados resultantes de la investigación. Incentivaremos además el

establecimiento de colaboraciones con empresas.

Principales colaboraciones con otros grupos

Grupos de investigación del INIBIC

- Grupo Oncología. En colaboración con la Dra. Graña tenemos un proyecto concedido del ISCIII para el estudio de la eficacia de antitumorales en cáncer de colon.
- Grupo Anatomía Patológica. Colaboramos de forma estable con el grupo Dr. Concha para el estudio de las biopsias tumorales parafinadas. El Dr. Concha es miembro del equipo de investigación de un proyecto concedido por el ISCIII.
- Grupo EXPRELA. Llevamos a cabo una colaboración en el estudio del mecanismo de acción de proteínas HMGB1 en cáncer de próstata.
- Grupo de Reumatología. Hemos realizado estudios proteómicos en colaboración con el grupo de proteómica.
- A través de un proyecto recientemente solicitado a una convocatoria de Horizon 2020 (a la espera de resolución), coordinado por el grupo RNASA-IMEDIR liderado por el Dr. Alejandro Pazos, colaboramos con numerosos grupos de investigación del INIBIC como son el grupo de Microbiología o grupo de Reumatología (Proteómica) o el grupo RNASA-IMEDIR, así como otros grupos de Galicia y grupos internacionales.

Grupos de investigación nacional

- Grupo Células Madre y Cáncer. Hospital Vall'd Hebrón. Dr. Palmer.
- Grupo Modelado Virtual. Universidad de Alcalá de Henares. Dr. Gago.
- Grupo Bioinformática y Genómica Funcional. Centro Investigación del Cáncer de Salamanca. Dr. Rivas.
- Grupo Oncología. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. Dr. Valladares.
- Grupo BIOFARMA. Universidad de Santiago de Compostela. Dra. Loza.

Nuestro grupo está integrado dentro de redes de investigación autonómicas y nacionales como son la Comunidad REDEFAR, que pertenece a la Red Española de Excelencia de Descubrimiento de Fármacos (REDEFAR), financiada por el MINECO, la Red Gallega de I+D de Medicamentos (REGID) (coordinada por la Dra. Mabel Loza), la Red Gallega de Investigación sobre Cáncer Colorrectal (REGICC) (coordinada por el Dr. Alejandro Pazos), y pertenecemos a la Agrupación

estratégica CICA-INIBIC, estas tres últimas financiadas por la Xunta de Galicia.

Grupos de investigación extranjeros

- Dr. A Cortes, GSK, Reino Unido.
- Dr. FT. Lu, National Taiwán University.
- Dr. C. Gasche, Medical Univ. Vienna.
- Dra. C. Hogan European Stem Cell Research Institutte, Cardiff.
- Dr. H. Dolznig Institute of Medical Genetics, Austria.

Nuestro grupo está integrado dentro de diferentes redes de investigación europeas, las Acciones COST de Horizonte 2020: Red Europea de nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas contra tumores multiresistentes (Stratagem) y Red Europea de modelos *in vitro* en 3D (CellFit), Red Europea multidisciplinar para el estudio de redes celulares estructurales (EurocellNet), Red Europea de intervenciones preclínicas en modelos animales para el estudio de enfermedades relacionadas con el envejecimiento (MouseAGE).

Contribución al desarrollo del SNS a través de mejoras en la práctica clínica

Uno de los objetivos primordiales de la Estrategia Española de Ciencia, Tecnología e Innovación en España se centra en la mejora de la salud de los ciudadanos, incluyendo la investigación de las enfermedades de mayor prevalencia, como el cáncer. Nuestro grupo de investigación centra su atención en el tipo de tumores más frecuentes, los carcinomas, que tienen su origen en células epiteliales. Nuestro grupo tiene una orientación traslacional claramente definida y trabaja con el desarrollo de nuevas terapias antitumorales. En este sentido, contamos con una patente europea y estudiamos la posibilidad de buscar alternativas de transferir los resultados de investigación a la práctica clínica y al mercado. Por otro lado, también contamos con otra patente sobre un método *in vitro* para el diagnóstico de la progresión del cáncer de colon. Pretendemos trabajar en la identificación de nuevos marcadores de diagnóstico temprano en carcinomas con el fin de proteger los resultados y trabajar en la transferencia de los mismos.

4. ÁREA 4. TECNOLOGÍAS DE LA SALUD, INFORMÁTICA BIOMÉDICA Y TELEMEDICINA

Introducción y presentación

El Área "Tecnologías de la Salud, Informática Biomédica, Telemedicina" engloba tres grupos de investigación "Avances en Telemedicina e Informática Sanitaria", "RNASA-IMEDIR" y "Visión Artificial y Reconocimiento de Patrones".

Coordinador:

Guillermo Vázquez González

Grupos de Investigación:

"Avances en Telemedicina e Informática Sanitaria". Responsable: Guillermo Vázquez González

"RNASA-IMEDIR". Responsable: Alejandro Pazos Sierra

"Visión Artificial y Reconocimiento de Patrones". Responsable: Manuel F. González Penedo

Antecedentes y situación actual

El grupo de investigación **ATIS**, ubicado en el Servicio de Informática del CHUAC cuenta con espacios destinados a la realización de las actividades científicas y los medios ofimáticos necesarios (PCs, impresoras, licencias software,…) que aseguran el correcto desarrollo de su actividad. El objetivo principal de ATIS es mejorar la práctica clínica, el funcionamiento del sistema sanitario (permitir un mejor acceso y proporcionar unos cuidados sanitarios de alta calidad, aumentando la seguridad del paciente en todo el proceso) y proporcionar a las personas implicadas en la toma de decisiones organizativas y de gestión los medios para valorar el impacto que los cambios en el sistema sanitario producen en los resultados, calidad, acceso, coste y uso de los servicios. Entre sus objetivos está potenciar la autogestión de la enfermedad por parte del paciente como modelo sostenible de asistencia, la búsqueda de oportunidades de mejora de la calidad asistencial en el tratamiento y/o prevención de las diferentes patologías a través de las tecnologías de la información y de las comunicaciones, así como la obtención de ahorros en costes, tanto materiales como humanos, mediante la prevención de las enfermedades y la predicción de episodios agudos.

El grupo, conformado por diferentes profesionales (Ingenieros Informáticos, en Telecomunicaciones, Técnicos especialistas en Informática de Gestión,...), ha liderado y colaborado en los últimos años en proyectos obtenidos en concurrencia competitiva pública de ámbito nacional, autonómica,... financiados por entidades como el Instituto de Salud Carlos III, la Xunta de Galicia, etc.

Desde el año 1989, el grupo **RNASA-IMEDIR** ha acumulado una larga experiencia en el desarrollo de sistemas basados en la Computación Evolutiva (CE), las Redes de Neuronas Artificiales (RNA), Informática Biomédica, Ingeniería Civil e Informática Médica, Diagnóstico Radiológico y seguridad de sistemas de información complejos. Estas líneas de investigación se han iniciado con diversos trabajos de fin de carrera y varias publicaciones en congresos y revistas del ámbito, estando a día de hoy totalmente consolidadas.

El director del grupo y muchos de sus miembros han colaborado y colaboran con laboratorios e institutos de prestigio, tanto de ámbito nacional como internacional. Tiene la vocación de mejorar la actividad científica y trasladar los resultados de investigación e innovación, al sector productivo sanitario, mejorando el impacto de la producción científica tanto en calidad como en cantidad de publicaciones.

Dada la polivalencia y el tamaño RNASA-IMEDIR y siguiendo la estrategia del área, el grupo tiene la vocación de potenciar sinergias con otros grupos asistenciales y multidisciplinares para abordar proyectos de I+D+i más ambiciosos.

El grupo participa en multitud de proyectos de investigación e innovación, financiados tanto por entidades públicas como privadas, de ámbitos autonómicos nacionales e internacionales.

El Grupo de Investigación **VARPA (Visón Artificial y Reconocimiento de Patrones)** nace en el seno de la Facultad de Informática de la Universidad de A Coruña en el año 1997, estableciendo como línea de investigación general el “Tratamiento Automático de Imágenes”. Es a partir del año 2001 cuando se establece como una de sus líneas de investigación principal el análisis de imagen médica, y más concretamente el tratamiento de imágenes en el campo oftalmológico y de la telemedicina.

Con esta especialización se crean colaboraciones con el instituto tecnológico oftalmológico y profesionales clínicos asociados a la Universidad de Coruña y a las áreas sanitarias de Santiago, Ferrol y A Coruña que han facilitado la aparición de nuevos proyectos de medicina personalizada, tanto liderando como en colaboración en proyectos de distintas especialidades médicas.

En la actualidad está desarrollando tres proyectos, obtenidos en concurrencia competitiva con financiación de ámbito nacional.

Además, están en fase de preparación proyectos de ámbitos nacional y europeos orientados al diagnóstico temprano de enfermedades neurodegenerativas a partir del análisis de micro vascularización del fondo de ojo.

El grupo explora posibles relaciones con proyectos de hipertensión, neurología y cardiología utilizando su amplio conocimiento en el análisis de imágenes oftalmológicas. También está empezando a explorar el incipiente campo de la imagen digital de Anatomía Patológica donde se abre un campo de investigación en algoritmia, a partir del análisis de la imagen tisular que

permitirá automatizar una buena parte de los procesos de diagnóstico de esta especialidad médica.

Fortalezas y ámbitos de mejora del área de Tecnologías de la Salud, Informática Biomédica, Telemedicina

Las principales fortalezas del Área pueden resumirse en los siguientes puntos:

- La mayoría de los grupos de investigación que la componen son ya grupos consolidados, con una notable producción científica constante a lo largo de los años. Poseen una destacada capacidad de captación de recursos, tienen una presencia satisfactoria en redes de investigación nacionales e internacionales y ejercen una función de liderazgo en varios proyectos nacionales e internacionales.
- La posición transversal de la informática dentro de todos los ámbitos de la actividad investigadora sanitaria hacen de la utilización de esta área una necesidad en la mayoría de los proyectos.
- El hecho de que uno de los grupos de investigación, concretamente ATIS, se origine en el seno de la subdirección de Sistemas de Información del Área Sanitaria, hace que se incremente la capacidad para la detección de necesidades de apoyo a otras áreas de investigación, por lo tanto oportunidades de nuevos proyectos, y la generación de soluciones muy próximas a su traslación a la práctica asistencial.
- La colaboración de dos potentes grupos universitarios como son RNSA-IMEDIR y VARPA, con ATIS, centrado totalmente en el Sistema Sanitario y en su mejora, posibilita no solo la participación en nuevos proyectos colaborativos dentro del Área 4, sino la intermediación con grupos de otras áreas del INIBIC, facilitando la construcción de bases de datos con datos seudonimizados cuando así lo requieran las investigaciones propuestas.

Ámbitos de mejora:

- El grupo ATIS, debido a su conexión más lejana con el ámbito universitario, posee una capacidad de producción científica menos consolidada, aunque su potencial y actividad actual hace prever un crecimiento de su producción en los próximos años, tanto en cantidad como en calidad.
- Un déficit presente en este Área 2 es la posible superposición de algunas de las diferentes líneas de investigación de los grupos. Por tanto, la definición de líneas estratégicas que cementen la actividad colaborativa de estos grupos y que potencien su producción a través de líneas comunes, debe de ser un objetivo central para los próximos años.
- Entre los diferentes campos de aplicación de la informática a la Sanidad, uno que no se ha tenido en cuenta es la bioinformática. El grupo ATIS, ha solicitado y conseguido recientemente la conversión de una contratación de ingeniero Informático a

Bioinformático con la intención de alcanzar el objetivo de creación de esta línea de investigación.

Principales proyectos colaborativos

1. Integración de un procedimiento para el cálculo y seguimiento temporal automático de variables pronóstico en retinografías en los SS II sanitarios (10TIC009CT). INCITE - Sectorial (TIC).

2. SIGAIM: Sistema de generación automática de informes médicos. Programa FEDER-INNTERCONECTA 2.

3. Red Gallega de Investigación de Cáncer Colorectal (REGICC).

4. Identification of new exposome risk factors and metabolic biomarkers in Colorectal Cancer (CREXPO). H2020-SC1-BHC-2018-2020.

Principales colaboraciones con otras áreas del Instituto e intereses de colaboración adicionales

Principales colaboraciones con otras Áreas del Instituto

Envejecimiento, Inflamación, Medicina Regenerativa

1**.** Clinical validation of genetic markers to predict persistent remission in rheumatoid arthritis patients treated with biological therapy (REMRABIT) (PMP15/00032). Fondo de Investigación Sanitaria (ISCIII).

2. Identification of clinical phenotypes on Osteoarthritis (OA) disease through Big Data approach (PIE16/00054) Fondo de Investigación Sanitaria (ISCIII).

Enfermedades Cardiovasculares y Metabólicas

1. Definición, soporte y evolución de Bases de datos y estructuras multidimensionales para el seguimiento de trasplante y patologías complejas.
2. Definición de cuadernillos de recogida de datos para investigación clínica y soporte durante la duración de los estudios.
3. Soporte y definición de bases de datos para la selección de candidatos a ensayos clínicos.

Intereses de colaboración adicionales

1. Con todos los proyectos relacionados con las ciencias ómicas (Proteómica, Genómica, Microbioma, etc.), proporcionando infraestructuras y diseño de arquitecturas bigdata, con definición de algoritmos asociados a los objetivos de los proyectos planteados.
2. Seguir con el desarrollo, actualización y soporte de las Plataformas de apoyo a la investigación definidas hasta ahora: Genómica, Proteómica, Histomorfogía, terapia celular, etc. (ApInvest).

3. Definición y automatización de bases de datos de cohortes para los distintos proyectos de investigación.
4. Desarrollo de una nueva Plataforma de Bioinformática para apoyo a todos los grupos del INIBIC, con dotación de infraestructura e investigadores.
5. Potenciar la colaboración del área en el desarrollo de proyectos con todo tipo de imagen médica y bioseñales.

Objetivos de desarrollo cooperativos

Generales

1. Potenciar la interrelación entre los diversos grupos del Área y de esta con otras Áreas de Investigación del Instituto.
2. Potenciar la relación de los grupos del Área con grupos clínicos del Instituto de investigación.
3. Buscar y potenciar líneas comunes de interés para todos los grupos del Área.
4. Potenciar y consolidar la investigación de los grupos de investigación del Área con mayor capacidad de crecimiento.
5. Potenciar e incrementar las reuniones intergrupos y las generales del Área.

Específicos

- Proyectos de financiación competitiva solicitados por 2 o más grupos del Área: >1 por año.
- Artículos firmados por 2 o más grupos del Área: > 2 por año.
- Artículos en categoría Q1-Q2 firmados por 2 o más grupos del Área: >1 por año.
- Tesis doctorales codirigidas por miembros de diferentes grupos del Área: >1 por año.

4.1. RNASA - IMEDIR

Presentación/descripción del grupo

El grupo de investigación RNASA-IMEDIR nace en el año 1989 con el objetivo de llevar a cabo trabajos y proyectos de investigación relacionados con la Inteligencia Artificial, haciendo especial énfasis en la aplicación de Sistemas Inteligentes Adaptativos a la resolución de problemas complejos del mundo real, enfocándose sobre todo en el ámbito de la Informática Biomédica y la Biomedicina. También dedica sus esfuerzos a otros ámbitos relacionados con la creatividad computacional, la seguridad en sistemas de información complejos, etc. Además, lleva a cabo investigación básica relacionada con la modelización en neurociencia, la propuesta y desarrollo de nuevos modelos de elementos formales de redes de neuronas artificiales donde

se indica la participación de las células gliales en el procesamiento de la información, lo que se está demostrando muy eficiente en la aproximación de "Deep Learning".

El centro IMEDIR fue creado en 1998 por el catedrático Alejandro Pazos Sierra, siendo en la actualidad su codirector, junto con el Catedrático del Área de Radiología y Medicina Física, el Doctor Jorge Teijeiro Vidal. La formación de Alejandro Pazos como Licenciado en Medicina y Cirugía General por la Universidad de Santiago de Compostela, Máster en Ingeniería del Conocimiento por la Universidad Politécnica de Madrid, Doctor en Informática por la Universidad Politécnica de Madrid y Doctor en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid, le aporta un perfil adecuado para la tarea de dirección de grupos interdisciplinares, sobre todo en el ámbito biomédico. Durante la trayectoria del grupo, el director y varios de sus miembros han colaborado con distintos Laboratorios e Institutos de reconocido prestigio como el "GVU Lab" del "Georgia Institute of Technology" en Atlanta (USA), el "Decision System Group (DSG)" de "Harvard Medical School" en Boston (USA), el Laboratorio de Neuroglia y Laboratorio de Electrofisiología Celular del Instituto de Neurobiología Ramón y Cajal de Madrid, el Departamento de Inteligencia Artificial de la UPM en Madrid, el Área de Bioinformática y Salud Pública del Instituto de Salud Carlos III, el Grupo de Epidemiología de la "USC/Norris" de la "University of South California" en Los Ángeles (USA), el "Instituto de Engenharia de Sistemas e Computadores (INESC)" de Aveiro, Portugal, o el "Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione" de la "Università degli Studi di Parma", el "Department of Computer Science" de la "University of Hull" (Inglaterra), "Hochschule Pforzhei" de la "University of Applied Sciences" (Alemania), el grupo de Cristina Curtis y el grupo de Mark Musen de la Universidad de Stanford, entre otros.

Gracias a la obtención de fondos de las distintas administraciones públicas y empresas para el desarrollo de diversos proyectos, el grupo ha experimentado un constante crecimiento tanto en recursos humanos como materiales. Así, en 1998, gracias a la obtención de fondos de la Unión Europea (FEDER), el grupo se une al grupo de investigación del Área de Radiología y Medicina Física de la UDC, dirigido por el catedrático del Área de Radiología y Medicina Física Jorge Teijeiro Vidal, creando el Laboratorio y Centro de Informática Médica y Diagnóstico Radiológico (IMEDIR), lo cual permite al grupo especializarse en el desarrollo de aplicaciones informáticas en nuevos aspectos relacionados con la Medicina como la imagen médica en el diagnóstico, en la planificación terapéutica y en el control y seguimiento del proceso asistencial. En el año 2000 y debido a los logros obtenidos por el grupo y al constante crecimiento del mismo, este es catalogado por la Xunta de Galicia, según los Criterios del Plan Gallego de IDT, como Grupo de Investigación de Excelencia, siendo uno de los siete grupos gallegos que han obtenido el máximo de financiación en el cómputo de las convocatorias de excelencia realizadas hasta la fecha por la Xunta de Galicia.

En la clasificación anual que hace el Vicerrectorado de Investigación de la producción científica de los grupos de la Universidad de A Coruña, desde la elaboración de esta clasificación, el grupo ha estado los grupos más productivos de la Universidad de A Coruña.

Líneas de trabajo – objetivos científicos

Los objetivos generales del grupo de investigación son mejorar la actividad científica y la transferencia de resultados de investigación e innovación al sector productivo, en este caso el Sector Salud, conseguir la estabilidad del personal adscrito al grupo y aumentar la visibilidad y las relaciones nacionales e internacionales con grupos de reconocido prestigio en I+D+i.

Para mejorar el impacto de la producción científica, se tratará de incrementar el número de publicaciones en revistas con mayor índice de impacto, intentando centrarse en revistas situadas en el primer o segundo cuartil del Journal Citation Index, en las categorías relacionadas con la actividad del grupo.

Para seguir integrando nuevos miembros en el grupo, se destinará parte del esfuerzo a la elaboración de tesis doctorales y a la participación en programas autonómicos y nacionales destinados a la incorporación de investigadores o técnicas o equivalentes.

Para incrementar el grado de aplicabilidad de los resultados de investigación se seguirá trabajando directamente en colaboración con hospitales públicos y privados, con empresas, asociaciones y fundaciones, tal y como ya se ha estado haciendo en estos últimos años con considerable éxito.

También se seguirá participando en programas de estructuración comercial de los grupos de investigación de la Universidad de A Coruña, programa desarrollado desde la OTRI con el apoyo de la Xunta de Galicia, patentando y registrando productos derivados de la actividad de I+D+i del grupo. En el año 2014, el grupo consiguió financiación de la Consellería de Sanidade para llevar al mercado la herramienta 'Hemotool', que se trata de un cuantificador de tejido cardíaco afectado en procesos de enfermedad coronaria. En estos momentos el grupo se encuentra disfrutando de un proyecto denominado INDEST, del programa IGNICIA, financiado por la Agencia Gallega de Innovación (GAIN) con 246.000€, que tiene como objetivo establecer una "spin-off" en el año 2020, para explotar resultados de I+D+i del grupo.

Para aumentar la visibilidad y relaciones nacionales e internacionales del grupo se ha estado participando en redes de investigación autonómicas, estatales e internacionales y participó como IP en varias solicitudes de ambiciosos proyectos (destacando el proyecto microMET en el que se solicitaron 15M€ y se ha pasado el corte de calidad en todos los apartados y en la

evaluación final) sometidos a evaluación en el Programa H2020 de la Unión Europea.

Además, el grupo hace una importante labor para participar en nuevas convocatorias nacionales e internacionales, adecuadas para la obtención de financiación, tanto nuevas convocatorias de organismos públicos como fundaciones o empresas que disponen de planes de financiación de I+D.

Así, el grupo abrió nuevas vías de financiación en los últimos años incrementando significativamente los contratos Art. 86 entre Universidad-Empresa. Se obtuvo financiación, de la misma manera se incrementó la participación en consorcios Universidad-Empresa para optar a fondos de la Consellería de Industria y Secretaría Xeral de Modernización da Xunta de Galicia destinados a potenciar la capacidad de I+D+i en Galicia y fondos de la UE en sus convocatorias INTERCONECTA y CONECTA-PEME, en colaboración con Geriatros, Domus Vi y Clínica Cobián.

Estas actuaciones se definen en el Plan Director Científico del Grupo, donde se planifica un horizonte temporal de cinco años que se revisa anualmente en función de las necesidades y posibilidades del grupo. En este ámbito cobra una elevada importancia la realización de las Jornadas Internacionales Anuales de Divulgación de la Actividad Investigadora del grupo, pues permiten la actualización del conocimiento de las diferentes líneas de investigación que se están llevando a cabo por el grupo y las previsiones de la investigación en marcha, facilitando un análisis de la situación y toma de decisiones en cuanto a la reasignación de recursos y la planificación de aquello que se considera oportuno según las circunstancias del momento. Por lo tanto, se aprovechan estos encuentros anuales para las tareas de ajuste del Programa Científico General del grupo.

Asociado a este Plan Científico General del grupo se cuenta con financiación que se obtuvo en el período 2007-2012 de las distintas convocatorias autonómicas, estatales o internacionales en las que concurrimos con una razonable tasa de éxito y los convenios y contratos llevados a cabo en el sector productivo. Además, el grupo aspira a tener una infraestructura estable de personal técnico y administrativo de apoyo al grupo que pueda ser facilitado por el INIBIC. En cuanto a la infraestructura de computación, el grupo consiguió financiación pública competitiva (250.000€) para montar una infraestructura específica de computación de altas prestaciones en biomedicina, denominada HPC-PLUS.

Los objetivos específicos que persigue el grupo de investigación se especifican en cada una de las líneas de investigación que pretende abordar el grupo en el ámbito del INIBIC conjuntamente con los puntos relacionados de la estructura de contenidos propuesta.

Objetivos específicos globales del grupo:

- Fomentar la transferencia de productos y procesos derivados de la actividad de I+D+i del grupo cara al sector productivo. En este caso hospitales, farmaindustria…
- Incrementar la publicación de artículos en revistas de alto impacto, recogidos en el JCR en sus primeros cuartiles.
- Participación en los nuevos Másteres oficiales para incrementar la actividad formativa del personal del grupo.
- Fomentar las estancias en el extranjero del personal investigador del grupo y la recepción de investigadores invitados.
- Incrementar el número de tesis doctorales presentadas o dirigidas por miembros del grupo.
- Potenciar las sinergias con otros grupos asistenciales y multidisciplinares para abordar proyectos de I+D+i más ambiciosos.

Metodología de trabajo – técnicas y herramientas específicas diferenciales

La metodología base elegida para desarrollar los sistemas de información es Métrica v3, debido a que es la metodología de gestión de proyectos que debe seguirse de forma obligatoria en la administración pública española.

Sin embargo, debido a que el diseño e implementación de los sistemas de información en los que se realiza la investigación asociada a esta línea tiene características particulares, se utilizan además otras metodologías de forma combinada, sobre todo en lo que se refiere al desarrollo de software, como a continuación se describe:

- Proceso Unificado para el Desarrollo de software: para desarrollar Sistemas de Información se utilizará la metodología del Proceso Unificado de Desarrollo (PUD). PUD es una metodología adecuada a proyectos complejos que propone un desarrollo por subsistemas, dentro de un esquema iterativo e incremental. Cada incremento puede ser el refinamiento de un incremento anterior, o bien el desarrollo de una nueva funcionalidad. Como resultado de cada incremento se construye un producto operativo.
- Metodología de desarrollo en V: se utiliza para el desarrollo de sistemas de información que incorporan herramientas de procesado de imágenes y explotación de datos, como pueden ser las herramientas de modelado arterial, de reconstrucción tridimensional o de explotación estadística, utilizadas en la línea de investigación en Informática Biomédica aplicada al ámbito de la hemodinámica.

- Metodología de desarrollo orientado a prototipos: el ciclo de desarrollo prototipado ofrece un modelo de sistema que se construye para evaluar los requisitos y probar distintas opciones de diseño.
- Metodología CommonKads: se utiliza para el desarrollo de aplicaciones de asistencia a la toma de decisiones basadas en el conocimiento, como son los sistemas expertos de asistencia al pronóstico.
- Metodología RNASA: se utiliza esta metodología para el desarrollo de redes de neuronas artificiales, siendo esta una metodología establecida por el propio grupo de investigación, debido a la no existencia de ninguna otra ampliamente aceptada por la comunidad científica y al haber sido esta avalada por diferentes publicaciones científicas.
- Metodología empleada en el trabajo con Técnicas de Computación Evolutiva: la técnica de computación evolutiva empleada ha sido el Optimizador de Partículas SWARM (Particle Swarm Optimization, PSO). Se trata de algoritmos de optimización basados en poblaciones modelados a partir de la simulación del comportamiento social de las bandadas de pájaros y bancos de peces.

Metodología de Gestión de Proyectos Métrica 3

Métrica 3 cubre distintos tipos de desarrollo utilizando una sola estructura, como son el estructurado y el orientado a objetos, facilitando interfaces para la realización de los procesos de apoyo u organizativos como son la gestión de proyectos, la gestión de la configuración, el aseguramiento de la calidad y la seguridad.

Métrica 3 presenta un enfoque orientado al proceso, ya que la tendencia general de los estándares se orienta en este sentido y por eso se enmarca dentro de la norma ISO 12.207, que se centra en la clasificación y definición de los procesos del ciclo de vida del software. Como punto de partida y atendiendo a dicha norma, METRICA 3 cubre el Proceso de Desarrollo y el Proceso de Mantenimiento de Sistemas de Información.

El proceso de desarrollo del sistema de información es, sin duda, el más importante de los identificados en el ciclo de vida de un sistema y se relaciona con todos los demás. Por lo tanto, es en el que más se incide en esta metodología.

A continuación, se describe brevemente el Proceso Unificado para el desarrollo de Software seguido para la construcción de los productos de software.

Proceso Unificado para el Desarrollo de software

Para la aplicación práctica de este proceso, cada una de las diferentes iteraciones a través de las que va pasando el producto, siguen los pasos definidos bien por la "Metodología de desarrollo en V", bien por la "Metodología de desarrollo orientado a prototipos".

Metodología CommonKads

Para el desarrollo de sistemas expertos se utiliza la metodología "CommonKads", que permite realizar la formalización del conocimiento de los expertos. En este caso, el conocimiento es adquirido de los clínicos y transferido a un sistema basado en conocimiento. Esta metodología permite llevar a cabo, de una forma comprensible, sencilla y sistemática, la construcción de un sistema basado en el conocimiento adquirido en tiempo real.

CommonKads asume el cambio en el paradigma de desarrollo del sistema basado en el conocimiento desde el proceso tradicional de ingeniería del conocimiento (de transferencia directa del conocimiento extraído del experto, a una forma computacional adecuada) hacia la ingeniería del conocimiento como una actividad de modelado.

El desarrollo experimental de software de sistemas basados en conocimiento se adecúa a una estructura en espiral que permite un aprendizaje estructurado, mediante el cual los resultados intermedios obtenidos para los modelos de la metodología actúan dirigiendo las siguientes etapas de desarrollo, mediante las nociones de objetivos y riesgos.

La aplicación de esta metodología proporciona un conjunto de modelos que pueden considerarse como una agrupación estructurada de conocimiento, que refleja todos aquellos aspectos importantes para que el sistema basado en el conocimiento tenga éxito.

Metodología RNASA

En el ámbito de desarrollo de las redes de neuronas artificiales no existe ninguna metodología bien definida y ampliamente aceptada por la comunidad científica. Debido a esta situación investigadores de este grupo ha trabajado en el desarrollo de una nueva metodología, teniendo en cuenta para establecerla dos criterios básicos: efectividad y fiabilidad.

El desarrollo de la metodología está basado en la experiencia propia, tanto de la disciplina de la ingeniería del conocimiento como en otras desarrolladas en áreas afines.

Metodología empleada en el trabajo con Técnicas de Computación Evolutiva

La técnica de computación evolutiva empleada ha sido el Optimizador de Partículas SWARM (Particle Swarm Optimization, PSO). Se trata de algoritmos de optimización basados en poblaciones modelados a partir de la simulación del comportamiento social de las bandadas de pájaros y bancos de peces. Los PSO son generalmente considerados como un paradigma de

Computación Evolutiva (CE), en concreto, y dentro de este campo, se trata de la incorporación más reciente al conjunto de técnicas de computación que engloba. Otros paradigmas de la CE son los Algoritmos Genéticos (AG), la Programación Genética (PG), las Estrategias Evolutivas (EV) y la Programación Evolutiva (PE). Estas aproximaciones simulan la evolución biológica y están basados en poblaciones, por lo cual están englobados dentro del conjunto de los llamados "Algoritmos Sociales".

Al no existir ninguna metodología bien definida y ampliamente aceptada por la comunidad científica, a lo largo del desarrollo del proyecto se ha seguido una metodología basada en la experiencia propia, tanto de la disciplina de la ingeniería del conocimiento como en otras desarrolladas en áreas afines. Esta metodología, inspirada en la metodología RNASA para la aplicación de Redes de Neuronas Artificiales, consta de los siguientes pasos:

- Identificación del problema.
- Estudio bibliográfico.
- Desarrollo – Diseño e implementación de la Técnica de Computación Evolutiva.
- Estudio, aplicación y justificación de la técnica desarrollada al problema en cuestión.
- Ajuste experimental de parámetros.
- Validación del sistema.
- Transferencia tecnológica.

Actividades actuales y futuras del grupo

- Colaboración con el sector productivo, en este caso al sector salud: se han conseguido nueve contratos/convenios con empresas.
- Formación: se están dirigiendo más de 50 de trabajos fin de grado y fin de máster en el ámbito de la ingeniería informática.
- Patentes y modelos de utilidad: se han registrado 5 patentes/registros de software, destacando 'Hemotool', desarrollada en colaboración con los clínicos del Servicio de Cardiología de CHUAC, por la mejora que ofrece de la calidad asistencial sanitaria en patologías coronarias. Y la patente e-back desarrolla en colaboración con el Dr. Antonio Rodríguez Sotillo, jefe de la Unidad de lesiones medulares del CHUAC.
- Proyectos europeos, estatales y autonómicos: se ha obtenido financiación para siete proyectos en convocatorias públicas competitivas. Son de destacar el proyecto europeo

del programa H2020 denominado RODBreack, el proyecto internacional IBEROBDIA, el proyecto de la GAIN, INDEST cuyo objetivo es crear una "spin-off" en el año 2020, así como las redes INNOPHARMA, REGICC y REGID y el proyecto colaborativo CICLOGEN financiado por el Ministerio de Economía, Industria y Competitividad.

Además, actualmente se han realizado varias solicitudes de financiación, entre las que cabe destacar la del proyecto CREXPO, presentado a la convocatoria SC1-BHC-28-2019 dentro del programa H2020. Esta solicitud pretende ser parte del Human Exposome Project.

Índices de calidad científica

- Tesis doctorales: este año se ha leído una tesis doctoral, obteniendo la máxima calificación y con reconocimiento de mención internacional. En este momento, se están dirigiendo por parte de miembros del grupo 14 tesis doctorales, siendo previsible que alguna de ellas se defienda a lo largo del presente año.
- Publicaciones: este año los miembros del grupo han realizado 15 publicaciones, casi todas en revistas JCR encuadradas en los cuartiles Q1 y Q2, hay muchos trabajos en curso y el número aumentará considerablemente a final de año.

Principales colaboraciones con otros grupos

El grupo RNASA-IMEDIR ha colaborado con el grupo de Cardiología del CHUAC, dirigido por el Dr. José Manuel Vázquez Rodríguez, en el desarrollo del proyecto Hemotool: "Convenio de colaboración de actuación conxunta entre a Consellería de Sanidade, O Servizo Galego de Saúde e a Fundación Profesor Novoa Santos, para o desenvolvemento do subprograma IS-13, transferencia e difusión de resultados, incluido no proxecto Innovasaúde, cofinanciado nun 80% con fondos FEDER, fondo Tecnolóxico 2007-2013, Eixo 1, tema prioritario 013".

A través de proyectos financiados por la REGICC, se han realizado colaboraciones de investigación con otros grupos del Instituto, como el grupo de Epidemiología Clínica y Bioestadística dirigido por Sonia Pértega, el Biobanco del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, dirigido por el Dr. Ángel Concha, el grupo de Proteómica dirigido por el Dr. Francisco Blanco y recientemente con el grupo de Cirugía del Dr. José Nogera del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. Se ha presentado un proyecto europeo, que en estos momentos se encuentra en fase de evaluación, en el programa H2020, para el que se ha solicitado un total de 10M€ y en el que participan diversos grupos del INIBIC.

Contribución al desarrollo del SNS a través de mejoras en la práctica clínica

Divulgación científica: el grupo participa en múltiples actividades de divulgación científica, siendo las más relevantes la organización anual del congreso de Investigación Biomédica del Cáncer y el Workshop Internacional en Imagen Médica, Captura e Integración de Datos Clínicos, los cuales han obtenido un gran éxito de asistentes y repercusión mediática en todas sus ediciones.

Está prevista, y se han mantenido varias reuniones, para colaborar con diferentes grupos que desarrollan actividades en la unidad de cirugía experimental para la mejora de la asistencia clínica a través de la utilización de técnicas y procedimientos de inteligencia artificial y computación avanzada en ámbitos como la cirugía robótica y el análisis de imagen médica.

Uno de los objetivos principales del grupo es que los productos desarrollados en las actividades de I+D+i del mismo se trasfieran al sector productivo, en este caso al proceso asistencial en salud para mejorar la calidad asistencial y colaborar en el mantenimiento de la sostenibilidad del sistema.

4.2. Telemedicina e Informática Sanitaria

Presentación/descripción del grupo

El grupo de investigación ATIS (Avances en Telemedicina e Informática Sanitaria) surge con la motivación de ayudar a tomar decisiones sobre los cuidados sanitarios. En concreto, su objetivo es mejorar la práctica clínica, el funcionamiento del sistema sanitario (permitir un mejor acceso y proporcionar unos cuidados sanitarios de alta calidad aumentando la seguridad del paciente en todo el proceso) y proporcionar a las personas implicadas en la toma de decisiones organizativas y de gestión los medios para valorar el impacto que los cambios en el sistema sanitario producen en los resultados, calidad, acceso, coste y uso de los servicios.

En sus inicios, apostó por el desarrollo de soluciones para la telemedicina o, más globalmente "e-health", las cuales se han ido integrando en los sistemas centrales de la Xerencia de Xestión Integrada de A Coruña a lo largo del tiempo. Algunos ejemplos de aplicaciones en funcionamiento son la cita web, la telerradiología o los proyectos para llevar la "historia de enfermería" hasta la cama (hasta la casa en caso de hospitalización a domicilio).

Durante los últimos años, se ha convertido en grupo suficientemente transversal para poder colaborar en prácticamente cualquier ámbito relacionado con la aplicación de las tecnologías de la información en la Sanidad.

Líneas de trabajo – objetivos científicos

Se han identificado cuatro líneas de trabajo, en las cuales se engloban tanto los trabajos realizados con anterioridad como los futuros. Estas son:

Apoyo a la investigación clínica

ATIS cuenta con una evolución de un software libre que implementa las funciones de una herramienta de Captura Electrónica de Datos (CED) y una herramienta de Gestión de Datos Clínicos (GDC). Las CED suponen un nivel intermedio entre los datos en papel y la explotación estadística, permitiendo aplicar mecanismos de validación a la información recogida en papel. Las GDC permiten un manejo de los datos del estudio desde la perspectiva del personal encargado de la monitorización. Suponen una forma de control de aquellas desviaciones que se darán durante el transcurso del mismo.

Informática médica y bioinformática

El desarrollo de aplicaciones informáticas ha beneficiado el ámbito sanitario en diferentes campos, como la mejora de la práctica clínica, el funcionamiento del sistema sanitario (permitir un mejor acceso y proporcionar unos cuidados sanitarios de alta calidad) o proporcionar a las personas implicadas en la toma de decisiones organizativas y de gestión los medios para valorar el impacto que los cambios en el sistema sanitario producen en los resultados, calidad, acceso, coste y uso de los servicios.

Aprovechando su posición intermedia entre los clínicos y el paciente, se puede proporcionar soluciones a los problemas identificados por los diferentes actores, aplicables en una gran diversidad de áreas clínicas.

Diseño e impresión 3D

Las posibilidades de empleo de la tecnología de impresión en tres dimensiones en el campo biomédico son muchas y muy atractivas. Entre ellas podemos enumerar:

- Impresión de modelos anatómicos: disponer de una “maqueta” o modelo tridimensional antes de realizar un procedimiento quirúrgico o una técnica determinada es de gran utilidad para hacerse lo que vulgarmente llamaríamos la “composición de lugar”. La práctica de la cirugía requiere de unas habilidades estereotáxicas bien desarrolladas, que pueden entrenarse y ayudarse mediante el empleo de modelos anatómicos.
- Impresión de prótesis: son muchos los campos en los que, por pérdida de algún órgano o estructura o por enfermedad del mismo, este debe ser sustituido por un material

protésico. Tradicionalmente, estas prótesis se mecanizaban individualmente y se ajustaban paciente a paciente, o bien el fabricante proporcionaba un set de prótesis de distintas dimensiones que pudieran ser adaptadas o empleadas en diferentes situaciones. La impresión tridimensional permite fabricar componentes y prótesis individualizados para cada enfermo.

- Impresión de órganos y tejidos: el futuro apunta sin duda a que se podrán utilizar como material de impresión 3D tanto células cultivadas como material de sostén, en un proceso que tuvo su primer hito y patente en 2003 por parte de la Clemson University. Esto añade elementos adicionales de complejidad, tanto biológicos (características de los materiales, líneas celulares empleadas y su diferenciación) como mecánicos (supervivencia de las células al proceso), pero constituye sin duda un camino a desarrollar, en el que ya existen importantes ejemplos como la impresión en cartílago para sustituir orejas humanas.

Big data

El abaratamiento del coste de almacenamiento en los últimos años ha permitido la aparición de conjuntos de datos de grandes dimensiones, más grandes que la capacidad de procesamiento de las aplicaciones tradicionales.

Una de las principales ventajas que puede aportar un sistema Big Data es la falta de obligatoriedad de una definición pormenorizada de las variables a incluir, ya que la potencialidad que otorga este tipo de sistemas se basa en su rapidez de respuesta ante grandes volúmenes de datos sin importar su relevancia a priori. Además, este tipo de sistemas permite la adición continuada de nuevas variables y fuentes de datos sobre los datos ya existentes. Esto permite obtener un repositorio único con todos los datos existentes sobre los pacientes, sean considerados o no relevantes en la actualidad, ya que se buscan posibles factores pronósticos no identificados por la comunidad científica hasta ahora.

Objetivos generales

- Potenciar la autogestión de la enfermedad por parte del paciente como modelo sostenible de asistencia.
- Buscar oportunidades de mejora de la calidad asistencial en el tratamiento y/o prevención de las diferentes patologías a través de las tecnologías de la información y de las comunicaciones.
- Obtener ahorros en costes, tanto materiales como humanos, mediante la prevención de las enfermedades y la predicción de episodios agudos.

Objetivos específicos

- Generar soluciones de telemedicina para aumentar el acceso de la población al sistema sanitario y disminuir costes, tanto al sistema como al usuario.
- Aumentar la seguridad del paciente mediante la optimización de los procesos sanitarios y la prevención de errores.
- Proporcionar herramientas a los servicios centrales para la agilización de la comunicación de eventos graves detectados.
- Desarrollo de soluciones sanitarias más personalizadas.
- Desarrollo de sistemas de ayuda a la decisión.
- Desarrollo de soluciones informáticas para la mejora de los procesos de gestión y del análisis de la información generada durante el proceso asistencial.
- Evaluación de cambios en procesos sanitarios a través de técnicas estadísticas.
- Evaluación de la implantación de sistemas informáticos con herramientas específicas.
- Estudios comparativos de coste y coste-efectividad.
- Desarrollo de sistemas informáticos basados en tecnologías de Business Intelligence que permitan realizar minería de datos clínicos y de gestión.

Metodología de trabajo – técnicas y herramientas específicas diferenciales

La metodología a emplear varía en función del tipo de proyecto: informático-asistencial o evaluativo. En ambos casos, y en caso de considerarse oportuno, puede existir una fase previa de modelado del proceso asistencial de interés para el proyecto.

Metodología para proyectos informático-asistenciales

El desarrollo del sistema se llevará a cabo siguiendo los estándares de Desarrollo de Aplicaciones definidos por la Comisión de Arquitecturas Tecnológicas de la Consellería de Sanidade. Esta metodología establece un proceso iterativo de desarrollo en el que las etapas más significativas son las que se muestran a continuación:

1. Análisis Funcional.
2. Definición de la Arquitectura Técnica del Sistema.
3. Diseño técnico.

4. Construcción del Sistema.
5. Implantación y Aceptación del Sistema.
6. Desarrollo de los subsistemas.
7. Evaluación.

La evaluación del sistema no será de tipo estadística en algunos casos, ya que existen aplicaciones informáticas en que este tipo de evaluación no es aplicable o no proporciona resultados que permitan comprobar la adecuación y utilidad del sistema.

Metodología para proyectos evaluativos

Se utilizará una metodología de evaluación estándar, especificada a través de los siguientes apartados:

- Ámbito y período de estudio.
- Tipo de estudio.
- Criterios de inclusión/exclusión.
- Justificación del tamaño muestral.
- Mediciones/Intervenciones.
- Recogida de datos.
- Análisis de datos.
- Aspectos ético-legales.
- Limitaciones del estudio:
    - Sesgos de selección.
    - Sesgos de información.
    - Sesgos de confusión.

Técnicas y herramientas específicas diferenciales

Al tratarse de un grupo de investigación en informática, no existen técnicas específicas diferenciales. Sin embargo, sí se puede considerar la utilización del software y hardware necesario para la creación de arquitecturas Big Data una herramienta diferencial, debido al alto grado de conocimiento necesario para su uso.

Actividades actuales y futuras del grupo

Actuales

- AVECEN: Asistente Virtual para el envejecimiento activo de personas con enfermedades mentales neurodegenerativas (IN852A 2018/80). CONECTA-PEME, Axencia Galega de Innovación. Octubre 2018 – septiembre 2020.
- DIABTS: Herramienta para el descubrimiento de nuevas variables implicadas en la evolución de la diabetes (RTC-2017- 6038-1). Retos-Colaboración 2018, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades. Enero 2018 – diciembre 2019.
- Identification of clinical phenotypes on Osteoarthritis (OA) disease through Big Data approach (PIE16/00054) Fondo de Investigación Sanitaria (ISCIII).
- PITES-TliSS: Impacto de un programa educativo para pacientes reumatológicos en terapia biológica (PI15/00776). Fondo de Investigación Sanitaria (ISCIII). Enero 2016 – diciembre 2018.

Futuras

- CREXPO: Identification of new exposome risk factors and metabolic biomarkers in Colorectal Cancer (Proyecto liderado por RNASA-IMEDIR).
- Sistema de almacenamiento y consulta de información clínica interoperable usando UNE-EN ISO 13606 y blockchain privada para el control de accesos.
- AlTanto: App que permite a los familiares/tutores/acompañantes de un paciente (ingresado en urgencias, en el quirófano, etc.) recibir información sobre lo que está ocurriendo, a través de sus dispositivos móviles.

Principales colaboraciones con otros grupos

- Reumatología: existe una colaboración estable con la participación conjunta en proyectos coordinados.
- RNASA-IMEDIR: existe una colaboración estable con la participación conjunta en proyectos coordinados, así como un intercambio de conocimientos a través de seminarios.
- SmartPITES: ATIS participa en este proyecto coordinado como colaborador externo, donde se encuentran algunos de los grupos de investigación tecnológica más importantes (UITES-ISCIII, GIT-Sevilla, Hospital de Barbastro, IDIBAPS, Hospital

Universitario 12 de Octubre).

Contribución al desarrollo del SNS a través de mejoras en la práctica clínica

Los productos desarrollados en este ámbito de aplicación pueden ser origen de registros de software.

Todos los desarrollados completados con éxito en el marco del proyecto son evaluados para su incorporación en la práctica clínica en el ámbito sanitario.

4.3. Visión Artificial y Reconocimiento de Patrones

Presentación/descripción del grupo

El Grupo de Investigación VARPA (Visión Artificial y Reconocimiento de Patrones) nace en el seno de la Facultad de Informática de la Universidad de A Coruña en el año 1997, estableciendo como líneas de investigación generales el "Tratamiento Automático de Imágenes" y el "reconocimiento de patrones". Es a partir del año 2001 cuando se establece como una de sus líneas de investigación principal el análisis de imagen médica, y más concretamente el tratamiento de imágenes en el campo oftalmológico y de la telemedicina.

En este comienzo, se establecen colaboraciones con especialistas clínicos en el campo de la oftalmología, D. Francisco González, D. Francisco Gómez-Ulla y se aborda el análisis de secuencias en SLO. Fruto de dicho trabajo se realiza la defensa de la tesis "Cálculo de variables hemodinámicas a partir del alineamiento de secuencias de imágenes de SLO".

A partir de este momento, el grupo fue centrando su línea de investigación en tratamiento automático de información e imágenes médicas para el apoyo al diagnóstico clínico, con gran especialización en el ámbito del fondo de ojo. Se establecen colaboraciones con diferentes instituciones, tanto públicas como privadas, que permiten mantener operativa dicha línea de trabajo y, por otra parte, disponer de la capacidad para una evaluación clínica sobre las metodologías desarrolladas. Así, se crean lazos colaborativos con el Instituto Tecnológico Oftalmológico (ITO) y con profesionales clínicos asociados a la UDC y al CHUS o al CHUF, entre otros centros de salud. Estas colaboraciones han permitido que el grupo se centrase en el diseño de metodologías, herramientas computacionales y sistemas orientados hacia la telemedicina en el campo del tratamiento de imágenes digitales de fondo de ojo, empezando con modalidades más extendidas como angiografías y retinografías pero también en modalidades de imagen novedosa y con un reciente y creciente potencial como las imágenes oftalmológicas OCT y OCTA.

Los trabajos realizados se plasman y contrastan en muy diversos ámbitos. Por un lado, se plasman en proyectos competitivos. También destaca la participación en proyectos orientados hacia la transferencia tecnológica. Como resultado de esta actividad, nuevas tesis doctorales fueron progresivamente siendo defendidas entre las que podemos citar, por referencia, "Desarrollo de un método automático de medida del calibre vascular retiniano. Evolución desde un sistema manual a la automatización" y "Automatic computation of the arteriovenous ratio and assessment of its effectiveness as a prognostic indicator in hypertension".

Fruto de la satisfactoria trayectoria que esta línea fue derivando, el grupo VARPA fue abordando diferentes casuísticas del fondo de ojo, así como estrechando las colaboraciones con los especialistas clínicos. Así, podemos encontrar recientes proyectos como “Medicina Personalizada en la degeneración macular asociada a la edad en base a técnicas de Imagen, Farmacociencia y Farmacogenética”, concedido por el Instituto de Salud Carlos III, y otros como “Desarrollo de tecnologías inteligentes para diagnóstico de la DMAE basadas en el análisis automático de nuevas modalidades heterogéneas de adquisición de imagen oftalmológica”, concedido por el MICINN, o “Laboratorio de Imagen Médica”, concedido por el MEC, o la participación de miembros en otros como “Determinación de la zona avascular foveal y densidad vascular central mediante angio-OCT (angioplex) en una población de voluntarios sanos y en pacientes diabéticos sin retinopatía diabética y con retinop. diabética leve-moderada sin EM. Comparación entre un método manual y uno automático” concedido por la Fundación Mutua Madrileña. De la misma manera podemos destacar convenios de transferencia tecnológica entroncados en ese ámbito.

En los últimos años, el grupo ha trabajado en diversas líneas de trabajo en el campo de análisis de imagen médica. Entre ellas podemos destacar dos entroncadas en el análisis de imágenes de ojo: una en el análisis superficial ambientada en el campo óptico y otra como continuación en el análisis de imágenes de fondo de ojo, ahora usando por una parte las metodologías desarrolladas para estudiar correlaciones con otras disciplinas clínicas y buscando sistemas para su integración en sistemas de información sanitarios, así como abordando y extendiendo el análisis a nuevas modalidades de imagen oftalmológica que ofrecen nuevas oportunidades de enorme potencial.

Por otra parte, en el propio sector oftalmológico han ido apareciendo nuevas modalidades de imagen de fondo de ojo que permiten a los clínicos abordar diversos procesos de diagnóstico con un contexto de información más amplio y completo que usar solamente modalidades anteriores como la retinografía. Así, recientemente nos encontramos con las modalidades OCT y OCTA de creciente uso e impacto en el proceso de diagnóstico. En ese sentido, el grupo ha intensificado esfuerzos para abordar estas nuevas modalidades que se están convirtiendo en

referencia en la práctica clínica. Como muestra del enorme interés de estas nuevas modalidades, podemos destacar los proyectos competitivos nacionales liderados por el grupo, centrados en patologías de enorme trascendencia que las nuevas modalidades de imagen ofrecen un enorme potencial de mejora de diagnóstico.

Líneas de trabajo – objetivos científicos

Las líneas principales de trabajo del Grupo de Investigación VARPA han estado entroncadas en el desarrollo de metodologías computacionales, así como aplicaciones informáticas que permitan el tratamiento automático de imágenes, centrándose principalmente en el campo médico, con orientaciones clínicas y pensando siempre en su integración en la práctica clínica diaria para apoyo al diagnóstico del especialista. En ese contexto, a la hora de abordar un problema se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- Debe de existir una labor de investigación de las diferentes problemáticas planteadas. Dicha investigación se debe centrar tanto en metodologías computacionales de desarrollo de procedimientos que permitan el tratamiento automático de datos (imágenes, variables, etc.) como en que dichas metodologías permitan o posibiliten investigaciones en el ámbito clínico, evidentemente dirigidas por clínicos. Por lo tanto, debe de existir una cooperación entre agentes clínicos con especialistas en el campo de la informática.
- Por otro lado, dichas metodologías desarrolladas solo tienen utilidad si se pueden integrar en herramientas que puedan ser utilizadas por los especialistas clínicos en sus diferentes ámbitos, especialmente en práctica clínica diaria. En este sentido, otra de las tareas en las que se centra el trabajo del Grupo es en el desarrollo de aplicaciones informáticas que permitan a los especialistas clínicos el uso de estas metodologías desarrolladas tanto en sus investigaciones como en su trabajo de diagnóstico diario.

Así, bajo este planteamiento, uno de los objetivos principales implica el establecimiento de sinergias entre facultativos clínicos e investigadores del Grupo VARPA, que permitan la definición de problemáticas, el planteamiento de nuevas líneas de investigación o el diseño de aplicaciones, todo ello bajo una orientación tanto de investigación como de búsqueda de mejoras en procedimientos ya establecidos en el uso del día a día.

Más concretamente, dada la trayectoria investigadora del Grupo VARPA, entre los objetivos específicos sobre los que pivota su actividad podemos encontrar:

1. Consolidación y referencia de una línea de investigación en el ámbito de la oftalmología.

2. Adecuación y disponibilidad de metodologías en los sistemas informáticos de los Servicios Sanitarios.
3. Colaboraciones con otras disciplinas y extensión del análisis de imagen biomédica a otras modalidades y especialidades clínicas.

Metodología de trabajo – técnicas y herramientas específicas diferenciales

El trabajo del grupo de investigación se basa en la extracción de conocimiento a partir del procesado de imágenes de forma automática, objetiva y repetible. Para la articulación de la investigación se seguirá una metodología de trabajo que busca la máxima sinergia entre el grupo de investigación y los expertos clínicos. Las principales fases metodológicas bajo las que se articulará el trabajo son:

1. Determinación de objetivos concretos.
2. Planificación.
3. Desarrollo: Diseño e implementación.
4. Integración, evaluación y diseminación de los resultados.
5. Evolución y mantenimiento.

<u>1) Determinación de objetivos concretos</u>

La primera fase es de gran importancia y la que requiere una mayor comunicación e interacción entre las distintas partes con el fin de que el fruto de la colaboración sea el más beneficioso para ambas partes y los objetivos queden claramente definidos. Para ello, se llevarán a cabo las siguiente sub-tareas:

1.1) Fase de diálogo-negociación. Se inicia una fase de diálogo en la que clínicos e investigadores se reúnen. En ella, los clínicos introducirán su dominio y sus problemáticas y los investigadores, por su parte, harán una exposición de sus líneas de investigación y del tipo de soluciones que pueden aportar. Tras ello, ambas partes buscarán objetivos concretos en los que las aportaciones de los investigadores puedan resultar relevantes, priorizándolos para llegar a un acuerdo en el que se contemplan los compromisos y responsabilidades asumidas por cada una de las partes.

1.2) Fase de recogida de información. Abordando ya ciertas problemáticas concretas, los investigadores se llevarán a cabo una revisión bibliográfica para analizar el estado del arte: búsqueda de estudios previos en ese ámbito, recopilación de técnicas que puedan resultar de

utilidad... Por su parte, los clínicos podrán recopilar información (pruebas, diagnósticos, evaluaciones clínicas...) que puedan servir a los investigadores como punto de partida, aportando los conjuntos de datos necesarios. Para dichos datos, se considerará el factor de género atendiendo a los posibles sesgos que condiciones la representatividad del estudio.

1.3) Propuesta de actuación. Las partes se reúnen para debatir y concretar los objetivos finales. Se consensuan las líneas de actuación, se programan las siguientes fases y se asignan los recursos necesarios.

2) Planificación

La planificación del proyecto clarifica el orden de las tareas y estima el tiempo necesario para llevarlas a cabo. Se subdivide a su vez en:

2.1) División del trabajo. En este primer paso se descompone el trabajo en sus objetivos principales, que serán descompuestos sucesivamente hasta identificar el trabajo de desarrollo que se necesita llevar a cabo.

2.2) Estimación de tiempos. Solo será posible comenzar a estimar el tiempo del proyecto una vez que se hayan descompuesto adecuadamente los objetivos en tareas más simples, cuya duración pueda ser más fácilmente estimada.

2.3) Identificación de hitos. Los hitos son objetivos intermedios en el proceso de desarrollo del proyecto y constituyen pasos previos para la consecución de la meta final. Es importante elegirlos adecuadamente para darse cuenta de los progresos realizados, así como para percibir si el desarrollo del proyecto se está adecuando a lo preestablecido en la planificación.

3) Desarrollo: Diseño e implementación

El diseño del sistema es el proceso de aplicar ciertas técnicas y principios con el propósito de definirlo con suficientes detalles como para permitir su interpretación y su realización física. Es decir, una vez que sabemos qué hacer, se debe determinar cómo hacerlo. La implementación es la realización física del proyecto, y en ella, se codificarán los algoritmos y estructuras de datos necesarias para el funcionamiento del sistema. En esta fase, se seguirá el ciclo de desarrollo software que más se adecúe al proyecto. En cualquiera de los casos, las funcionalidades se irán implementando, probando y presentando a los clínicos para que estos corroboren los resultados obtenidos en cada una de las fases y sugieran modificaciones en caso de que lo consideren oportuno.

4) Integración, evaluación y diseminación de los resultados

El sistema será entregado con la documentación necesaria para su uso sistema y se llevará a

cabo la implantación del mismo para que pueda ser utilizado y evaluado por los clínicos en la práctica real. Finalmente, se llevará a cabo la diseminación adecuada tanto de los avances tecnológicos fruto de la realización del proyecto, como de los resultados extraídos de su evaluación.

5) Evolución y mantenimiento

Tras la puesta en funcionamiento del sistema puede surgir la necesidad del agregado de nuevas funcionalidades (evolución) o de la corrección de errores que surjan (mantenimiento), posibilidades ambas que tendrían cabida dentro de esta fase.

Actividades actuales y futuras del grupo

El grupo dispone en la actualidad de tres proyectos nacionales en curso relacionados con el desarrollo de tecnología sanitaria y la investigación en métodos de diagnóstico vanguardistas basados en imagen. Estos proyectos se resumen a continuación:

- Identificación y caracterización del edema macular diabético mediante análisis automático de Tomografías de Coherencia Óptica y técnicas de aprendizaje máquina.
    - Entidad financiadora: Ministerio de Economía y Competitividad
    - Referencia: DPI2015-69948-R
    - Investigador Principal: Manuel F. González Penedo
    - Duración: 01/01/2016 - 31/12/2019
    - Partida presupuestaria: 115.676,00 €
- Plataforma online para prevención y detección precoz de enfermedad vascular mediante análisis automatizado de información e imagen clínica.
    - Entidad Financiadora: Instituto de Salud Carlos III
    - Referencia: DTS18/00136
    - Investigador Principal: Marcos Ortega Hortas
    - Duración: 01/01/2019 - 31/12/2020
    - Partida presupuestaria: 70.400,00 €
- Desarrollo de tecnologías inteligentes para diagnóstico de la DMAE basadas en el análisis automático de nuevas modalidades heterogéneas de adquisición de imagen

oftalmológica (AMADEUS).

- Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades.
- Referencia: RTI2018-095894-B-I00
- Investigador Principal: Marcos Ortega Hortas, Enrique Carmona Suarez
- Duración: 01/01/2019 - 31/12/2022
- Partida presupuestaria: 43.076,00 €

Proyectos de investigación en fase de planificación y diseño

Dentro de los objetivos para los próximos 5 años, continuando las líneas de investigación presentadas, se plantea la posibilidad de iniciar diferentes proyectos de innovación y desarrollo.

La línea de actuación más concreta, en este sentido, se enmarca dentro de la petición de un proyecto europeo con consorcio internacional titulado "BRAINDED (Boosting Retinal Analysis in Neurodegenerative Diseases Early Detection)". Este proyecto ha pasado a la segunda fase del call SC1-BHC-30-2019, orientado a estrategias de cribado basadas en riesgo para enfermedades crónicas, de la sección de medicina personalizada, dentro del H2020 WP "Better health and care, economic growth and sustainable health systems", y se encuentra en fase de planificación y diseño con los diferentes socios internacionales.

Las sociedades europeas están cada vez más envejecidas. Se estima que en Europa habrá 63,8 millones de habitantes mayores de 80 para el año 2080. Esto supone un desafío importante para los sistemas de salud, pues los costes asociados a la asistencia social y saludo ascenderán en Europa hasta el 9% del PIB en 2050. Las enfermedades neurodegenerativas suponen, en este contexto, una de las mayores cargas sociales. La enfermedad de Alzheimer es la forma más común de demencia, afectando a 29 millones de personas en el mundo. Se espera que para 2050 se cuadruplique hasta los 106 millones de personas.

Esto motiva la necesidad de un nuevo modelo de cribado no invasivo para la enfermedad de Alzheimer, como BRAINDED, enfocándose en el diagnóstico temprano. La aproximación propuesta en el proyecto BRAINDED se fundamenta en una estrategia efectiva en coste para el cribado y detección temprana de discapacidades cognitivas asociadas a enfermedades neurodegenerativas. La aproximación elegida está basada en la existencia previa de mecanismos de análisis de la microvasculatura en el fondo de ojo desarrollados por el grupo, así como plataformas preexistentes de otros proyectos europeos llevados a cabo por algunos socios, y las iniciativas de armonización del conocimiento previo existente dentro de los socios del consorcio.

La enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades degenerativas tienen cada vez mayor

prevalencia entre la población adulta europea. El diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer se basa actualmente en pruebas del estado mental del paciente que tratan de evaluar la pérdida de memoria, habilidades funcionales y cambios de conducta. Los doctores evalúan los resultados y proporcionan un diagnóstico basado en los síntomas e indicios encontrados. Las modalidades de imagen avanzadas, como la Imagen de Resonancia Magnética (MRI), la Tomografía Computerizada (CT), y la Tomografía por Emisión de Positrones (PET), permiten un análisis detallado del cerebro, pero son altamente costosas en términos de tiempo y dinero y todavía no proporcionan una exactitud del 100% en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer.

La estrategia actual para la gestión de los pacientes con alto riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer está solamente basada en riesgos derivados de estudios poblacionales y diagnósticos subjetivos basados en pruebas mentales, lo que significa que cada vez hay una mayor cantidad de población que no se diagnostica ni se trata adecuadamente. La guía de la Federación Europea de Sociedades Neurológicas (EFNS) recomienda aplicar métodos de imagen para diagnosticar enfermedades neurodegenerativas en población de riesgo. La estratificación de los grupos de riesgo podría permitir un tratamiento más adecuado a cada caso, lo que reduce sustancialmente el coste y los efectos secundarios adversos, a la vez que mejora el diagnóstico individualizado y terapia. Esta recomendación es aún más importante si se considera la falta de exactitud en el diagnóstico temprano de la enfermedad de Alzheimer. Por lo tanto, el desarrollo de la aproximación holística no invasiva propuesta en BRAINDED podría llevar a un cambio de paradigma que podría permitir, por primera vez, la evaluación individualizada del riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer.

En el campo de visión por computador, varios trabajos se han enfocado en la extracción automática de información clínica de OCT-Angio y retinografías. El primer gran desafío es poder delimitar precisamente las capas retinianas que son visibles en los cortes transversales OCT. En BRAINDED se evaluarán variables clínicas relacionadas con el grosor de la Capa Retiniana de Fibras Nerviosas (RNFL), el nervio óptico, el flujo sanguíneo en la coroides, y cambios tempranos en la vasculatura retiniana, que serán derivadas a partir de las imágenes mediante técnicas basadas en aprendizaje máquina, deep learning o modelos deformables. El objetivo es poder proporcionar un sistema completamente automático para la cuantificación precisa de las mencionadas variables.

Las imágenes OCT permiten obtener vistas transversales de la retina y el disco óptico basándose en los patrones de interferencia producidos la luz de baja coherencia reflejada por los tejidos. Las mediciones del grosor de la RNFL y los parámetros derivados de MRI están sólo ligeramente correlacionados, y algunas investigaciones sugieren que la Capa Retiniana de Células Ganglionares (RGCL) es mucho más sensible para la detección de degeneración axonal derivada

de la patología neurodegenerativa. La OCT, que es una técnica de imagen rápida, objetiva y no invasiva, y la tecnología de análisis de imagen actual permite la diferenciación y cuantificación automatizada de las diferentes capas de retina, y de la angiografía.

El análisis computacional de las estructuras anatómicas en imagen médica del fondo ocular y el nervio óptico, así como los datos clínicos, los factores epigenéticos, ambientales y socioeconómicos en conjunto, hacen posible el diagnóstico en estados incipientes de enfermedades crónicas. La investigación biomédica actual se enfoca ampliamente en encontrar cómo los factores genéticos, ambientales, socio-económicos y hábitos de vida interaccionan en conjunto para determinar el destino de la salud individualizada para cada paciente, mediante lo que se conoce como exposómica. El aprendizaje máquina aplicado a biomedicina promete revolucionar los sistemas de salud mediante el agrupamiento de pacientes en grupos más homogéneos, atendiendo a mayores diferenciaciones entre grupos. Esta transformación digital de la práctica clínica promete incrementar la eficacia y eficiencia de los sistemas de salud.

Las infraestructuras big data actuales permiten manejar grandes volúmenes de datos médicos y ejecutar algoritmos complejos de inteligencia artificial. Igualmente, las aplicaciones de salud móvil también han mostrado sus ventajas en la monitorización de los pacientes y el empoderamiento de los pacientes en su salud, aunque el potencial de estas tecnologías no ha sido completamente explotado aún. Por otro lado, el modelo de datos de BRAINDED utilizará registros electrónicos armonizados para integrar el análisis de la información clínica relevante para la estratificación del riesgo de sufrir la enfermedad de Alzheimer en diferentes poblaciones, permitiendo el uso de aplicaciones de salud móvil para adquirir datos clínicos y retinográficos que faciliten el cribado, diagnóstico temprano y el cuidado de la salud para la población general y, en especial, en regiones menos desarrolladas.

Otra línea en la que el grupo está diseñando un nuevo proyecto se enfoca en el desarrollo de tecnologías Deep Learning aplicadas a entornos de análisis de imagen biomédica. En este sentido, se plantea un nuevo paradigma de aprendizaje automático de características en el ambiente clínico, que permita reducir la carga de trabajo necesaria para el etiquetado manual de conjuntos de datos de aprendizaje.

Los paradigmas modernos de aprendizaje máquina que, como el deep learning, permiten el descubrimiento automático de las características relevantes en la imagen, se caracterizan por la necesidad de grandes conjuntos de datos etiquetados, lo que suele limitar su aplicación a nuevos ámbitos. Los datos etiquetados en el ámbito clínico son recursos limitados, de alto coste y que están normalmente reservados para la validación clínica del sistema. Incrementar la carga de trabajo de los expertos en el marcado manual y detallado de grandes conjuntos de imágenes

resulta inviable en la mayoría de las aplicaciones clínicas, e ineficiente en general. Esto motiva la exploración de nuevos paradigmas que reduzcan la necesidad de datos etiquetados en planteamientos deep learning para aplicaciones de imagen médica, permitiendo así mejorar la eficiencia global del proceso de desarrollo.

Las soluciones de aprendizaje máquina clásicas minimizan este problema incorporando conocimiento experto en el diseño de características *ad hoc*, lo que ralentiza el proceso de desarrollo y ajuste. En deep learning es habitual usar etiquetas globales de imagen, más fáciles de obtener, así como transferencia de entrenamiento (o entrenamiento simultáneo) con otras tareas del mismo dominio (o de dominios afines) con más etiquetas disponibles. Una tarea accesoria siempre disponible es el aprendizaje no supervisado con los datos de entrada sin etiquetar, dando lugar a un planteamiento semi-supervisado. Aunque estas aproximaciones reducen algo el problema, no pueden aportar detalles sobre los contenidos de la imagen que son relevantes para el diagnóstico clínico si no es mediante el marcado detallado de gran número de imágenes por parte de los expertos.

En este proyecto proponemos minimizar estos problemas mediante un planteamiento rompedor con las prácticas habituales en el desarrollo de herramientas de diagnóstico asistido por computador (DAC). Proponemos que para solucionar una aplicación DAC objetivo, sobre una modalidad de imagen médica concreta, usemos recursos clínicos de investigación en la adquisición de un conjunto de datos multimodal adicional (que incluya la modalidad objetivo y otras modalidades no necesarias para la aplicación), en lugar de intentar incrementar el número de imágenes que deben ser marcadas manualmente; y que este conjunto de datos multimodales adicional sirva de complemento a los datos de entrenamiento basados en etiqueta global.

En el contexto de un nuevo paradigma de aprendizaje de características proponemos posibles tareas accesorias de reconstrucción multimodal que pueden aportar detalles sobre el contenido de la imagen que es relevante para el diagnóstico. El objetivo del proyecto es demostrar que el paradigma propuesto es una mejor alternativa al marcado manual de imágenes en detalle que el aprendizaje no supervisado, como complemento a la información aportada mediante las etiquetas globales. Para lograrlo, proponemos un conjunto de actividades que, además de validar el paradigma, puedan generar resultados intermedios con alto potencial de impacto en el dominio de aplicación seleccionado: DAC en imagen oftalmológica. Así, si bien la investigación propuesta tiene alto riesgo, la planificación de actividades propuesta está orientada a maximizar el rendimiento de los recursos invertidos en la exploración del paradigma innovador, como medida efectiva de mitigación.

El objetivo de este proyecto se enfoca precisamente en la mejora de eficiencia de desarrollo de

herramientas DAC que permitan explotar este volumen creciente de datos en la mejora de los sistemas de salud. El nuevo paradigma propuesto viabiliza la utilización de deep learning en más aplicaciones del ámbito clínico, reduciendo la necesidad de datos etiquetados en detalle. Así, en caso de éxito se podrán desarrollar aplicaciones DAC con mayor flexibilidad mediante su ajuste automático end-to-end, y sin necesidad de invertir una ingente cantidad de recursos clínicos en marcar manualmente conjuntos masivos de imágenes.

También se esperan avances en el ámbito de la imagen oftalmológica, que es el dominio de aplicación seleccionado para validar el paradigma. Los servicios de salud oftalmológicos actualmente disponen de un abanico multimodal de imágenes de retiniana con el objetivo de ajustarse a cada caso y producir análisis y diagnósticos más precisos. Esta infraestructura supone un esfuerzo económico muy elevado al sistema de salud. Los sistemas accesorios de reconstrucción multimodal planteados en el proyecto pueden ayudar a reducir parte del coste mediante el despliegue de único dispositivo que proporcione estimaciones multimodales. La tarea objetivo de cribado sobre retinografía es de gran interés y puede tener un gran impacto en la mejora de los sistemas de salud mediante la prevención y el diagnóstico precoz.

Principales colaboraciones con otros grupos

Cabe destacar que las líneas de actuación en oftalmología que se están llevado a cabo en la actualidad fueron con la estrecha colaboración de especialistas del Servicio de Oftalmología del CHUF, el cual participa en diversos proyectos entre los que encontramos los anteriormente citados. Además, dicho ámbito de actuación oftalmológico lleva muchos años consolidada con especialistas de muy diversos servicios de centros por todo el territorio español, como del CHUAC, del CHUS, del Instituto Oftalmológico Gómez-Ulla, la Sociedad Gallega de Optometría Clínica, el Hospital Vall d'Hebrón en Barcelona, o IDIAP Jordi Gol de Barcelona, como referencia.

En los últimos años, y asociado al trabajo de investigación llevado a cabo en el seno del Grupo VARPA, se ha podido observar la correlación entre las problemáticas abordadas y centradas en el campo oftalmológico con otras de interés que estudian y tratan otros servicios del instituto. Así, es de enorme interés la exploración y profundización de determinadas colaboraciones con otros servicios hospitalarios donde la imagen médica tiene relevancia y su tratamiento computacional pueda también servir de apoyo al diagnóstico. Más concretamente, sería interesante la exploración y consolidación de líneas de trabajo con:

Servicio de Hipertensión: el análisis de la microcirculación a partir de imágenes de retina sirve de base para la caracterización de patologías en pacientes hipertensos. Se puede tratar de establecer correlaciones entre el estudio de la microcirculación y macrocirculación (por

referencia, imágenes de retina e imágenes de carótida).

Servicio de Neurología: los análisis sobre la microcirculación calculados sobre el árbol vascular del fondo de ojo pueden tener correlación con pacientes de Alzheimer. Un estudio clínico sobre la evolución de dichos pacientes y su microcirculación podría ser importantísimo para el tratamiento de este tipo de pacientes. Así, en este campo lo ideal sería montar diferentes estudios, definición de cohortes apropiadas para la evaluación de dicha hipótesis.

Servicio de Cardiología: en línea con lo anterior, se está colaborando actualmente con especialistas de este y el anterior servicio para establecimiento de riesgos a nivel de enfermedad cerebrovascular y de enfermedad cardiovascular, nuevamente a partir de patrón vascular de fondo de ojo.

Servicio de Anatomía Patológica: el Grupo de Investigación VARPA ha establecido un cierto contacto con este servicio, para analizar posibles colaboraciones en temas de investigación. Hemos procesado diferentes imágenes para el conteo o caracterización de células o marcadores sobre imágenes de microscopio utilizadas en dicho servicio. Sería bueno poder llegar a establecer una línea de investigación estable en dicho campo.

Servicio de Reumatología: recientemente se inició una colaboración con el servicio de Reumatología del CHUAC para desarrollar metodologías de análisis automático de imágenes de capilaroscopia. Dicha modalidad no invasiva permite estudiar los capilares situados en la base de la uña. Dicha colaboración pretende desarrollar sistemas computacionales para el estudio de la microcirculación cutánea, empleada en el diagnóstico del fenómeno de Raynaud y de enfermedades reumatológicas de tipo autoinmune como la esclerodermia. Además, puede ser útil para valorar la microvasculatura en pacientes con diabetes mellitus, hipertensión arterial e insuficiencia venosa o arterial. De este modo, una de las líneas posibles de trabajo es intentar realizar una correlación entre la microvasculatura ungueal y la microvasculatura de la retina en pacientes diabéticos e hipertensos.

Especialistas Ópticos-Optometristas: El Grupo VARPA también estableció con anterioridad una línea de trabajo en imágenes de ojo pero no asociadas al campo oftalmológico, sino al óptico. El trabajo se centró principalmente en el estudio y la caracterización de la patología de Ojo Seco. Para ello se analizan diferentes tipos de imágenes buscando, por un lado, la clasificación automática del patrón interferencial de la capa lipídica superficial de la película lagrimal y, por otro, el tiempo de ruptura de la película lagrimal. Además, así como resulta de enorme el interés la modalidad de imagen oftalmológica OCT, dado que ofrece una fuente de información significativa sobre el fondo de ojo. Igualmente, existen otras modalidades como AS-OCT que ofrecen información análoga sobre el segmento anterior del ojo. En este sentido, aunque el

grupo ya colabora con especialistas en otras localizaciones, sería importante establecer y consolidar dicha línea con especialistas del CHUAC.

Contribución al desarrollo del SNS a través de mejoras en la práctica clínica

Todas las líneas de trabajo anteriormente presentadas podrían ser protegidas y explotadas mediante patentes para las metodologías y registros para el software, así como dar lugar a la petición de diferentes proyectos. Específicamente, los proyectos vigentes del grupo VARPA, así como los planteados de cara a futuro, incluyen un alto carácter multidisciplinar incorporando personal de carácter tecnológico y asistencial, pertenecientes a unidades médicas de muy diversas partes. Esto permite afirmar que las aportaciones del grupo son válidas y adecuadas en todos los niveles de desarrollo de las metodologías y herramientas derivadas, garantizando además una correcta disponibilidad para su uso en el Sistema Nacional de Salud.

Este carácter multidisciplinar de las líneas viene reforzado además por su frecuente carácter multicéntrico, aunando la participación en un protocolo común de centros asistenciales y tecnológicos, en un marco con carácter de transferencia de tecnología de los diferentes proyectos planteados. En ese sentido, el carácter multicéntrico refuerza la idoneidad de los resultados alcanzados en las diferentes temáticas abordadas. Además, tanto los miembros del grupo VARPA como sus estrechos colaboradores presentan una alta experiencia en la transferencia internacional, así como en la implantación y uso de nuevos sistemas de apoyo al diagnóstico y análisis en el Sistema Nacional de Salud.

De las temáticas del grupo destaca el gran interés de los resultados dentro del ámbito de la oftalmología, siendo analizadas no solo enfermedades específicas de la visión sino varias de las grandes patologías sistémicas que afectan a la sociedad, como son la hipertensión, diabetes o Alzheimer, entre muchas otras. Por ello, validar clínica y tecnológicamente las metodologías computacionales y las aplicaciones informáticas desarrolladas en la cual participa personal del SNS es de gran importancia, pudiendo implicar su validez para ser implantado en el propio SNS lo que permite, por un lado, ahorrar costes y mejorar la atención al cliente y, por otro lado, aportar un gran potencial de difusión en investigación clínica aportado de los diferentes estudios entre los parámetros y las patologías asociadas.

5. ÁREA 5. GENÉTICA, MICROBIOLOGÍA Y MEDICINA MOLECULAR

Introducción

El área 5 está constituido por cinco grupos de investigación, cuyos investigadores principales se citan a continuación:

- Grupo investigación en Microbiología. Coordinador: Dr. Germán Bou Arévalo.
- Grupo Daño de ADN y cromosomas-toxicogenética. Coordinador: Dr. José Luis Fernández García.
- Grupo Virología Clínica. Coordinador: Dr. Enrique Míguez Rey.
- Grupo CellCOM. Coordinadora. Dra. María D. Mayán.
- Grupo de Investigación Regulación de la Expresión Génica y Aplicaciones (EXPRELA). Coordinadora: Dra. Mª Esperanza Cerdán Villanueva.

En líneas generales, esta Área se ocupa de la investigación en microbiología, a partir de distintos subprogramas, del estudio de la integridad del material genético, en distintos tipos celulares, desde bacterias a células humanas, así como de la respuesta a agentes genotóxicos; del estudio de los mecanismos moleculares mediados por las proteínas transmembranas conexinas y parexinas, implicadas en procesos de regeneración tisular y cáncer; y en el papel de las proteínas HMGB en cáncer (en ovario en especial), así como de los sistemas de expresión y modificación de proteínas con aplicaciones industriales, sanitarias y nutricionales.

Principales proyectos colaborativos

Dos de los grupos del Área 5 han colaborado de manera continua y muy productiva desde hace más de 10 años. El objetivo de esta colaboración ha sido el desarrollo de técnicas rápidas basadas en la integridad del ADN bacteriano para determinar la sensibilidad o resistencia de patógenos bacterianos concretos a antibióticos específicos. Fruto de esta colaboración han sido distintas patentes nacionales o europeas, y un conjunto de artículos científicos que se citan a continuación. Ambos grupos participaron en un proyecto europeo dentro del FP-7, Magic Bullet durante 3 años.

Rapid Determination of Resistance to Antibiotic Inhibitors of Protein Synthesis in Staphylococcus

aureus Through In Situ Evaluation of DNase Activity. Otero F, Santiso R, López I, Touzón I, Gosálvez J, Bou G, Fernández JL. Microb Drug Resist. 2018 Jul/Aug;24(6):739-746. doi: 10.1089/mdr.2018.0023. Epub 2018 Apr 2. PMID: 29608387.

Rapid Detection of Bacterial Susceptibility or Resistance to Quinolones. Otero F, Santiso R, Tamayo M, Bou G, Gosálvez J, Fernández JL. Methods Mol Biol. 2017;1644:95-104. doi: 10.1007/978-1-4939-7187-9_7. PMID: 28710755.

Rapid Assessment of Resistance to Antibiotic Inhibitors of Protein Synthesis in the Gram-Positive Pathogens, Enterococcus faecalis and Streptococcus pneumoniae, Based on Evaluation of the Lytic Response. Otero F, Tamayo M, Santiso R, Gosálvez J, Bou G, Fernández JL. Microb Drug Resist. 2017 Apr;23(3):267-271. doi: 10.1089/mdr.2016.0091. Epub 2016 Jul 6. PMID: 27383851.

Rapid Detection of Antibiotic Resistance in Gram-Negative Bacteria Through Assessment of Changes in Cellular Morphology. Otero F, Santiso R, Tamayo M, Fernández JL, Bou G, Lepe JA, McConnell MJ, Gosálvez J, Cisneros JM. Microb Drug Resist. 2017 Mar;23(2):157-162. doi: 10.1089/mdr.2016.0023. Epub 2016 Jun 3. PMID: 27259183.

Assessment of Chromosomal DNA Fragmentation by Quinolones in an Isogenic Collection of Escherichia coli with Defined Resistance Mechanisms. Rodríguez-Martínez JM, Santiso R, Machuca J, Bou G, Pascual Á, Fernández JL. Microb Drug Resist. 2016 Jul;22(5):354-9. doi: 10.1089/mdr.2015.0298. Epub 2016 Feb 18. PMID: 26890225.

Rapid determination of colistin resistance in clinical strains of Acinetobacter baumannii by use of the micromax assay. Tamayo M, Santiso R, Otero F, Bou G, Lepe JA, McConnell MJ, Cisneros JM, Gosálvez J, Fernández JL. J Clin Microbiol. 2013 Nov;51(11):3675-82. doi: 10.1128/JCM.01787-13. Epub 2013 Aug 28. PMID: 23985913.

Fast assessment of resistance to carbapenems and ciprofloxacin of clinical strains of Acinetobacter baumannii. Bou G, Otero FM, Santiso R, Tamayo M, Fernández Mdel C, Tomás M, Gosálvez J, Fernández JL. J Clin Microbiol. 2012 Nov;50(11):3609-13. doi: 10.1128/JCM.01675-12. Epub 2012 Aug 29. PMID: 22933604.

Cell wall active antibiotics reduce chromosomal DNA fragmentation by peptidoglycan hydrolysis in Staphylococcus aureus. Tamayo M, Santiso R, Gosálvez J, Bou G, Fernández Mdel C, Fernández JL. Arch Microbiol. 2012 Dec;194(12):967-75. doi: 10.1007/s00203-012-0831-0. Epub 2012 Jul 15. PMID: 22797526.

A rapid in situ procedure for determination of bacterial susceptibility or resistance to antibiotics that inhibit peptidoglycan biosynthesis. Santiso R, Tamayo M, Gosálvez J, Bou G, Fernández Mdel

C, Fernández JL. BMC Microbiol. 2011 Aug 25;11:191. doi: 10.1186/1471-2180-11-191. PMID: 21867549.

Rapid and simple determination of ciprofloxacin resistance in clinical strains of Escherichia coli. Santiso R, Tamayo M, Fernández JL, del Carmen Fernández M, Molina F, Villanueva R, Gosálvez J, Bou G. J Clin Microbiol. 2009 Aug;47(8):2593-5. doi: 10.1128/JCM.00367-09. Epub 2009 Jul 1. PMID: 19571026.

Rapid assessment of the effect of ciprofloxacin on chromosomal DNA from Escherichia coli using an in situ DNA fragmentation assay. Tamayo M, Santiso R, Gosalvez J, Bou G, Fernández JL. BMC Microbiol. 2009 Apr 13;9:69. doi: 10.1186/1471-2180-9-69. PMID: 19364397.

DNA fragmentation in microorganisms assessed in situ. Fernández JL, Cartelle M, Muriel L, Santiso R, Tamayo M, Goyanes V, Gosálvez J, Bou G. Appl Environ Microbiol. 2008 Oct;74(19):5925-33. doi: 10.1128/AEM.00318-08. Epub 2008 Aug 8. PMID: 18689511.

De igual manera, los grupos de Microbiología y Virología Clínica colaboraron en el pasado en un proyecto de investigación relacionado con la prevalencia en el Área de Coruña, de las infecciones virales causadas por el virus de la hepatitis C (VHC) y VIH. Se consiguieron una serie de publicaciones que se citan a continuación:

Any impact of blips and low-level viraemia episodes among HIV-infected patients with sustained virological suppression on ART? Pernas B, Grandal M, Pertega S, Cañizares A, Castro-Iglesias Á, Mena Á, Rodriguez-Osorio I, Tabernilla A, Pedreira JD, Poveda E. J Antimicrob Chemother. 2016 Apr;71(4):1051-5. doi: 10.1093/jac/dkv433. Epub 2015 Dec 24. PMID: 26702924.

Trends on epidemiological, virological, and clinical features among newly diagnosed HIV-1 persons in Northwest Spain over the last 10 years. Pernas B, Mena A, Cañizares A, Grandal M, Castro-Iglesias A, Pértega S, Pedreira JD, Poveda E. J Med Virol. 2015 Aug;87(8):1319-26. doi: 10.1002/jmv.24185. Epub 2015 Mar 16. PMID: 25777786.

Molecular characterization of HIV-1 infection in Northwest Spain (2009-2013): Investigation of the subtype F outbreak. Paraskevis D, Kostaki E, Beloukas A, Cañizares A, Aguilera A, Rodríguez J, Grandal M, Pernas B, Castro-Iglesias A, Mena Á, Pedreira JD, Poveda E. Infect Genet Evol. 2015 Mar;30:96-101. doi: 10.1016/j.meegid.2014.12.012. Epub 2014 Dec 16. PMID: 25527396.

Seroprevalence of HCV and HIV infections by year of birth in Spain: impact of US CDC and USPSTF recommendations for HCV and HIV testing. Mena A, Moldes L, Meijide H, Cañizares A, Castro-Iglesias A, Delgado M, Pértega S, Pedreira J, Bou G, Poveda E. PLoS One. 2014 Dec 1;9(12):e113062. doi: 10.1371/journal.pone.0113062. eCollection 2014. PMID: 25436642.

High prevalence of subtype F in newly diagnosed HIV-1 persons in northwest Spain and evidence for impaired treatment response. Pernas B, Grandal M, Mena A, Castro-Iglesias A, Cañizares A, Wyles DL, López-Calvo S, Pértega S, Rodríguez-Osorio I, Pedreira JD, Poveda E. AIDS. 2014 Jul 31;28(12):1837-40. doi: 10.1097/QAD.0000000000000326. PMID: 24871456.

Principales colaboraciones con otras áreas del Instituto e intereses de colaboración adicionales

El grupo de daño ADN y cromosomas ha colaborado de manera asidua con el grupo de Reumatología del INIBIC, dirigida por el Dr. Francisco Blanco García, lleva más de 15 años trabajando con condrocitos de pacientes artrósicos, y acumulando un banco de muestras de sangre periférica de pacientes con diversas patologías reumatológicas, realizando trabajos punteros en el campo de la fisiopatología de la enfermedad degenerativa articular y otras enfermedades reumatológicas. Del interés de ambos grupos han surgido varios proyectos financiados por el FIS, para estudio secuencial de la evolución de las secuencias teloméricas, así como el análisis del epigenoma en condrocitos artrósicos. Además, nuestro grupo forma parte del proyecto integrado de excelencia, en marcha actualmente, financiado por el Instituto de Salud Carlos III, dirigido por el Dr. Francisco Blanco. Así nuestra línea ya se complementa e integra con la línea de investigación de Reumatología.

El grupo de microbiología lleva tiempo trabajando con el Servicio de Neumología del CHUAC, con la finalidad de entender el papel que la microbiota del tracto respiratorio tiene en el desarrollo y génesis de la fibrosis pulmonar.

Recientemente, el grupo de microbiología ha iniciado una colaboración con el Servicio de Oncología en relación a analizar el impacto de la microbiota intestinal en la respuesta a la inmunoterapia anti PD-1/PDL-1 en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. A tal efecto, se ha adquirido un equipo NGS (MiSeq) y un secuenciados MinON para poder desarrollar estos proyectos.

El grupo de microbiología también ha iniciado una colaboración con el grupo del Dr. Alex Mira (FISABIO, Valencia) para entender el papel que determinada microbiota oral tiene en la génesis del CRC (cáncer colon y recto). A través de un proyecto financiado por MINECO.

El grupo de Virología Clínica ha iniciado recientemente el Proyecto de papiloma Virus: “Displasia de canal anal asociada al Virus de Papiloma Humano. Caracterización del patrón de metilación, los Micro-RNAs y la microbiota”. IP: Dr. Á Mena. Solicitada financiación a la AES 2019 (ISCIII, Proyectos en Salud). Proyecto que incluye investigadores de los grupos de Anatomía Patológica,

Microbiología, Cirugía General y el Biobanco. También acaba de solicitar financiación para el proyecto "Caracterización de las infecciones en el paciente con inmunosupresión secundaria a terapias farmacológicas: Impacto de la Microbiota Intestinal". IP: Dra. B. Pernas Souto. Solicitada financiación a la AES 2019 (ISCII, Proyectos de Investigación en Salud). Proyecto que incluye investigadores de los grupos de Reumatología, Microbiología.

También el grupo de Virología Clínica va a desarrollar nuevas líneas de colaboración con diferentes grupos del INIBIC-CHUAC, en relación con las diferentes comorbilidades asociadas al paciente infectados por el VIH. Esto incluye la apertura de proyectos conjuntos con: Grupo de Envejecimiento, grupo de Oncología, Enfermedades respiratorias, Enfermedades metabólicas y Endocrinas y Telemedicina e Informática, Grupo de Reumatología, Grupo de Investigación en Microbiología.

Los grupos EXPRELA y CellCOM desarrollan una labor de basada en la medicina molecular que implica la obtención de muestras de pacientes de otros servicios clínicos hospitalarios de especial importancia en la colaboración del grupo EXPRELA con el grupo de Plasticidad Epitelial y Metástasis que lidera la Dra. Angélica Figueroa, así como con el Servicio de Oncología (Dra. María Quindós). El Grupo EXPRELA utiliza los servicios del Laboratorio de Proteómica del INIBIC y colabora científicamente con ellos.

El grupo CellCOM desarrolla un amplio número de colaboraciones científicas, tanto internas como externas que se pueden resumir a continuación: el grupo CellCOM colabora con grupos de investigación relacionados con los objetivos en estudio, lo que incluye colaboraciones estables con grupos internacionales y nacionales, así como con grupos regionales como grupos de investigación del CIQUS, CIMUS, IDIS o CICA. Respecto a la colaboración con los grupos del INIBIC, se solicitó hace unos años un proyecto coordinado al ISCIII para el estudio de la implicación del microbioma en diversas patologías con componente inflamatorio y del que formaban parte el grupo de Microbiología, de Terapia Celular, Cardiología, Envejecimiento e Inflamación y CellCOM, pero dicho proyecto no fue financiado y no se continuó la colaboración. A día de hoy, forma parte de la Red de Cáncer Colorectal coordinada por Alejandro Pazos (RNASA-IMEDIR) y del que forman parte varios grupos del INIBIC.

Entre las colaboraciones externas y estables destacan:

- David Santamaría. Institut Européen de Chimie et Biologie. Francia.
- José Luis Mascareñas & Eugenio Vázquez. Center for Research in Biological Chemistry and Molecular Materials (CiQUS). Santiago de Compostela.
- Arantxa Tabernero. Instituto de Neurociencias de Castilla y León (INCYL). Universidad de

Salamanca.

- Anxo Vidal. CIMUS. USC. Santiago de Compostela.
- Trond Aasen - Vall d'Hebron Research Institute (VHIR). Barcelona.
- José Ramón Caeiro. Jefe de traumatología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS). IDIS. Santiago de Compostela.
- Brenda Kwak. Département de pathologie et d'immunologie – UNIGE. Suiza.
- Mathieu Vinken. Vrije Universiteit Brussel. Bélgica.
- Elena Pazos Chantrero - Intalent UDC-Inditex. CICA. A Coruña.
- Luc Leybaert. Faculty of Medicine and Health Sciences, Ghent University, Ghent, Belgica.
- Alfonso Blanco. UCD Conway Institute of Biomolecular and Biomedical Research.
- Sonsoles Martín Santamaría. Centro de Investigaciones Biológicas, CIB-CSIC Madrid.
- Miquel Coll. Institute for Research in Biomedicine IRB Barcelona.
- Carmen Rivas. CSIC-CNB (Madrid) – CIMUS/ IDIS Santiago de Compostela.
- Luis C. Barrio. Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria. Madrid.
- Dr. Christian Naus de UBC en Vancouver, Canadá.
- Dr. Peter Brink y el Dr. Virgin Valiunas de Stony Brook University en Nueva York. USA.
- Dr. Leda Raptis de Queen's University en Kingston, Canadá.
- Dr. Juan de la Mora de la Universidad de Yale (NH). USA.
- Masaharu Tamigawa Okayama University Dental School Japon. Japón.
- Mustapha Kandouz. Wayne State University, School of Medicine (Michigan USA).
- Jorge Martín-Pérez. Departamento de Biología del Cáncer. Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols (CSIC/UAM). Madrid.
- Sara Marsal. Grupo de Investigación de Reumatología. Instituto de Investigación Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

Objetivos de desarrollo cooperativos

- Grupos de microbiología y virología clínica. Captación de fondos competitivos en las

convocatorias anuales del ISCIII. Artículos conjuntos en los próximos 5 años. El número de artículos publicados dependerá del éxito en la captación de fondos de investigación.

- Grupos de microbiología y daño ADN y cromosomas. Se espera al menos una publicación conjunta con cadencia aproximadamente anual entre ambos grupos.

5.1. CellCOM

Presentación/descripción del grupo

El grupo CellCOM fue creado por la Dra. María D. Mayán a finales del 2014 e incluye a personal clínico del Servicio de Dermatología y de la Unidad de Mama del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC). Actualmente, el grupo está formado por 9 investigadores clínicos entre los que destacan el Dr. Eduardo Fonseca, jefe de servicio de dermatología, y Benigno Acea, cirujano de la unidad de mama, tres investigadores predoctorales y tres investigadores postdoctorales y cuenta con el apoyo técnico necesario para desarrollar sus actividades y proyectos de investigación. En total, 16 investigadores que forman parte de uno de los grupos más competitivos dentro del INIBIC, situado en la máxima categoría de grupos denominada “grupo consolidado tipo A” basada en criterios de productividad y captación de fondos. Durante estos últimos 5 años, el grupo CellCOM ha captado fondos regionales (Xunta de Galicia), nacionales (ISCIII, CTDI y varias entidades privadas) y europeos (FET Open) y forma parte del Consorcio Europeo para la Investigación de Conexinas en Cáncer y de la Red de Cáncer Colorectal financiada por la Xunta de Galicia, así como de varias acciones COST (COST CA15214, CA15203, BM1402, BM1207, CA17103, y ha participado como Co-IP en la propuesta de la COST CA17103). Participa de forma regular en diferentes convocatorias europeas y dispone de financiación privada que cubren algunos de los contratos del personal investigador en formación.

El grupo CellCOM publica de forma regular los resultados de los proyectos dirigidos en revistas de medio/alto impacto (Q1/D1) y ha registrado varias patentes desde su creación. Las tesis doctorales dirigidas cuentan con la mención de “Doctor Internacional” gracias a múltiples colaboraciones internacionales que nos han permitido ampliar nuestras líneas de investigación y pasar a ser uno de los grupos más reconocidos a nivel internacional en el estudio de las funciones de las proteínas transmembrana de la familia de las conexinas y su implicación en determinadas patologías.

En la actualidad el objetivo principal del grupo es seguir creciendo a nivel científico y aumentar nuestra visibilidad a nivel nacional e internacional con el objetivo de dar un salto traslacional de

nuestra actividad investigadora y poder hacer llegar nuestros resultados al mercado y a la clínica. Cabe destacar que somos uno de los grupos más activos en actividades de divulgación científica en Galicia.

Líneas de trabajo – objetivos científicos

El Grupo CellCOM está enfocado en el estudio de mecanismos moleculares mediados por las proteínas transmembrana conexinas y panexinas implicadas en procesos de regeneración tisular y cáncer. El grupo CellCOM es un grupo ampliamente reconocido a nivel internacional en el estudio de las funciones y actividad de las conexinas y de los canales que forman estas proteínas (gap junctions y hemicanales). Desde el año 2018, forman parte del Consorcio Europeo para la Investigación de Conexinas en Cáncer (European Consortium for Reserach on Connexins and Cancer) y han sido invitados a solicitar A Coruña como la próxima sede (IGJC 2021) del principal congreso internacional en este campo, International Gap Junction Conference (IGJC), que este año se celebrará en Victoria (Canadá).

El grupo CellCOM ha sido el primer grupo en demostrar que la sobreactividad de la conexina 43 (Cx43) activa senescencia y procesos degenerativos que desencadenan en la degradación del cartílago articular y degeneración de la articulación en pacientes con artrosis. Los resultados de esta línea de investigación han sido publicados en 9 artículos y registrados en 2 patentes (una en proceso de redacción). Recientemente, han patentado el uso de una combinación de moléculas que regulan a la Cx43 y con actividad senolítica para prevenir los efectos de la radioterapia y de la quimioterapia en piel (P021930367).

El grupo cuenta actualmente con dos nuevas líneas de investigación en cáncer, basadas en el estudio de la implicación de la Cx43 y de la Cx26 en melanoma y en determinados subtipos de cáncer de mama. Ambas líneas están dirigidas al estudio de mecanismos implicados en resistencia a la terapia dirigida con el objetivo de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas que eviten el desarrollo de resistencia al tratamiento y aumente la eficacia de los inhibidores BRAF/MEK en cáncer con mutación en BRAF (2 manuscritos en preparación), de la inmunoterapia y de los inhibidores CDK4/6 en cáncer de mama (1 manuscrito en preparación).

A continuación, se citan las líneas de investigación que se están desarrollando actualmente en el grupo:

1. Mecanismos moleculares implicados en procesos de regeneración y degeneración tisular en piel y en cartílago articular.
2. Desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para evitar la resistencia a inhibidores

BRAF/MEK (dabrafenib y trametinib) en cáncer con mutación en BRAF.

3. Desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para mejorar la eficacia y evitar la resistencia a la inmunoterapia en melanoma metastásico.
4. Desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para evitar la resistencia a inhibidores CDK4/6 en cáncer de mama.

Todas las doctorandas dirigidas por la Dra. Mayán han realizado sus tesis doctorales con Mención «Doctorado Internacional» y han publicado en revistas científicas de alto/medio impacto, registrado patentes y participado en congresos internacionales. En concreto Paula Carpintero Fernández ha publicado 5 artículos con un Factor de Impacto Acumulado (FIA) de 31,142 y ha registrado 1 patente (PCT). Raquel Gago Fuentes ha publicado 5 artículos con un FIA de 37,5043 y fue beneficiaría de 9 ayudas predoctorales incluido su contrato (Xunta de Galicia). Marta Varela Eirin ha publicado 4 artículos con un FIA de 25,200 y tiene dos artículos pendientes de publicación. Ha participado como inventora en 2 patentes y ha conseguido 4 ayudas predoctorales, incluido su contrato predoctoral (Xunta de Galicia). A mayores, los miembros del grupo de investigación, el Dr. Eduardo Fonseca (Jefe de Servicio de Dermatología) y el Dr. Benigno Acea (Cirujano de la Unidad de Mama) han dirigido durante estos últimos años varias tesis de personal clínico contribuyendo a fomentar la formación y despertar el interés científico a nivel clínico.

Entre los objetivos estratégicos del grupo destaca la presentación de forma regular a convocatorias de proyectos y contratos a nivel regional, nacional e internacional, la comunicación de los resultados del grupo a la sociedad a través de notas de prensa, redes sociales y múltiples actividades de divulgación. Publicación en revistas de alto impacto y de acceso abierto y registro de nuevas patentes de invención, así como fomentar su explotación. Asistencia y participación en congresos internacionales relevantes para las líneas de investigación del grupo, participar en redes y grandes consorcios europeos y proyectos colaborativos nacionales e internacionales, y seguir formando personal investigador predoctoral y postdoctoral que pueda desarrollar su carrera investigadora en el ámbito biomédico y a ser posible a nivel hospitalario.

Metodología de trabajo – técnicas y herramientas específicas diferenciales

El grupo CellCOM utiliza técnicas de electrofisiología, microscopía, biología molecular y celular, química biológica y computacional y experimentación *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*, utilizando muestras biológicas humanas, líneas celulares y varios modelos animales. El grupo dispone de

una colección privada de muestras biológicas humanas (2015/029) y hace uso del Biobanco A Coruña en los casos en los que no se alcance el tamaña muestral necesario o para muestras que no están incluidas en la colección de muestras del grupo. Algunas de estas técnicas se realizan en colaboración con grupos de diferentes ámbitos y empresas de biotecnología. Entre la metodología necesaria para el desarrollo de nuestras líneas de investigación, utilizamos varias "omics" para abordar estudios de proteómica, genómica y metabolómica de las células, de vesículas extracelulares y del secretoma con el objetivo de identificar nuevas dianas terapéuticas y de interés para el desarrollo de nuevos sistemas de pronóstico o diagnóstico de las patologías descritas en las líneas de investigación actuales. En todos los estudios se tiene en cuenta la dimensión de género, especialmente en la selección de las muestras biológicas humanas y en el diseño de los experimentos con modelos animales. Los estudios *ex vivo* e *in vivo* nos permitirán llegar de forma más segura y aproximarnos en mayor medida al interés de empresas del ámbito biotecnológico y biomédico, así como despertar el interés de analistas en fondos de inversión con el objetivo de trasladar los resultados del laboratorio a la clínica.

Actividades actuales y futuras del grupo

A continuación, se enumeran algunos de los proyectos del grupo que está realizando y que se espera continuar para los próximos años.

1. EU H2020 FET-OPEN. Production of next generation modulators of pannexins and connexins as novel therapeutics in the treatment of inflammatory cardiovascular, hepatic and joint diseases. Proyecto europeo. Referencia 858014. Coordinador: Mathieu Vinken. Co-IP: María D. Mayán (INIBIC). 2020-2023. 3.500.000 €

2. ED431E 2018/03. Agrupación Centro de Investigacións Científicas Avanzadas (CICA) & Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC) Xunta de Galicia. Ayudas para la creación, reconocimiento y estructuración de agrupaciones estratégicas del Sistema universitario de Galicia. Coordinador: Jaime Rodríguez; Co-IP: María D. Mayán. (CICA & INIBIC). 2018-2021. 545.000 €.

3. CA17103. Delivery of RNA therapy COST | European Cooperation in Science and Technology. Coordinator (chair): Virginia Arechavala Gomeza. Co-IP: María D. Mayán. 2018-2021.

4. IN607B 2017/21. Axudas do Programa de Consolidación e Estructuración de Unidades de Investigación Competitivas Xunta de Galicia. IP: María D. Mayán Santos. (INIBIC). 2017-2020. 90.000 €.

5. PI16/00035. Implicación de la conexina 43 y su pseudogen en reparación tisular. Nuevos

compuestos como agentes terapéuticos. Ministerio de Economía, Industria y Competitividad-Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). IP: María D. Mayán. (INIBIC). 2017-2020. 79.255 €.

6. ED431D 2017/23. Red de Cáncer Colorectal. Xunta de Galicia. IP: Alejandro Pazos. Co-IP: María D. Mayán. 2016-2019. 120.000 €.

7. FEIOMM2016. Mecanismos de regeneración tisular en cartílago articular. Implicación de la conexina 43. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM). Becas FEIOMM de investigación 2016. IP: María D. Mayán Santos. (INIBIC). 2016-2018. 6.000 €.

8. AGRUP2015/05. Agrupación Centro de Investigacións Científicas Avanzadas (CICA) e Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC). Xunta de Galicia. Ayudas para la creación, reconocimiento y estructuración de agrupaciones estratégicas del Sistema universitario de Galicia. Coordinador: Jaime Rodríguez; Co-IP: María D. Mayán. (INIBIC & CICA). 2015-2018. 500.000 €.

9. PI13/00591. Estudio de la Función de la conexina 43 en condrocitos articulares humanos: Posible implicación en el desarrollo de la artrosis y búsqueda de una diana terapéutica. Instituto de Salud Carlos III. IP: María D. Mayan. (INIBIC). 01/01/2014-31/12/2016. 64.432,5 €.

10. FER 2013. Estudio de la función de los canales de conexinas en condrocitos articulares humanos: posible implicación en el desarrollo de la artrosis y búsqueda de una diana terapéutica. Sociedad Española de Reumatología. María D. Mayán Santos. (INIBIC). 06/11/2013-06/11/2015. 22.000 €.

11. FK035. Targeting intercellular communication in melanoma. Kaertor Foundation. IP: María D. Mayán. (Drug discovery program). Desde 2018.

12. Segunda Gala contra el cáncer (27/12/2015). Fondos destinados a nuestro grupo de investigación por decisión del comité organizador del evento. Varias donaciones Comunidade de Montes de Xuño en colaboración con S.D. Xuño, ANPA As Furnas, Concello de Porto do Son, Asoc. de Veciños Sartaxas, Asc. Musical Francisco Olveira Santos. IP: María D. Mayán. (INIBIC). Desde 2016. 3.048 €.

13. PRECIPITA-2015-000139. Ayúdanos a entender el lenguaje celular y su implicación en el desarrollo de enfermedades. PRECIPITA (FECYT). Ministerio de Economía y Hacienda. IP: María D. Mayán Santos. (INIBIC). Desde 01/10/2015. 14.115 €.

14. Convenio de colaboración FIDIS. Desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas en regeneración tisular. IP: María D. Mayán. INIBIC. 2018. 33.000 Euros. 3 años.

Entre los objetivos para los próximos años, se pretende ampliar y profundizar en los mecanismos y dianas terapéuticas descritas gracias a la financiación enumerada e implicadas en procesos de regeneración/degeneración de la piel, del cartílago articular y en el progreso y resistencia a la terapia dirigida en melanoma metastático y cáncer de mama, así como en el diseño y síntesis de compuestos y moléculas que modulen las dianas seleccionadas con el objetivo de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas y nuevos sistemas de diagnóstico y pronóstico de las patologías citadas.

Principales colaboraciones con otros grupos

El grupo CellCOM colabora con grupos de investigación relacionados con los objetivos en estudio, lo que incluye colaboraciones estables con grupos internacionales y nacionales, así como con grupos regionales como grupos de investigación del CIQUS, CIMUS, IDIS o CICA. Respecto a la colaboración con los grupos del INIBIC, se solicitó hace unos años un proyecto coordinado al ISCIII para el estudio de la implicación del microbioma en diversas patologías con componente inflamatorio y del que formaban parte el grupo de Microbiología, de Terapia Celular, Cardiología, Envejecimiento e Inflamación y CellCOM, pero dicho proyecto no fue financiado y no se continuó la colaboración. A día de hoy, formamos parte de la Red de Cáncer Colorectal, coordinada por Alejandro Pazos (RNASA-IMEDIR) y del que forman parte varios grupos del INIBIC.

Entre las colaboraciones externas y estables destacan:

- David Santamaría. Institut Européen de Chimie et Biologie. Francia.
- José Luis Mascareñas & Eugenio Vázquez. Center for Research in Biological Chemistry and Molecular Materials (CiQUS). Santiago de Compostela.
- Arantxa Tabernero. INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS DE CASTILLA Y LEÓN (INCYL). Universidad de Salamanca.
- Anxo Vidal. CIMUS. USC. Santiago de Compostela.
- Trond Aasen - Vall d'Hebron Research Institute (VHIR). Barcelona.
- José Ramón Caeiro. Jefe de traumatología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS). IDIS. Santiago de Compostela.
- Brenda Kwak. Département de pathologie et d'immunologie – UNIGE. Suiza.
- Mathieu Vinken. Vrije Universiteit Brussel. Bélgica.

- Elena Pazos Chantrero - Intalent UDC-Inditex. CICA. A Coruña.
- Luc Leybaert. Faculty of Medicine and Health Sciences, Ghent University, Ghent, Belgica.
- Alfonso Blanco. UCD Conway Institute of Biomolecular and Biomedical Research.
- Sonsoles Martín Santamaría. Centro de Investigaciones Biológicas, CIB-CSIC Madrid.
- Miquel Coll. Institute for Research in Biomedicine IRB Barcelona.
- Carmen Rivas. CSIC-CNB (Madrid) – CIMUS/ IDIS Santiago de Compostela.
- Luis C. Barrio. Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria. Madrid.
- Dr. Christian Naus de UBC en Vancouver, Canadá.
- Dr. Peter Brink y el Dr. Virgin Valiunas de Stony Brook University en Nueva York. USA.
- Dr. Leda Raptis de Queen's University en Kingston, Canadá.
- Dr. Juan de la Mora de la Universidad de Yale (NH). USA.
- Masaharu Tamigawa Okayama University Dental School Japon. Japón.
- Mustapha Kandouz. Wayne State University, School of Medicine (Michigan USA).
- Jorge Martín-Pérez. Departamento de Biología del Cáncer. Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols (CSIC/UAM). Madrid.
- Sara Marsal. Grupo de Investigación de Reumatología. Instituto de Investigación Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

Contribución al desarrollo del SNS a través de mejoras en la práctica clínica

Los resultados obtenidos de los estudios y proyectos del grupo podrán ser aplicados para restaurar la capacidad regenerativa de la piel de pacientes con cáncer de mama sometidas a radioterapia y quimioterapia, y con potencial aplicación a pacientes oncológicos sometidos a este tipo de tratamientos, solucionando un problema clínico de gran relevancia y que ocasiona una disminución de la calidad de vida de los pacientes oncológicos y un importante gasto sanitario. Parte de estos resultados han sido recientemente registrados en una patente (P201930367. 25 abril 2019).

La síntesis y diseño de nuevos compuestos y moléculas que modulen la actividad de las conexinas podría resultar de gran utilidad para el desarrollo de estrategias terapéuticas ropturistas que eviten el progreso de enfermedades de la articulación como la artrosis,

solventando uno de los problemas clínicos más comunes en la población mayor de 55 años que supone un gasto de aproximadamente el 5% del PIB sólo en España. Nuestro grupo ha registrado varias patentes (PCT/US2014/045229. International Filing Data: 02.07.2014: P201731233) y está en el proceso de preparación y registro de una nueva patente relacionada con esta línea de trabajo.

Los resultados obtenidos en las líneas de investigación en cáncer pueden suponer un antes y un después para evitar la resistencia adquirida a tratamientos tan eficaces como los inhibidores BRAF/MEK, la inmunoterapia o los inhibidores CDK4/6, lo que supondría la cura definitiva o cronificación del cáncer en un gran porcentaje de pacientes oncológicos que responden a estos tratamientos. Al igual que en las líneas descritas anteriormente, en este caso se espera poder registrar varias patentes y poder acceder a convocatorias que nos permitan dar el salto hacía la explotación de los resultados obtenidos y su traslación a la práctica clínica.

5.2. Daño del ADN y Cromosomas / Toxicogenética

Presentación/descripción del grupo

El grupo de Toxigenética se ha ido gestando a lo largo de finales de los años 80 y años 90, mediante la colaboración entre el Laboratorio de Genética Molecular y Radiobiología del Centro Oncológico de Galicia (COG) y la Unidad de Genética del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC). Inicialmente, se centró en los efectos cromosómicos de las radiaciones ionizantes, realizando curvas de calibración de dosimetría biológica, con el fin de poder reconocer las dosis de radiación absorbidas en caso de accidente nuclear. Paralelamente, se han ido estableciendo las técnicas para el diagnóstico de enfermedades hereditarias y neoplásicas. La línea fundamental de daño celular por exposición a radiaciones se extendió a otros agentes mutagénicos. También se trabajó en estructura cromosómica normal y patológica, especialmente a nivel de la región y secuencias teloméricas. En este período se contó con la financiación del Consejo de Seguridad Nuclear y dos proyectos de la Comunidad Europea. Se actuó como experto consultor de la Comisión de Protección Radiológica de la Unión Europea, así como del proyecto de la Sociedad Española de Patología Respiratoria (SEPAR-PRESTIGE), para la valoración del daño genotóxico por la exposición al fuel vertido por el Prestige.

Hacia finales de los 90 se inventó la metodología DBD-FISH (DNA Breakage Detection-Fluorescence In Situ Hybridization) para el estudio *in situ* del daño inducido en secuencias específicas del ADN. Su posterior aplicación a espermatozoides, hacia principios de los 2000, dio lugar al desarrollo del test SCD (Sperm Chromatin Dispersion) para determinar de modo simple

la frecuencia de espermatozoides con ADN fragmentado. Gracias a la colaboración con la Unidad de Genética de la Universidad Autónoma de Madrid, el test fue patentado y se distribuye a nivel comercial en todo el mundo, a través de una spin-off en el Parque Científico de Madrid. El grupo pasó a establecerse definitivamente en la Unidad de Genética del CHUAC, a través de un contrato Miguel Servet. Esta línea sobre fertilidad se ha mantenido desde entonces, siendo referencia a nivel mundial en daño del ADN de espermatozoides. En relación con este tema, en octubre de 2007 fue entrevistado para *The Times*, *The Guardian*, *Daily Telegraph*, *New Scientist* y la BBC.

En esta fase se fue estableciendo una colaboración estrecha con el grupo de investigación en enfermedades reumatológicas del INIBIC, aplicando las metodologías propias del grupo, para el estudio de daño genético en dichas patologías. Simultáneamente, se inició otra línea de colaboración con el grupo de investigación de Microbiología del INIBIC, aplicando sus metodologías para el desarrollo de nuevos sistemas de detección rápido de resistencia bacteriana a diferentes clases de antibióticos. Esto dio lugar a la familia de kits Micromax, con cinco patentes a nivel internacional y la financiación mediante un proyecto de la Comunidad Europea.

Líneas de trabajo – objetivos científicos

El programa de Toxicogenética pretende desarrollar y aplicar metodologías para la evaluación de la integridad del material genético en diferentes tipos celulares, considerando la estabilidad del ADN y los cromosomas, así como la respuesta a agentes genotóxicos. Estas metodologías pueden ser aplicadas en diversos campos relevantes de la medicina, como el de la mutagénesis, especialmente sobre el efecto de las radiaciones ionizantes, envejecimiento, las enfermedades reumatológicas y la infertilidad. Esta perspectiva puede ser relevante para avanzar en el conocimiento fisiopatológico de estas enfermedades o procesos, frecuentes en nuestro entorno. Por otra parte, la evaluación del material genético y otros componentes celulares puede ser un marcador de la efectividad de ciertos quimioterápicos o antibióticos, en microorganismos infecciosos, o de la seguridad biológica de las posibles terapias de medicina regenerativa. En conclusión, dentro de este programa general de investigación en toxicogenética, y de acuerdo con las perspectivas y líneas actuales desarrolladas en el INIBIC, se establecen cuatro subprogramas.

<u>Subprograma 1: Daño del ADN inducido por radiaciones ionizantes y otros mutágenos</u>

Dicha línea clásica es la matriz del resto. En estos últimos años el grupo ha sido partner en dos proyectos de la Comunidad Europea y ha desarrollado una patente, diseñando una nueva

técnica (TCCA: Telomere Chromatin Condensation Assay) para evaluar la integridad de la estructura del telómero. El grupo es representante del Servizo Galego de Saúde (SERGAS) en la plataforma europea MELODI (Multidisciplinary Low Dose Initiative), que elabora las líneas prioritarias de investigación en exposición a dosis bajas de radiaciones ionizantes. Igualmente, está integrado en la plataforma nacional PEPRI, de I+D en Protección Radiológica.

Objetivo general: El objetivo para los próximos años es tratar de mantener esta línea, en función de las nuevas perspectivas que surjan de la plataforma MELODI y del Consejo de Seguridad Nuclear.

Subprograma 2: Daño del ADN en espermatozoides

Gracias a la invención del test SCD y del kit Halosperm, el grupo ha pasado a convertirse en líder del estudio de la integridad del ADN de espermatozoides, estableciendo múltiples colaboraciones con grupos punteros nacionales, que incluyen la Universidad Autónoma de Madrid (UAM) y el IVI de Valencia, GINEMED de Sevilla, así como internacionales (prof. Christopher de Jonge, Minnesota, y Dr. Ashok Agarwal, Cleveland Clinic, prof. Steve Johnston, Queensland University).

Objetivo general: desarrollo técnico y aplicaciones clínicas de la determinación de la fragmentación del ADN en espermatozoides humanos y de diferentes especies animales.

Objetivos concretos:

- Mejora del diseño de la técnica SCD, simplificación de la misma y adaptación para una mejor aplicación comercial en los laboratorios de andrología y reproducción asistida.
- Evaluación de la influencia del nivel de espermatozoides con ADN fragmentado en la fertilidad.
- Estudio de los mecanismos de generación de fragmentación del ADN en los espermatozoides. Influencia de diversas patologías andrológicas (infecciones, cáncer, varicocele, etc.) en el nivel de fragmentación del ADN de los espermatozoides.
- Toxicología reproductiva. Evaluación del posible efecto toxicológico de agentes físicos, químicos y biológicos.
- Explotación de la determinación de la fragmentación del ADN en la evaluación de la reproducción de especies animales de interés ganadero, conservacional o como modelo científico.

Subprograma 3: Modificaciones genómicas en pacientes con enfermedades reumatológicas

La Unidad de Investigación de la XXIAC, dirigida por el Dr. Francisco Blanco García, lleva más de 15 años trabajando con condrocitos de pacientes artrósicos, y acumulando un banco de muestras de sangre periférica de pacientes con diversas patologías reumatológicas realizando trabajos punteros en el campo de la fisiopatología de la enfermedad degenerativa articular y otras enfermedades reumatológicas. Del interés de ambos grupos han surgido varios proyectos financiados por el FIS, para estudio secuencial de la evolución de las secuencias teloméricas, así como el análisis del epigenoma en condrocitos artrósicos. Además, nuestro grupo forma parte del proyecto integrado de excelencia, en marcha actualmente, financiado por el ISCIII, dirigido por el Dr. Francisco Blanco. Así, nuestra línea ya se complementa e integra con la línea de investigación de Reumatología.

Objetivo general: Descubrir e Investigar posibles marcadores genéticos en patologías reumatológicas.

Objetivos concretos:

- Determinar la longitud de las secuencias teloméricas en los leucocitos de sangre periférica de individuos con diferentes patologías reumatológicas, inflamatorias y no inflamatorias.
- Determinar la variación a lo largo del tiempo de la longitud de las secuencias teloméricas en pacientes con enfermedades reumatológicas, así como la influencia de la intensidad de la patología en los tipos de tratamiento y su evolución.
- Desarrollo de técnicas de PCR digital para la cuantificación de secuencias nucleares y mitocondriales, a nivel celular y en plasma circulante, en patologías reumatológicas.

<u>Subprograma 4: Daño del ADN y de la pared celular de microorganismos</u>

Esta es una línea de gran impacto sanitario, cuyo objetivo general es el desarrollo de tecnologías para la determinación rápida de resistencia a antibióticos. La colaboración con el Dr. Germán Bou Arévalo, investigador principal del grupo de Microbiología del INIBIC, permite realizar estudios con muestras clínicas, habiéndose constatado el interés teórico y práctico de la aplicación de nuestras metodologías al estudio de la biología bacteriana. También es importante la colaboración con la Universidad Autónoma de Madrid (UAM), especialmente la Unidad de Genética y la empresa Halotech DNA SL. El grupo pertenece a REIPI (Red Española de Investigación en Patología Infecciosa), del ISCIII.

Objetivo general: desarrollo de tecnologías para la determinación simple y rápida de sensibilidad o resistencia a antibióticos.

Objetivos concretos:

- Desarrollo y validación de una nueva técnica para determinar, de modo sencillo, la sensibilidad o resistencia a quinolonas.
- Diseño, desarrollo y validación de técnicas para determinar de modo sencillo y rápido la sensibilidad o resistencia a antibióticos de diferentes familias que actúan de modo conjunto, simultáneo.
- Desarrollo de sistemas automatizados de análisis de imagen y lectura de resultados obtenidos mediante las técnicas.
- Patentes y enfoque comercial de los productos en desarrollo.

Metodología de trabajo – técnicas y herramientas específicas diferenciales

En todos los subprogramas es imprescindible aplicar técnicas de microscopía de campo claro y fluorescencia, con plataformas automatizadas, incluyendo sistemas de captura y análisis de imagen digitalizada.

Se incluyen cultivos celulares, tanto de eucariotas como de procariotas, y técnicas de citogenética-mutagénesis y de genética molecular como PCR cuantitativa en tiempo real, PCR digital, high-resolution melting, hibridación In situ fluorescente, secuenciación Sanger y NGS.

El grupo posee gran experiencia en cuantificación de secuencias de ADN teloméricas y ha inventado y patentado diferentes técnicas propias:

- DBD-FISH (DNA Breakage Detection-Fluorescence In Situ Hybridization) para estudio del daño inducido en secuencias específicas del ADN.
- Test SCD (Sperm Chromatin Dispersion) para determinar de modo simple la frecuencia de espermatozoides con ADN fragmentado.
- TCCA: Telomere Chromatin Condensation Assay) para evaluar la integridad de la estructura del telómero.
- Kits Micromax. Variantes para determinar sensibilidad-resistencia a quinolonas, antibióticos que afectan la síntesis del peptidoglicano o antibióticos inhibidores de síntesis de proteínas en bacterias.

Actividades actuales y futuras del grupo

<u>Proyectos de investigación en curso</u>

Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS). PI14/01346. Desarrollo y validación de un procedimiento simple para la determinación rápida de la resistencia bacteriana a antibióticos inhibidores de la síntesis de proteínas. José Luis Fernández (IP), María Tamayo. 187.852,50 €. Años 2015-2017. Prorrogado hasta marzo 2019.

Proyecto integrado de excelencia (FEDER). PIE16/00054. Identification of clinical phenotypes on Osteoarthritis (OA) disease through Big Data approach. José Luis Fernández (IP). Coordinador: Francisco Blanco. 523.820,00 €. Años 2017-2019.

Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS). PI17/01987. Análisis dinámico de parámetros de fisiología telomérica, como marcadores de incidencia y/o progresión de osteoartritis. José Luis Fernández (IP), Alejandro Mosquera, Iria González e Isidoro López. 188.457,50€. Años 2018-2020.

Proyectos de investigación en fase de planificación y diseño

a) En colaboración con el grupo de Reumatología del INIBIC

- Estudio de la fisiología telomérica en diferentes patologías reumatológicas, con componente inflamatorio local o sistémico.
- Estudio de secuencias en ADN libre en plasma en individuos con diversas patologías reumatológicas. Tecnología de PCR digital.

b) En colaboración con el grupo de Microbiología del INIBIC

- Determinación rápida de resistencia a cotrimoxazol en patógenos gram-negativas.
- Determinación rápida de resistencia-sensibilidad a mezclas de antibióticos en patógenos gram-negativos.
- Desarrollo comercial de las aplicaciones derivadas de los resultados de la línea de invención de sistemas rápidos de determinación de sensibilidad-resistencia a antimicrobianos.

Principales colaboraciones con otros grupos

Tal como se ha detallado, el grupo de toxigenética mantiene una colaboración estrecha y fructífera, desde hace varios años, con dos grupos de gran peso dentro del INIBIC, lo cual ha dado lugar a dos líneas consolidadas o subprogramas de investigación:

- Grupo de investigación en Reumatología, dirigido por el Dr. Francisco Blanco.

- Grupo de investigación en Microbiología, dirigido por el Dr. Germán Bou.

A nivel nacional e internacional, destacan colaboraciones de larga evolución con grupos punteros nacionales e internacionales en relación con fertilidad, especialmente con la fragmentación del ADN de los espermatozoides: prof. Jaime Gosálvez, Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Dr. Pascual Sánchez, Clínica GINEMED de Sevilla, así como internacionales; prof. Christopher de Jonge, Minnesota, Dr. Ashok Agarwal, Cleveland Clinic, prof. Steve Johnston, Queensland University, prof. Sandro Esteves, Clínica Androfert, Campinas-Brasil, prof. Juan Felipe Vélez, Clínica Pasteur, Brest-Francia. Fruto de ello son decenas de publicaciones en los últimos 15 años.

En relación con la línea de mutagénesis-radiaciones, debemos destacar la colaboración con la Dra. Iria González, que formó parte de nuestro grupo, y está actualmente en la Universidad Autónoma de Madrid (UAM), trabajando sobre la regulación del ARN telomérico (TERRA) y sus modificaciones por la radioexposición. También es de destacar la colaboración con la Dra. Elva Cortés, Universidad de Nuevo León-Instituto Mexicano de la Salud, que trabaja sobre el DBD-FISH y el test SCD como biomarcadores de daño genético y en patología neoplásica.

Contribución al desarrollo del SNS a través de mejoras en la práctica clínica

Subprograma de daño del ADN en espermatozoides

En cuanto a esta línea, se continuará con la colaboración con la UAM y empresas del sector. La valoración de la calidad de la cromatina del espermatozoide está siendo considerada como un nuevo parámetro de calidad seminal. Los avances en la evaluación de la integridad del ADN del espermatozoide tendrán un gran valor, por ejemplo, en los programas de reproducción asistida, mediante FIV o ICSI. Los resultados de la experimentación básica permitirán seleccionar aquellas mejores muestras seminales, de las proporcionadas por un individuo, o las de donantes seminales, empleadas en las metodologías de reproducción asistida. A nivel de la práctica clínica, la evaluación de la calidad del ADN y de la cromatina se está imponiendo como un parámetro más a determinar de rutina en los seminogramas convencionales. Creemos que además puede ayudar a estimar el nivel de afectación por tóxicos ambientales, o por enfermedades infecciosas o inflamatorias, y la respuesta a tratamientos específicos. Nuestros estudios y nuestra metodología pueden contribuir con importantes aportaciones en este sentido.

Subprograma de modificaciones genómicas en pacientes con enfermedades reumatológicas

La identificación de procesos genéticos envueltos en las patologías reumatológicas puede permitir identificar marcadores de gran relevancia, dada su escasez en este campo. La

determinación de las posibles lesiones o modificaciones del ADN pueden ayudar a entender las repercusiones del proceso reumatológico a nivel de los núcleos de los condrocitos y cómo estas, a su vez, pueden repercutir en la progresión de la enfermedad. La búsqueda de dianas terapéuticas puede beneficiarse de esta mejor comprensión de las posibles disfunciones a nivel genético. El descubrimiento de biomarcadores y su validación pueden ser objeto de traslación a la práctica clínica. La puesta a punto de técnicas sencillas para su determinación puede dar lugar a patentes con posible explotación comercial.

Subprograma de daño del ADN y de la pared celular en microorganismos

En cuanto a la aplicación en Microbiología, la línea puede ser relevante, dada la necesidad de promover la investigación en los aspectos de la eficacia y seguridad de las terapias. La detección rápida de la sensibilidad o resistencia a un antibiótico permite ganar tiempo y ahorrar dinero en el tratamiento de la infección, disminuyendo la morbilidad, reduciendo la posible estancia hospitalaria o baja laboral y ganando en eficacia. La elección y administración urgente del antibiótico correcto puede ser clave en el éxito terapéutico, en ciertas situaciones clínicas, como es el caso de algunas infecciones de pacientes en UCI. Además, el tratamiento correcto inicial evita el desarrollo y difusión de cepas multi-resistentes, de gran impacto sanitario. El desarrollo de nuestras técnicas puede dar lugar a patentes, con interés en la industria farmacéutica.

5.3. Regulación de la Expresión Génica y Aplicaciones (EXPRELA)

Presentación/descripción del grupo

Composición del grupo PDI (por orden de antigüedad)

- Mª Esperanza Cerdán Villanueva (Catedrática).
- María Isabel González Siso (Catedrática).
- María Esther Rodríguez Belmonte (Profesora Titular).
- Manuel Becerra Fernández (Profesor Titular).
- Mónica Lamas Maceiras (Contratada Doctora).
- Ángel Vizoso Vázquez (Profesor Interino).
- Aída Inés Barreiro Alonso (Profesora Interina).

El grupo mantiene una media estable de 4/5 estudiantes de doctorado a lo largo de su trayectoria. En el curso 2018-19 los estudiantes predoctorales han sido:

- María Cámara Quílez
- Juan José Escuder Rodríguez
- Mª Eugenia de Castro de Antonio
- Martín Salamini Montemurri (Becario FPU)

Líneas de trabajo – objetivos científicos

Línea 1. Papel de las proteínas HMGB en cáncer

Los objetivos científicos de esta línea se centran en el estudio de las proteínas y lncRNAs que interactúan con HMGB1 y HMGB2 y sus implicaciones en la deriva de las células a la malignidad. También se considera su papel en la resistencia desarrollada frente a los compuestos utilizados en la quimioterapia.

Línea 2. Sistemas de expresión y modificación de proteínas con aplicaciones industriales, sanitarias y nutricionales

Los objetivos científicos que se persiguen en esta línea son varios: a) valoración de material genético de organismos no cultivables mediante la construcción y cribado de metagenotecas para la producción de nuevas proteínas; b) Estudios para relacionar la estructura y la función de diversas proteínas con la finalidad de modificarlas mediante técnicas de ingeniería de proteínas y mejorar sus usos y aplicaciones.

Metodología de trabajo – técnicas y herramientas específicas diferenciales

Métodos de detección de interacciones proteína-proteína y proteína-ligando (DNA o RNA)

In vivo: Mono-Híbrido, Doble-Híbrido, Triple-Híbrido, Inmunoprecipitación-Western, Inmunoprecipitación-MS, Chromatin-Immunoprecipitation (ChIP), RNA-Immunoprecipitation (RIP).

In vitro: Calorimetría (ITC + DSC), Fluorescent Anisotropy, Surface Plasmon Resonance, FRET, EMSA.

Análisis de la expresión génica

Transcriptomas mediante DNA-arrays y RNAseq, análisis de promotores mediante deleciones, utilización de genes reporteros, cuantificación de RNAs por qPCR, modificación de promotores para regulación génica dirigida, siRNA.

Expresión, purificación y caracterización de proteínas

Preparación de metagenotecas. Expresión heteróloga de proteínas de interés en células bacterianas, levaduras y células en cultivo. Purificación de proteínas mediante cromatografía, centrifugación diferencial y otras técnicas complementarias. Mutación de proteínas por diversas técnicas como prone-PCR, mutagénesis dirigida, etc. Estudios biofísicos de proteínas mediante dicroísmo circular, ultracentrifugación analítica, proteólisis limitada o DSC. Cristalización de proteínas y estudios de su estructura por difracción de rayos X o RMN (estas dos últimas técnicas en colaboración con grupos especializados con los que venimos trabajando desde hace varios años).

Actividades actuales y futuras del grupo

Actividades actuales del grupo

Los miembros del grupo están llevando a cabo dos proyectos de investigación, uno de cada una de las líneas de investigación.

Línea1: Papel de las proteínas HMGB en cáncer

Proyecto financiado vigente: "Búsqueda de Interacciones HMGB-lncRNAs útiles en diagnóstico de cáncer de ovario (OVARNAPROMA)", financiado en la convocatoria de Proyectos de Investigación en salud del Instituto de Salud Carlos III (Ref. PI18/01714). La principal problemática en el tratamiento del cáncer de ovario se centra en conseguir un diagnóstico inicial antes de que la enfermedad alcance un estadio de peor pronóstico. Las proteínas HMGB, relacionadas con estrés oxidativo, están también implicadas en varios tipos de cáncer, incluido el de ovario, donde la expresión de HMGB1/2 se ve incrementada y, además, son proteínas capaces de unirse a RNA estabilizándolo. Diversos ncRNA ven alterada su expresión en cáncer de ovario y podrían ser utilizados como biomarcadores. En este proyecto proponemos un estudio de interactoma entre HMGB1/2 y ncRNAs asociados a estas proteínas. En una primera fase se utilizarán líneas celulares en cultivo para el descubrimiento de interacciones específicas y posteriormente se analizarán sus niveles en sueros de pacientes. El proyecto se centra en la búsqueda de asociaciones ncRNA-proteína que puedan ser detectadas en estadios FIGO I y II, así como profundizar en el conocimiento de las secuencias implicadas en la interacción entre ambos tipos de moléculas, buscando posibles dianas terapéuticas. En este proyecto colaboramos con el INIBIC a través del Servicio de Oncología del CHUAC, contando con la participación en el proyecto de la oncóloga María Quindós Varela.

Línea 2: Sistemas de expresión y modificación de proteínas con aplicaciones industriales,

sanitarias y nutricionales

Proyecto financiado vigente: "Producción dirigida de XOS para distintas aplicaciones alimentarias mediante tecnologías enzimáticas innovadoras (PRODIXOS)", financiado en la convocatoria de 2018 del Programa Estatal de I+D+i Orientada a los Retos de la Sociedad. El trigo es el cereal con mayor tasa de producción en España y en Europa, y el que genera la mayor cantidad de residuos biomásicos. Por el contenido y la composición química de la fracción hemicelulósica, el trigo es un caso representativo del resto de cereales. El Proyecto PRODIXOS propone desarrollar un proceso biotecnológico para convertir la paja de trigo en productos de alto valor añadido derivados de la fracción hemicelulósica con interesantes aplicaciones en la industria alimentaria como prebióticos, agentes encapsulantes y espesantes. Para ello, pretendemos aplicar una combinación adecuada de una xilanasa y una beta-xilosidasa termofílicas con el fin de modular la hidrólisis de la paja hacia la producción dirigida de xilooligosacáridos (XOS) con distinto grado de polimerización en función del tipo de aplicación requerida. El plan de trabajo incluye la búsqueda de los genes que codifican nuevas endoxilanasas y beta-xilosidasas termofílicas mediante metagenómica funcional, implementando la tecnología microfluídica como un sistema de cribado de alto rendimiento. El proyecto propone la producción heteróloga de las nuevas enzimas y una novedosa aplicación alimentaria de los xilooligosacáridos producidos, consistente en su uso como encapsulantes de péptidos bioactivos para incorporar a alimentos funcionales. El bioproceso propuesto, limpio y versátil, minimizará la generación de subproductos tóxicos y contaminantes asociados a los pretratamientos físico-químicos de materiales lignocelulósicos habitualmente empleados en biorrefinerías. Este proyecto es en colaboración con el grupo de la profesora María Luisa Rúa de la Universidad de Vigo.

<u>Actividades futuras del grupo</u>

El grupo está trabajando ahora en estudios preliminares para el desarrollo de nuevos proyectos para los que buscará financiación en concurrencia competitiva a convocatorias nacionales e internacionales:

Línea1

Proyecto a futuro: "Desarrollo de nanopartículas como nuevos agentes terapéuticos en cáncer de ovario". Las nanopartículas serán producidas en levaduras y estarán basadas en combinar estrategias jerárquicas de reconocimiento de las células diana con sistemas booleanos para la liberación del citotóxico.

Línea 2

Proyecto a futuro: "Desarrollo de nuevas estrategias antimicrobianas en *Streptococcus pneumoniae* basadas en bloquear la ruta la síntesis de ácidos teicoicos (AT)". Debido a un uso excesivo de antibióticos durante las últimas décadas con fines profilácticos, se ha observado un aumento en el número de cepas resistentes a los antibióticos actuales que, sumado a una falta de vacunas efectivas, impiden el control de este patógeno. Los AT son glicopolímeros anclados a la membrana o pared celular de Gram+ que se consideran factores de virulencia *sine qua non*, con funciones críticas en la viabilidad bacteriana durante la división celular, la patogénesis, la resistencia a los antibióticos β-lactámicos y en la evasión inmunitaria, bloqueando la acción de péptidos catiónicos antimicrobianos del huésped o limitando los efectos del complejo de ataque de membrana (lisis osmótica por formación de poros). En este proyecto se realizarán estudios estructurales (mediante cristalografía de rayos X y RMN) y biofísicos (CD, DSC, ITC, etc.) de varias enzimas componentes de la ruta de biosíntesis de AT para el desarrollo futuro de una vacuna efectiva. También se proyecta el aislamiento y producción de varios scaffolds proteicos no inmunoglobulínicos que actúen como antibióticos capaces de bloquear la síntesis de AT y su incorporación al espacio extracelular, impidiendo así el desarrollo del proceso infeccioso.

Principales colaboraciones con otros grupos

Con otros grupos del Instituto INIBIC

EXPRELA colabora con el grupo de Plasticidad Epitelial y Metástasis que lidera Angélica Figueroa Conde-Valvís. EL grupo EXPRELA utiliza los servicios del laboratorio de Proteómica del INIBIC y colabora con los investigadores del mismo.

Colaboraciones externas

EXPRELA mantiene colaboraciones nacionales e internacionales con los siguientes grupos e investigadores:

- El grupo del Dr. Wendel Silveira (Federal University of Viçosa. Brasil) en el estudio del secretoma, genoma y transcriptoma en respuesta a estrés de la levadura *K. marxianus* UFV-3.
- El grupo del Dr. Andreas K. Gombert (Universidad de Campinas, Brasil) en el estudio de *K. marxianus* como hospedador para la expresión heteróloga de proteínas.
- El grupo de la Dra. Elizabeth Dinsdale del departamento de Ciencia Computacional de la San Diego State University (USA) para la secuenciación y análisis de un metagenoma.
- En 2016 iniciamos una colaboración con el grupo de la Dra. Jioty Choudhary y la Dra.

Mercedes Pardo, London, (UK) para la utilización de técnicas de espectrometría de masas en la investigación de interactómica.

- En 2018 iniciamos una colaboración con el grupo del Dr. Adnane Achour del Karolinska Institutet, Estocolmo (Suecia) para un proyecto de biología estructural.
- En 2018 iniciamos una colaboración con el grupo del Dr. Fabrice Neiers de la Universidad de Burgundy, Dijon (Francia) para un proyecto de biología estructural.
- El grupo de la Dra. Juliana Sanz Aparicio (Instituto Rocasolano. Madrid) en proyectos relacionados con cristalografía de rayos X.
- El grupo de la Dra. María Luisa Rúa (Universidad de Vigo) en proyectos relacionados con enzimas y termófilos.
- La empresa Galchimia en proyectos de aplicación de nuevas enzimas.
- El Dr. Berenguer (Universidad Autónoma de Madrid) en proyectos relacionados con microfluídica y screening de genotecas.

Contribución al desarrollo del SNS a través de mejoras en la práctica clínica

En el caso de resultados derivados del proyecto OVARNAPROMA: La utilización de lncRNAs o miRNAs en biopsias líquidas es un campo en expansión, aunque el número de estudios es todavía limitado, y requiere de un mayor conocimiento básico sobre los mecanismos de regulación mediados por lncRNAs para poder ser llevado a la práctica de forma generalizada. Sin embargo, al menos existen en el mercado dos tests de diagnóstico basados en lncRNAs “ExosomeDx Intelliscore “y “Progensa PCA3”, ambos para cáncer de próstata. A través del proyecto OVARNAPROMA pretendemos contribuir en esta línea a la búsqueda de asociaciones RNA-proteína que puedan ser utilizadas como marcadores específicos en el diseño de test de diagnóstico para cáncer de ovario y que permitan identificar estadios FIGO I y II de forma más rápida y sencilla, mejorando el pronóstico de las pacientes.

Los resultados que podrían ser objeto de protección en el proyecto PRODIXOS son el proceso enzimático de transformación de paja de trigo en XOS y el procedimiento para la encapsulación de bioactivos utilizando XOS. Varias empresas han mostrado su interés en evaluar, dentro de sus respectivos ámbitos de negocio, las aplicaciones concretas de las nuevas enzimas o los xilooligosacáridos obtenidos como productos finales que resulten de su interés.

El desarrollo de nanopartículas dirigidas específicamente a células de ovario y con diversos “cargos” tiene importancia traslacional en el diagnóstico (por imagen) y en el tratamiento

dirigido.

El bloqueo de la ruta de ácidos teicoicos tiene también importancia traslacional en el desarrollo de nuevos agentes anti-infecciosos y vacunas.

5.4. Investigación en Microbiología

Presentación/descripción del grupo

El equipo investigador inicia su andadura hace 17 años con la incorporación de su investigador principal (IP), Dr. Germán Bou, al Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC) mediante un contrato de investigación Miguel Servet. Actualmente, el IP está en plantilla en el hospital como Jefe de Servicio, es Profesor Asociado de Microbiología en la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela, Coordinador del grupo de Microbiología del INIBIC y divide su trabajo entre la asistencia, la docencia y la investigación. El IP posee en estos momentos publicados más de 250 manuscritos revisados por pares, destacando entre ellos por su interés e índice de impacto los siguientes trabajos: i) Nature. 1994.369: 371-8; ii) FEMS Microbiology Reviews.1999.174:185-190; iii) J. Clin. Investigation.2001.107: 207-215; iv) Proc.Nat. Acad. Sci. 2007. 104: 5354-9; v) Curr Med Chem. 2009;16(28):3740-65; vi) J Proteome Res. 2011. 10: 3399-417; vii) J Am Chem Soc. 2010. 132(38):13320-31; viii) Emerg Infect Dis. 2011.17(6):1064-7; ix) Clin. Microb. Rev. 2013. 26: 185-230.; x) Infect. Immun. 2014. 82: 4666-80; xi) Nature Com. 2017 May 26,8:15480.

Ha sido inventor o co-inventor de ocho patentes en relación a técnicas rápidas de diagnóstico en microbiología y desarrollo de vacunas bacterianas y ha dirigido más de 30 proyectos científicos a nivel autonómico, nacional o europeo (VII Programa Marco e IMI). Fue seleccionado en 2016 como investigador principal dentro de un programa de investigación traslacional financiado por Obra Social la Caixa-Caixa capital Risk (www.caixaimpulse.com) conducente a la creación de una spin-off. En la actualidad, es el coordinador del programa de Resistencias a Antimicrobianos dentro de la RETICS REIPI (Red Española Investigación Patología Infecciosa) (www.reipi.org).

Posee también numerosos contratos con empresas privadas del sector, Pfizer, MSD, Roche, Soria-Melguizo, Biofabri, ABAC Therapeutics, etc. en relación con el estudio de la actividad de nuevos antimicrobianos, desarrollo de métodos diagnósticos, estudio de nuevos mecanismos de acción de antibióticos y desarrollo de vacunas con fines veterinarios. Ha liderado también algunos ensayos clínicos en el hospital.

En la actualidad, posee más de 16.295 citaciones y un índice H de 58. El Dr. Bou ha sido miembro

del "Scientific Affairs Subcommitte" del ESCMID (Sociedad Europea Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica) en el Área de "Antimicrobial resistance and susceptibility testing" (2012-2016) y es en la actualidad miembro del Editorial Board del "Journal of Clinical Microbiology" (2015-2020). En 2010, la Sociedad Americana de Microbiología (ASM) le concedió el ICAAC Program Committee Award en el área de la resistencia a antibióticos y mecanismos. En 2017, la ESCMID le reconoció con el título honorífico ESCMID Fellow por excelencia profesional y gran servicio a la profesión y a la sociedad. También fue nombrado en 2017 académico de número de la Real Academia de Farmacia de Galicia.

Como resumen, el grupo de investigación del Dr. Bou se constituye por: cuatro investigadores senior (dos Miguel Servet, un estabilizado programa autonómico y un Joan Rodés), ocho investigadores post-doctorales, ocho investigadores pre-doctorales, un técnico de investigación y un personal administrativo.

Cada investigador senior dirige sus propias líneas de investigación, que se indican abajo.

Líneas de trabajo – objetivos científicos

El grupo de Microbiología tiene entre sus objetivos generales mejorar aspectos relacionados con la microbiología y la patología infecciosa desde distintos puntos de vista: diagnósticos, terapéuticos, profilácticos o preventivos y más básicos en la generación de conocimiento. Por todo ello, su investigación se dirige desde la investigación más básica a más clínica, siendo por ello muchas veces traslacional.

La investigación del grupo de microbiología se desarrolla en distintos subprogramas:

Subprograma 1: A) Antibióticos. Mecanismos de Resistencia y Estudio de los Mecanismos de Acción; B) Estrategias para erradicar las bacterias multirresistentes no basadas en antimicrobianos: diseño y desarrollo de vacunas bacterianas. IP: Dr. Germán Bou Arévalo.

Dicha línea clásica, resistencia a antimicrobianos, es la matriz del resto. Esta línea de trabajo fue la primera que se implementó en el grupo y que ha permitido la generación de las siguientes líneas de investigación. El estudio de los mecanismos de acción de los antibióticos y de sus mecanismos de resistencia es un tema de alto interés en la actualidad, como así lo ponen de manifiesto distintos organismos internacionales: ONU, OMS... Ha obtenido financiación de distintos organismos, tanto nacionales como internacionales, a nivel autonómico, nacional o europeo (VII Programa Marco e IMI). En la actualidad, se ha establecido una colaboración científica con la empresa ABAC Therapeutics SL en relación al estudio del mecanismo de acción de una seria de antibióticos novedosos y dirigidos selectivamente frente a *Acinetobacter*

baumannii.

Objetivo general: El objetivo para los próximos años es tratar de mantener esta línea, en relación a aumentar la capacidad de financiación y avanzar en el proyecto empresarial de Biobalmis SL aumentando la conexión y facturación con el sector veterinario.

Subprograma 2: Microbioma y su interacción con patologías y farmacomicrobiómica. IP: Dra. Margarita Poza.

Entre sus líneas de investigación destacan: 1) descripción de nuevas alternativas terapéuticas antimicrobianas mediante Nanotecnología, vehiculizando fármacos antimicrobianos en nanosistemas y 2) la colaboración con diferentes grupos de investigación del CHUAC y de otros centros y universidades españolas, con el objetivo de estudiar el papel del microbioma humano en diversas patologías (fibrosis pulmonar, cáncer colorectal, de pulmón, de mama, trasplantes de corazón, demencia, etc.).

Recientemente, se ha incorporado una plataforma de secuenciación (miSeq Illumina) para ahondar en el estudio de la genómica y en el impacto del microbioma en enfermedades y en respuesta terapéutica. Así, la Dra. Poza ha participado, junto al servicio de oncología, en la creación de una nueva plataforma en el CHUAC destinada al estudio del impacto del microbioma sobre el cáncer y sobre la respuesta a tratamientos antitumorales.

Objetivo general: desarrollo de tecnologías y protocolos concretos para el estudio del microbioma humano y su impacto la etiología y desarrollo de diferentes enfermedades, así como en la respuesta a fármacos empleados en patologías específicas, poniendo especial interés en el campo de la oncología. El objetivo final consistiría en mejorar el diagnóstico, conocer mejor los riesgos a padecer la enfermedad y alcanzar protocolos de medicina oncológica personalizada que mejorasen las respuestas a las terapias.

Subprograma 3: Grupo de Microbiología Clínica Adaptativa. IP: Dra. María Mar Tomás Carmona.

Médico Especialista en Microbiología Clínica, Investigadora Senior Estabilizada SERGAS y Facultativa del Servicio de Microbiología del CHUAC, presenta una amplia experiencia en investigación traslacional gracias a su formación en investigación básica, así como en Microbiología y Parasitología Clínica (http://www.sophos-saude.org/). Actualmente, sus líneas de investigación se centran:

- Estudio de nuevas técnicas diagnósticas moleculares.
- Análisis de mecanismos moleculares de tolerancia y persistencia bacteriana en búsquedas de nuevas dianas terapéuticas.

- Mejora de terapias anti-infecciosas como la terapia de fagos y la anti-virulenta.

Objetivo general: Descubrir nuevas terapias basadas en el uso de bacteriófagos y en agentes antivirulentos.

Subprograma 4: Nuevas estrategias antimicrobianas o antivirulentas frente a patógenos multirresistentes. IP: Dr. Alejandro Beceiro Casas.

El Dr. Beceiro inició en el año 2014 un contrato como investigador del programa Miguel Servet del Instituto de Salud Carlos III, tras finalizar un periodo como investigador postdoctoral Juan de la Cierva. Posee amplia experiencia en el campo de la biología molecular y celular, microbiología, proteómica y desarrollo de modelos de infección experimental, aplicados al estudio de la resistencia a antimicrobianos, a la búsqueda de nuevas dianas bacterianas y desarrollo y evaluación de nuevos compuestos antimicrobianos.

Objetivo general: desarrollo de tecnologías/productos para bloquear mecanismos de resistencia a antimicrobianos y combatir infecciones mediante otras estrategias.

Subprograma 5: Métodos proteómicos para la detección temprana de microorganismos resistentes y clones de alto riesgo bacterianos. IP: Dra. Marina Oviaño García.

Química Especialista en Microbiología Clínica e Investigadora Senior del programa Juan Rodés en el Instituto de Investigación Biomédica (INIBIC) desde este mismo año. Es también, Facultativa del Servicio de Microbiología del CHUAC, donde lidera la unidad de control de la infección y microorganismos multirresistentes. Además de simultanear la actividad clínica e investigadora, es docente participando como tutora de residentes en el CHUAC. Presenta una amplia experiencia en investigación traslacional gracias a su formación dual tanto en investigación como en microbiología clínica.

Objetivo general: Desarrollo e implantación de métodos rápidos proteómicos en los servicios de microbiología clínica para la optimización del tratamiento antibiótico.

Actividades actuales y futuras del grupo

Proyectos de investigación en curso

Título del proyecto: Design and development of a vaccine for the prevention and eradication of acute and chronic respiratory infections (cystic fibrosis) caused by *Pseudomonas aeruginosa*. IP: Germán Bou Arévalo. Agencia financiadora: Instituto de Salud Carlos III. Fondo de investigación Sanitaria (FIS). Financiación: 170.731 euros. Duración: 3 años (2019-2021). Expediente contrato/proyecto: PI18/0051.

Título del proyecto: Estudio del proteoma bacteriano mediante espectrometría de masas MALDI-TOF como técnica rápida para la detección de enterobacterias productoras de carbapenemasas. IP: Marina Oviaño Garcia. Agencia financiadora: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Financiación: 100.000 euros. Duración: 2 años (2019-2021). Expediente contrato/proyecto: SEIMC 2019.

Título del proyecto: Innovación en la Terapia Fágica para la descolonización de portadores de Enterobacterias BLEEs en la comunidad. IP: Rocío Trastoy. Agencia financiadora: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Financiación: 100.000 euros. Duración: 2 años (2018-2020). Expediente contrato/proyecto: SEIMC 2018.

Título del proyecto: Estudio de los mecanismos implicados en la colonización y epidemicidad del patógeno nosocomial *K. pneumoniae*: búsqueda de nuevas estrategias para erradicar una infección. IP: Astrid Pérez Gómez. Agencia financiadora: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Financiación: 100.000 euros. Duración: 2 años (2016-2018). Expediente contrato/proyecto: SEIMC 2016.

Título del proyecto: Evaluación de nuevas estrategias antimicrobianas mediante silenciamiento de ARN vehiculizado en nanocápsulas e inhibidores enzimáticos. IP: Alejandro Beceiro Casas y Margarita Poza Domínguez. Agencia financiadora: Instituto de Salud Carlos III. Fondo de investigación Sanitaria (FIS). Financiación: 123.420 €. Duración: 3 años (2018-2020). Expediente contrato/proyecto: PI17/01482.

Título del proyecto: Terapia Fágica: Nuevos retos. IP: Maria del Mar Tomás Carmona. Agencia financiadora: Instituto de Salud Carlos III. Fondo de investigación Sanitaria (FIS). Financiación: 110.715 euros. Duración: 3 años (2017-2019). Expediente contrato/proyecto: PI16/01163.

Título del proyecto: Endolisinas Fágicas: Aplicación clínica. IP: Maria del Mar Tomás Carmona. Agencia financiadora: PRIS-II. Financiación: 40.000 €. Duración: 2 años (2017-2018). Expediente contrato/proyecto: PI16/01163.

Título del proyecto: Desarrollo de kits moleculares: Plataforma de Diagnóstico Genómico. IP: Maria del Mar Tomás Carmona. Agencia financiadora: FIPSE. Financiación: 25.000 €. Duración: 1 año (2017). Expediente contrato/proyecto: PI16/01163.

Título del proyecto: Vacunas bacterianas atenuadas: "Vacunas bacterianas atenuadas vivas para la prevención y erradicación de infecciones multirresistentes". IP: Germán Bou Arévalo. Agencia financiadora: Fundación Bancaria La Caixa. Programa CaixaImpulse. Financiación: 70.000 €. Duración: 2 años (2016-2018). Expediente contrato/proyecto: CI16-00057.

Título del proyecto: Programa de Consolidación de Unidades de Investigación Competitivas. IP:

Germán Bou Arévalo. Agencia financiadora: Consellería de Economía, Emprego e Industria. Financiación: 240.000 €. Duración: 4 años (2016-2019). Expediente contrato/proyecto: IN607A-2016/22.

Título del proyecto: Desarrollo de una plataforma universal de vacunas bacterianas vivas atenuadas auxótrofas para D-glutamato: prevención y erradicación de infecciones por bacterias multirresistentes. IP: Germán Bou Arévalo. Agencia financiadora: Instituto de Salud Carlos III. Fondo de investigación Sanitaria (FIS). Financiación: 272.500 euros. Duración: 4 años (2015-2019). Expediente contrato/proyecto: PI15-00860.

Título del Proyecto: Activity of Imipenem-relebactam towards carbapenem-producing Enterobacteriaceae isolated from spanish hospitals. Agencia financiadora: MSD. Duración: 2018-01/01/2019. Financiación: 78.000 €. IP: Germán Bou Arévalo.

Título del proyecto: Identificación del mecanismo de acción de una nueva serie de componentes activos contra *Acinetobacter baumanii*. Agencia financiadora: ABAC Therapeutics SL. IP: Germán Bou Arévalo. Duración: 2016-2019. Financiación: 200.000 €.

<u>Proyectos de investigación en fase de planificación y diseño</u>

1. En colaboración con el grupo de Genética del INIBIC:

- Determinación rápida de resistencia a cotrimoxazol en patógenos gram-negativas.
- Determinación rápida de resistencia-sensibilidad a mezclas de antibióticos en patógenos gram-negativos.
- Desarrollo comercial de las aplicaciones derivadas de los resultados de la línea de invención de sistemas rápidos de determinación de sensibilidad-resistencia a antimicrobianos.
- Estudio multicéntrico para la evaluación de la detección de la hidrólisis de los antibióticos β-lactámicos y carbapenémicos mediante espectrometría de masas MALDI-TOF.

2. En colaboración con el grupo de Neumología del CHUAC:

- Papel del microbioma en la fibrosis pulmonar idiopática.

3. En colaboración con el grupo de Oncología Médica del CHUAC:

- Interacción del microbioma y el cáncer de mama triple negativo.
- Interacción del microbioma y el cáncer de pulmón.

- Interacción del microbioma y el cáncer colorectal.
- Interacción del microbioma y la respuesta a fármacos.

4. Otras colaboraciones:

- Servicio de Anatomía Patológica CHUAC.
- Servicio de Digestivo CHUAC.
- Servicio de Informática CHUAC.
- Servicio de Neumología CHUAC.
- Equipo de microbioma oral de FISABIO Valencia.
- Equipo de Alberto López Bueno, Centro de Biología Molecular Severo Ochoa y UAM.
- Equipo de Nanobiofar, CIMUS.
- Equipo de Luis Actis (Ohio).
- Dra. Concepción González, de la USC.
- Dra. M Jose Alonso, Centro de Investigaciones en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas, USC.
- Dr. Robert Bonomo, del Louis Stokes Cleveland Veterans Affairs Medical Center, Cleveland, USA.
- Dr. Antonio Oliver, del Hospital Son Espases, Palma de Mallorca.

Contribución al desarrollo del SNS a través de mejoras en la práctica clínica

Subprograma 1: A) Antibióticos. Mecanismos de Resistencia y Estudio de los Mecanismos de Acción; B) Estrategias para erradicar las bacterias multirresistentes no basadas en antimicrobianos: diseño y desarrollo de vacunas bacterianas.

A. Antibióticos. Mecanismos de Resistencia y Estudio de los Mecanismos de Acción.

El tema de la multirresistencia antibiótica es de suma importancia en medicina. Diversos organismos internacionales (OMS, ONU, CDC, ECDC, gobierno USA, G-20...) han establecido una estrategia internacional para combatir la resistencia a los antibióticos. De hecho, en septiembre de 2014 el gobierno de USA estableció una estrategia nacional para combatir la resistencia a los antibióticos, opinión totalmente coincidente con el informe de la OMS de abril de 2014 y con las estrategias del gobierno español, totalmente alineado en la actualidad en un Plan Nacional

frente a las Resistencias a los Antimicrobianos que coordina la AEMPS.

En la línea de buscar alternativas terapéuticas o preventivas frente a las infecciones causadas por microorganismos multirresistentes o simplemente de buscar soluciones que mejoran la calidad de vida de los pacientes con fibrosis quística, y que sufren desde edades tempranas de la vida infecciones de repetición por *P. aeruginosa*, que acaban convirtiéndose en refractarias a los tratamientos, se enmarca el presente proyecto.

Por todo, ello, este proyecto se enmarca plenamente con el reto Salud, Cambio Demográfico y Bienestar de la Estrategia Española de Ciencia y Tecnología y de Innovación.

B. Estrategias para erradicar las bacterias multirresistentes no basadas en antimicrobianos: diseño y desarrollo de vacunas bacterianas.

Este proyecto de investigación es tremendamente ambicioso. Pero es realista y tangible, en cuanto que los resultados más que preliminares en tres patógenos estudiados han resultado positivos y esperanzadores. Pretende innovar en el diseño de vacunas bacterianas a través del concepto auxotrofía para D-aminoácidos de pared celular, como es el D-glutámico fundamentalmente, y también D-alanina. Resultados que se han protegido en la patente PCT/EP2014/071926 (actualmente en fases nacionales en USA, Canadá, Europa, Brasil, India, China, Japón, y Australia) y que lo que pretende proteger es la plataforma para el diseño de este tipo de vacunas, más que la vacuna de cada patógeno "*per se*" de manera independiente. Una vez demostrada su utilidad en proteger en un modelo agudo de sepsis (Nature Com. 2017; Virulence 2018), pretendemos avanzar en generar vacunas capaces de proteger en infecciones respiratorias agudas y crónicas causadas por *P. aeruginosa*.

En el año 2014, la Xunta de Galicia dentro de un programa de innovación denominado "Programa de Desarrollo Precomercial de los Resultados de Investigación Sanitaria" (PRIS) seleccionó este proyecto como uno de los 10 mejores en la comunidad. Con su ayuda pudimos avanzar en el proceso de protección intelectual hasta el momento actual. Estamos en fase de constitución de una spin-off que vamos a denominar Biobalmis SL, cuyo capital social va a estar participado por el Servicio Gallego de Salud (SERGAS), Fundación del Hospital (Profesor Novoa Santos) y 3 de los integrantes del grupo de investigación, el IP y las Dras. Moscoso y García Fernández. Se ha redactado el pacto de socios y el acuerdo de transferencia de tecnología y estamos en proceso administrativo de constitución de la misma. Pretendemos que esta empresa sea el instrumento para vehiculizar acuerdos con inversores. En esta línea, el proyecto original de la plataforma de diseño vacunal fue también premiado por la Obra Social La Caixa-Caixa Capital Risk dentro del programa Caixa Impulse 2016. Se ha firmado, de hecho, un acuerdo con CZ veterinaria-Biofabri para el desarrollo de una vacuna con fines veterinarios.

Con todo esto se resalta el gran carácter traslacional que tiene este proyecto, y la importancia de conseguir financiación económica para lograr los objetivos en fase prueba de concepto, que planteamos (fase preclínica no regulatoria). En definitiva, plantear vacunas de nueva generación y que se apliquen a patógenos multirresistentes sobre los que no existe en la actualidad ninguna vacuna en fase clínica con posibilidad de comercialización. En este caso, *P. aeruginosa* en infecciones respiratorias.

Subprograma 2: Microbioma y su interacción con patologías y farmacomicrobiómica.

Se abre por primera vez, desde el grupo de Microbiología junto con el grupo de Oncología Médica del CHUAC, una nueva línea sobre el estudio del microbioma humano en interacción con diversos tipos de cáncer, creándose una plataforma de secuenciación masiva Illumina MiSeq que permite el análisis de cualquier muestra clínica de pacientes con cáncer. El análisis del microbioma de dichas muestras nos informará sobre la etiología y el desarrollo del cáncer. Además, permitirá conocer la predisposición a sufrir cáncer y ayudará a la prevención. Ayudará a predecir la respuesta a las terapias y a modificar dichas respuestas. El impacto que el microbioma tiene sobre nuestra salud está ya más que demostrado. En España, el cáncer es una de las principales causas de morbilidad, con una previsión de 315.413 casos para el año 2035. Los tumores más frecuentes diagnosticados en España en el año 2017 fueron los colorrectales, de próstata, pulmón, mama, vejiga y estómago. Durante el año 2017, el cáncer de pulmón en España alcanzó 28.645 casos, cifra solamente superada por el cáncer colorrectal y el de próstata y, en el caso de varones, solo se supera la incidencia para el caso del cáncer de próstata.

Este subprograma 2 tiene un carácter traslacional, ya que se pretende en un futuro cercano implantar esta tecnología a la práctica clínica. El desarrollo de este subprograma ayudará a prevenir, mejorar los tratamientos y establecer nuevos tratamientos antitumorales personalizados; medicina oncológica personalizada. Se podrá predecir la respuesta a fármacos muy costosos, tales como los inmunoterápicos, lo que implica poder ahorrar al SNS grandes costes y evitar efectos secundarios indeseables al paciente, e incluso la muerte.

Además, esta línea de microbioma es claramente transversal, ya que está más que demostrado que el microbioma influye en diversas patologías. Por ello, se puede estudiar con esta plataforma el microbioma y su interacción en ámbitos tan diversos como la dermatología, la neumología, la endocrinología, la cardiología, la reumatología, la neurología, etc., además de la oncología. Hoy en día son innumerables las áreas que se pueden estudiar desde el punto de vista del microbioma. El estudio del microbioma ha emergido de forma espectacular en los últimos años para convertirse en un elemento central de cualquier tema relacionado con la salud humana.

Subprogramas 3 y 4: Grupo de Microbiología Clínica Adaptativa y Nuevas estrategias antimicrobianas o antivirulentas frente a patógenos multirresistentes.

El mal uso de los antibióticos, junto con la poca inversión en el desarrollo de nuevos fármacos dentro de este campo, ha dado lugar a una pobre evolución de los antimicrobianos en las dos últimas décadas. Por ello, el diseño y la evaluación de nuevas terapias antimicrobianas se han convertido en una necesidad prioritaria para la medicina. El objetivo primordial del proyecto es dar un salto traslacional desde los estudios básicos hasta los ensayos preclínicos, empleando una nueva generación de terapias antimicrobianas alternativas a los antimicrobianos ya conocidos.

El proyecto se enmarca dentro de varias de las líneas de investigación prioritarias del marco nacional de la Acción Estratégica de Salud: i) Utilización de Tecnologías moleculares y celulares para generar nuevo conocimiento y su posible transferencia a la práctica clínica en el área de la salud; ii) Investigación traslacional y preclínica sobre la salud humana; iii) Investigación en nuevos medicamentos o productos sanitarios. En este proyecto se estudian tecnologías farmacéuticas realmente novedosas.

Se buscará patentar las nuevas estrategias antibacterianas. La enorme complejidad de estos estudios, iniciados con los proyectos CP13/0059 y PI14/00059 y ahora continuados con el proyecto PI17/01482, hace que sea necesario continuar y consolidar esta novedosa línea que puede suponer una mejora real de las alternativas terapéuticas frente a las bacterias multirresistentes.

Por otro lado, la combinación antibiótico-inhibidor es una de las mejores alternativas para combatir a los patógenos. No se ha avanzado mucho en el desarrollo de fármacos inhibidores de mecanismos de resistencia en las últimas décadas. Por ello, continuaremos con los estudios preclínicos con novedosos inhibidores de B-lactamasas.

En conclusión, en esta línea de investigación proponemos una tecnología novedosa para combatir infecciones frente a patógenos multirresistentes como *Acinetobacter baumannii* o *Pseudomonas aeruginosa*. La metodología aquí obtenida podría ser extrapolada a otros patógenos multirresistentes que actualmente se han convertido en un problema sanitario y económico a nivel mundial.

El uso de bacteriófagos, o virus bacterianos es una opción cada vez más realista para luchar contra las bacterias resistentes o multirresistentes.

Subprograma 5: Métodos proteómicos para la detección temprana de microorganismos resistentes y clones de alto riesgo bacterianos.

La resistencia a los antimicrobianos en bacterias clínicamente relevantes es una de las amenazas a la salud pública más inminentes según organismos internacionales como WHO, CDC y ECDC. Por lo tanto, podemos afirmar que la línea de investigación que estamos desarrollando se enmarca dentro de las líneas prioritarias de trabajo que tendrán un mayor impacto en el futuro cercano en el Sistema Nacional de Salud (SNS). Los proyectos que estamos desarrollando en el marco de esta línea de trabajo es la creación de un consorcio con amplia experiencia tanto en resistencia antibiótica, como en técnicas moleculares y proteómicas, que nos convierta en un grupo capaz de alcanzar resultados que tengan un alto impacto no solo en la rutina del laboratorio clínico de microbiología, sino en la práctica de la asistencia sanitaria en general. La posibilidad de usar los métodos proteómicos, principalmente la espectrometría de masas MALDI-TOF, como una única tecnología que nos permita realizar la identificación de microorganismos, la detección de resistencias y el tipado epidemiológico, es una estrategia única en la minimización de recursos y en el uso prudente de la tecnología. Además, creemos que el uso del MALDI-TOF dentro de los Programas de Optimización del Uso de los Antimicrobianos (PROA) puede tener un gran impacto tanto clínico como económico en el SNS. El hecho de poner a prueba en un Hospital de tercer nivel como el CHUAC los avances que vamos consiguiendo en investigación a tiempo real, permitirá valorar el impacto asistencial de los avances y realizar estudios de coste-efectividad para su difusión a otros centros con las máximas garantías de calidad.

5.5. Virología Clínica

Presentación/descripción del grupo

El grupo de investigación de Virología Clínica inicia su andadura en el año 2012 y ha sido acreditado como grupo consolidado Tipo A del INIBIC desde el año 2015. Actualmente el jefe de grupo es el Dr. Enrique Míguez Rey, Jefe de Sección de la Unidad de Enfermedades Infecciosas. Componen también el grupo Investigación:

- Álvaro Mena de Cea: Doctor en Medicina y Cirugía, PhD. Investigador Juan Rodés (JR17/0028).
- Berta Pernas Souto: Doctora en Medicina y Cirugía, PhD. Investigadora Juan Rodés (JR18/00024).
- Iria Rodríguez Osorio: Licenciada en Medicina y Cirugía. Investigadora pre-doctoral.
- Ángeles Castro Iglesias: Doctora en Medicina y Cirugía. Profesora Titular del Área de Medicina, Universidad de A Coruña.

- Soledad López-Calvo: Doctora en medicina y Cirugía. Investigadora Clínica Col. Médico adjunto, Servicio de Medicina Interna, CHUAC.
- Pilar Vázquez-Rodríguez: Investigadora Clínica Col. U Enfermedades Infecciosas. CHUAC.
- Manuel Delgado Blanco. Doctor en Medicina y Cirugía. Investigador Clínico Colaborador. Médico adjunto del Servicio de Digestivo del CHUAC. Profesor Asociado de Medicina. Universidad de Santiago de Compostela.
- Luis Margusino Framiñán. Investigador Farmacéutico Colaborador. Jefe de Sección del Servicio de Farmacia del CHUAC.
- Purificación Cid Silva. Doctora en Ciencias de la Salud. Investigadora Farmacéutica Colaboradora del Servicio de Farmacia del CHUAC.
- Héctor Meijide Míguez: Doctor en Medicina y Cirugía, PhD. Investigador Clínico Colaborador. Médico adjunto del Servicio de Medicina Interna, Hospital Quirónsalud, A Coruña.

Durante estos 8 años, este grupo ha desarrollado su investigación específica en la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana y en las Hepatitis Víricas y ha ido creciendo en productividad a un nivel cualitativo y cuantitativo.

El grupo ha ido creciendo y se ha ido autofinanciando (autogestión) a través de proyectos científicos obtenidos competitivamente procedentes de la administración pública autonómica o nacional (Xunta de Galicia y Ministerio de Sanidad/Ciencia e Innovación, respectivamente) y de capital privado (industrias farmacéuticas).

Líneas de trabajo – objetivos científicos

Los principales objetivos son:

1. Continuar las líneas de investigación actualmente en desarrollo:
    a. Impacto de las combinaciones terapéuticas actuales frente a la infección por VIH en la viremia residual y marcadores de inflamación/activación: implicaciones en el manejo clínico.
    b. Estudio de lipidómica en pacientes infectados por VIH que reciben tratamiento antirretroviral.
    c. Ensayos clínicos fase III sobre eficacia y seguridad de nuevas terapias frente al VIH.

d. Identificación de fenotipos clínicos de osteoartritis (OA) a través de la estrategia Big Data. Estudio en colaboración con el Grupo de Reumatología del INIBIC.

e. Proyecto de papiloma Virus: "Displasia de canal anal asociada al Virus de Papiloma Humano. Caracterización del patrón de metilación, los Micro-RNAs y la microbiota". IP: Dr. Á. Mena. Solicitada financiación a la AES 2019 (ISCIII, Proyectos en Salud). Proyecto que incluye investigadores de los grupos de Anatomía Patológica, Microbiología, Cirugía General y el Biobanco.

f. Caracterización de las infecciones en el paciente con inmunosupresión secundaria a terapias farmacológicas: Impacto de la Microbiota Intestinal. IP: Dra. B. Pernas Souto. Solicitada financiación a la AES 2019 (ISCII, Proyectos de Investigación en Salud). Proyecto que incluye investigadores de los grupos de Reumatología y Microbiología.

g. Proyectos de telemedicina realizados por el servicio de Farmacia.

h. Perfil de seguridad de los diferentes tratamientos antirretrovirales.

i. Otros proyectos en desarrollo.

2. Desarrollar nuevas líneas de colaboración con diferentes grupos del INIBIC-CHUAC, en relación con las diferentes comorbilidades asociadas al paciente infectado por el VIH. Esto incluye la apertura de proyectos conjuntos con el Grupo de Envejecimiento, el grupo de Oncología, Enfermedades respiratorias, Enfermedades metabólicas y Endocrinas y Telemedicina e Informática, el Grupo de Reumatología y el Grupo de Investigación en Microbiología.

    a. Proyecto de caracterización de pacientes con infección por VIH y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en colaboración con el grupo de Enfermedades Respiratorias INIBIC (Dr. P. Marcos), cuyos objetivos serían: 1) Caracterizar a una población de pacientes con VIH y EPOC inicial de forma multidimensional, incluyendo aspectos demográficos, sociales, familiares y clínicos, función pulmonar, capacidad de ejercicio, imagen, microbiología, calidad de vida, exacerbaciones, comorbilidades y biomarcadores en sangre y esputo; 2) Comparar estos pacientes con pacientes sin infección por VIH, así como sujetos fumadores con función pulmonar normal, apareados por edad y sexo; 3) Establecer una cohorte de pacientes con EPOC inicial que pueda ser seguida en el futuro a largo plazo para conocer la historia natural completa de la enfermedad.

b. Colaborar con el grupo de Oncología del INIBIC en un grupo de trabajo para analizar el impacto de la inmunoterapia en los pacientes con infección por VIH y cáncer. Estrategia por definir.

c. Colaborar con el grupo de Envejecimiento del INIBIC, así como con el grupo europeo del Dr. Giovanni Guaraldi (Módena, Italia) en el seguimiento de las comorbilidades crónicas en pacientes con infección por VIH. Estrategia por definir.

3. Solicitar anualmente financiación para al menos 2 proyectos de investigación a agencias financiadoras autonómicas, nacionales o europeas.
4. Comunicar regularmente los resultados obtenidos en alguno de los congresos Nacionales e Internacionales sobre las investigaciones específicas.
5. Participar de manera colaborativa en proyectos dentro de la Red de SIDA (CoRIS).
6. Seguir en la línea de formar a personal investigador (doctor) que pueda desarrollar una carrera investigadora en biomedicina en el campo de la virología clínica.

Actividades actuales y futuras del grupo

A continuación, se especifican los recursos obtenidos en los últimos años:

VIROLOGIA CLINICA (2015-2019)					
Proyectos captados convocatorias publicas	Número:	0		Cuantía:	115.615,00 €
Redes / Plataformas y Ayudas de grupo captados	Número:	0		Cuantía:	112.750,00 €
RR.HH captados	Número:	1		Cuantía:	183.500,00 €
Acuerdos, Convenios, Donaciones y Convocatorias privadas	Número:	6		Cuantía:	15.600,00 €
Ensayos Clínicos y EO	Iniciados: 4	Activos:	2	Cuantía:	80.765
Tesis	Nº Dirigidas :	8		Nº Leídas:	4
Premios	0	**Actividades docentes, divulgación, etc. organizadas**			1
Publicaciones con FI (JCR 2016)	Número:	16		FIA:	53,318

Proyecto Integrado de Excelencia en los IIS (convocatoria 2016 – Acción Estratégica en Salud 2013-2016 del Instituto de Salud Carlos III – Ministerio de Economía, Industria y Competitividad) con número de expediente PIE16/00054: “Identification of Clinical Phenotypes on Osteoarthritis

(OA) disease though Big Data approach". Proyecto en colaboración con el grupo de Reumatología. Fecha de inicio: 01/enero/2017. Duración: 3 años. Financiación: 523.820 euros.

Principales colaboraciones con otros grupos

Tenemos prevista la puesta en marcha de proyectos en colaboración con diferentes grupos del INIBIC-CHUAC, en relación con las comorbilidades del VIH y en relación con la patología relacionada con el NASH y VIH.

Los grupos de colaboración serán: Grupo de Envejecimiento, grupo de Oncología, Enfermedades Respiratorias, Enfermedades Metabólicas y Endocrinas y Telemedicina e Informática.

Contribución al desarrollo del SNS a través de mejoras en la práctica clínica

El grupo de investigación ya ha editado guías y procedimientos clínicos que se han aplicado en clínica humana. Varios de los investigadores colaboradores han participado en la elaboración de diferentes documentos de consenso sobre la patología infecciosa, VIH y Hepatitis, editado por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

6. ÁREA 6. SALUD POBLACIONAL Y CUIDADOS SANITARIOS.

El Área 6 del INIBIC está integrada por el grupo de investigación en Enfermería y Cuidados en Salud.

6.1. Enfermería y Cuidados en Salud: Metodología y Aplicaciones

Presentación/descripción del grupo

Este grupo de investigación nace de la fusión de los grupos de investigación en "Epidemiología Clínica y Bioestadística" y "Enfermería", que integraban con anterioridad el área de Salud Poblacional y Cuidados Sanitarios del INIBIC. La creación del grupo parte de una trayectoria previa de trabajo común entre los profesionales asistenciales, académicos y técnicos que lo componen.

En enfermería, al igual que ocurre en el resto de las profesiones sanitarias, resulta imprescindible desarrollar la base científica en la que se fundamentan sus cuidados. La investigación en enfermería permite, entre otras cosas, mejorar la efectividad, eficiencia y seguridad en la gestión y ejecución del cuidado al paciente, optimizando la práctica enfermera.

La creación de un grupo de investigación multidisciplinar especializado en metodología de la investigación y su aplicación en el ámbito de la enfermería viene a proporcionar un espacio dentro del INIBIC para articular y canalizar las iniciativas y los proyectos de investigación que surjan en torno a la prestación y gestión de cuidados enfermeros y cuidados en salud en general.

El grupo está formado por varias profesionales enfermeras, personal académico de la UDC y personal de apoyo a la investigación de las instituciones de la Xerencia de Xestión Integrada de A Coruña (10 doctores y 1 doctorando), que desarrollan su actividad en torno a la Unidad de Apoyo a la Investigación del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC) – Instituto de Investigación Biomédica A Coruña (INIBIC). Esta unidad desarrolla una labor de asesoría y consultoría en las ramas de bioestadística, metodología de la investigación y epidemiología clínica, orientada a personal de toda el área sanitaria de A Coruña.

Integrantes:

- Rocío Seijo Bestilleiro (coordinadora)
- María Teresa García Rodríguez
- Carmen Cereijo Garea
- Rosa Pita Vizoso
- María Inés Fernández Fraga
- Amalia Couceiro Rúa
- Sonia Pértega Díaz
- María Teresa Seoane Pillado
- Cristina González Martín
- M. Inmaculada Gómez Besteiro
- Jorge Suances Hernández
- Vanesa Balboa Barreiro (doctoranda)

Líneas de trabajo – objetivos científicos

De todas las áreas de investigación en enfermería o cuidados en salud, el grupo se centrará en las siguientes líneas:

a) <u>Línea 1: Investigación clínica cuantitativa en cuidados en salud</u>

Esta línea se centra en el desarrollo, promoción y evaluación de los patrones de práctica profesional en los distintos ámbitos de actuación enfermera. Dentro de esta línea de trabajo se enmarcan las siguientes áreas de investigación específicas:

- Cuidados en salud en población trasplantada
- Cuidados en nefrología
- Cuidados en salud en el paciente oncológico
- Cuidados en salud en relación con la nutrición

b) <u>Línea 2: Investigación cualitativa en cuidados en salud</u>

Dentro de esta línea de trabajo se enmarcan las siguientes áreas de investigación:

- Modelos de enfermería

- Relación enfermera
- Cuidados paliativos
- Práctica asistencial

c) Línea 3: Metodología de la investigación y bases del conocimiento científico

Esta línea se centra en la aplicación de la metodología científica más rigurosa para el análisis de los diferentes procesos asistenciales (diagnóstico, tratamiento y pronóstico) y sus resultados. El objetivo final es apoyar la toma de decisiones con el fin de mejorar la efectividad, eficiencia y seguridad en la gestión y ejecución del cuidado al paciente.

Metodología de trabajo – técnicas y herramientas específicas diferenciales

Los integrantes del grupo son expertos en metodología de la investigación, bioestadística y su aplicación en el ámbito de las ciencias biomédicas y en el campo de la enfermería y cuidados en salud, en particular. La metodología de trabajo se centrará en la aplicación del método científico y técnicas bioestadísticas avanzadas para dar respuesta a las preguntas de investigación de cada una de las líneas propuestas.

Actividades actuales y futuras del grupo

A continuación, se resumen los resultados de investigación más recientes, en cada una de las líneas de investigación del grupo, y los proyectos en fase de planificación y diseño para los próximos años:

a) Línea 1: Investigación clínica cuantitativa en cuidados en salud

En los últimos años, dentro de esta línea de investigación, varios miembros del grupo han defendido su tesis doctoral:

- Título: “Eficacia de la cooximetría y del consejo mínimo antitabaco en pacientes fumadores trasplantados renales”

  Doctoranda: Rocío Seijo Bestilleiro

  Línea: Cuidados de salud en población trasplantada / cuidados de salud en nefrología

- Título: “Valoración del estado nutricional y su evolución en la cirrosis hepática tras el trasplante hepático”

Doctoranda: María Teresa García Rodríguez

Línea: Cuidados de salud en relación con la nutrición

- Título: "Calidad de vida y satisfacción en la mujer con reconstrucción mamaria inmediata tras mastectomía por cáncer"

  Doctoranda: Carmen Cereijo Garea

  Línea: Cuidados de salud en el paciente oncológico

Asimismo, se está ejecutando el siguiente proyecto de investigación:

- "Prevalencia de arteriopatía periférica, patología podológica y calidad de vida en trasplante renal". Número de Expediente: PI 16/02000

  IP: María Teresa Seoane Pillado

Publicaciones recientes en esta línea de investigación son:

- Fernández C, Calvo M, Leite N, López A, Ferreiro T, Ribera R, Seijo R, Alonso Á. Kidney transplantation from HLA-incompatible live donors: Efficiency and outcome of 32 patients after desensitisation. Nefrologia. 2017 Nov -

  Dec;37(6):638-645. doi: 10.1016/j.nefro.2017.06.006. Epub 2017 Jul 19. English, Spanish. PubMed PMID: 28734583.

- Fernández Rivera C, Calvo Rodríguez M, López Muñíz A, Ferreiro Hermida T,Seijo Bestilleiro R, Andón Saavedra C, Galego García A, Alonso Hernández A. ABO-incompatible living-donor kidney transplantation: Study of 48 patients after desensitisation. Nefrologia. 2019 Jun 14. pii: S0211-6995(19)30090-6. doi:10.1016/j.nefro.2019.02.010. [Epub ahead of print] English, Spanish. PubMed PMID: 31208833.

- Cao M, Leite BN, Ferreiro T, Calvo M, Fernández C, Alonso Á, Rodriguez A, Salvador P, Seijo R, Pita S, Arjona E, Rodríguez de Córdoba S, Valdés Cañedo F. Eculizumab Modifies Outcomes in Adults with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome with Acute Kidney Injury. Am J Nephrol. 2018; 48(3):225-233. doi:10.1159/000492865. Epub 2018 Sep 11. PubMed PMID: 30205388.

- García-Rodríguez MT, Pértega-Díaz S, López-Calviño B, Piñón-Villar MDC, Otero-Ferreiro A, Suárez-López F, Gómez-Gutiérrez M, Seoane-Pillado MT, Pita-Fernández S. Nomogram and Validity of a Model for Predicting Malnutrition in Patients on Liver Transplant Lists. Dig Dis Sci. 2018

Jul;63(7):1952-1961. doi: 10.1007/s10620-018-5079-3. Epub 2018 Apr 25. PubMed PMID: 29691779.

Dentro de esta línea de investigación, se ha solicitado financiación en la última convocatoria AES para el desarrollo del proyecto:

- Cambios generados por el tratamiento oncológico en la calidad de vida, la nutrición y el sistema tegumentario. Número de Expediente: PI19/01358

  IP: María Cristina González Martín

Asimismo, se está colaborando en la realización de las siguientes tesis doctorales de las que se espera publicar varios artículos:

- "Enfermedad coronaria en el trasplante renal: incidencia, tipología, factores de riesgo y pronóstico." Doctorando: Constantino Fernández Rivera

- "Síndrome hemolítico Urémico del Adulto: alteraciones genéticas, manifestaciones clínicas, daño estructural y pronóstico". Análisis de una cohorte. Doctoranda: Mercedes Cao Vilariño

Se han enviado y están pendientes de publicar los siguientes artículos:

- Randomized clinical trial to determine the effectiveness of Co-oximetry and anti-smoking brief advice in a cohort of kidney transplant patients who smoke. **Revista**: Trials.
- Nutrición en pacientes mayores de 65 años no institucionalizados: Factores asociados. **Revista:** Gaceta medica de México.
- Sexuality in ostomized patients: Literature Review. **Revista:** Scandinavian Journal of Caring of Sciences.

b) <u>Línea 2: Investigación cualitativa en cuidados en salud</u>

En los últimos años, dentro de esta línea de investigación, varios miembros del grupo han defendido su tesis doctoral:

- Título: "Cambios en la práctica asistencial tras la adopción del modelo de Virginia Henderson"

  Doctoranda: Rosa Pita Vizoso

  Línea: Modelos de enfermería / Práctica asistencial

- Título: "Relación enfermera paciente-familia en cuidados paliativos"

Doctoranda: María Inés Fernández Fraga

Línea: Cuidados paliativos / Relación enfermera

Publicaciones recientes en esta línea de investigación son:

Rúa AC, Pita-Vizoso R, Gómez-Besteiro I. [Fulfillment of basic needs of the Moroccan female immigrant population in Arteixo]. Rev Esc Enferm USP. 2010 Jun;44(2):249-56. Spanish. PubMed PMID: 20642032.

c) Línea 3: Metodología de la investigación y bases del conocimiento científico

Dentro de esta línea, se está ejecutando el siguiente proyecto de investigación:

- Caracterización de grandes supervivientes en cáncer colorrectal: aplicación de modelos de curación para la estimación de la supervivencia a largo plazo (PI18/01676)

  Entidad financiadora: FIS. ISC IIII. Ministerio de Ciencia e Innovación.

  Duración: 3 años (2018-2019)

  Investigador principal: Sonia Pértega Díaz

Publicaciones recientes en esta línea son:

- Juiz-Valiña P, Outeiriño-Blanco E, Pértega S, Varela-Rodriguez BM, García-Brao MJ, Mena E, Pena-Bello L, Cordido M, Sangiao-Alvarellos S, Cordido F. Effect of Weight Loss after Bariatric Surgery on Thyroid-Stimulating Hormone Levels in Euthyroid Patients with Morbid Obesity. Nutrients 2019;11(5). pii: E1121.doi: 10.3390/nu11051121. PMID: 31137484
- Gonzalez-Martin C, Grande Morais S, Pertega-Diaz S, Seoane-Pillado T, Balboa-Barreiro V, Veiga-Seijo R. Concordance between the Different Cardiovascular Risk Scores in People with Rheumatoid Arthritis and Psoriasis Arthritis. Cardiol Res Pract. 2019; 7689208. doi: 10.1155/2019/7689208. PMID: 31001432
- García Gonzalez M, Pértega Díaz S, González Martín MC, Casal Beloy I, Caramés Bouzán J. Variation in epidemiological characteristics, therapeutics strategies and main outcomes between neonates with necrotizing enterocolitis diagnosed consecutively, during the period 2003-2015. EC Paediatrics 2019 (pendiente de publicación)
- Vidal-Cortés P, Álvarez-Rocha LA, Fernández-Ugidos P, Pérez-Veloso MA, Suárez-Paul IM, Virgós-Pedreira A, Pértega-Díaz S, Castro-Iglesias ÁC. Epidemiology and

outcome of HIV-infected patients admitted to the ICU in the current highly active antiretroviral therapy era. Med Intensiva. 2019 (pendiente de publicación). doi: 10.1016/j.medin.2019.02.012. PMID: 30971339

- Rodriguez-Veiga D, González-Martín C, Pertega-Díaz S, Seoane-Pillado T, Barreiro-Quintás M, Balboa-Barreiro V. [Prevalencia de artrosis de rodilla en una muestra aleatoria poblacional en personas de 40 y más años de edad]. Gac Med Mex. 2019;155(1):39-45. doi: 10.24875/GMM.18004527. PMID: 30799466

- Sucasas Alonso A, Avila-Alvarez A, Combarro Eiriz M, Martínez Roca C, Yáñez Gómez P, Codias López A, Fernández Trisac JL, Pértega Díaz S. [Use of off-label drugs in neonatal intensive care]. An Pediatr (Barc). 2019 (*pendiente de publicación*). doi: 10.1016/j.anpedi.2018.12.015. PMID: 30772271

  Factor de impacto JCR 2017: 1.318 (Q3, 83/124, Pediatrics)

- Margusino-Framiñán L, Cid-Silva P, Mena-de-Cea A, Rodríguez-Osorio I, Pernas-Souto B, Delgado-Blanco M, Pertega-Díaz S, Martín-Herranz I, Castro-Iglesias A. Effectiveness and safety of daclatasvir/sofosbuvir with or without ribavirin in genotype 3 hepatitis C virus infected patients. Results in real clinical practice. Rev Esp Quimioter. 2019; 32(2): 137-144. PMID: 30761823

  Factor de impacto JCR 2017: 0.605 (Q4, 247/261, Pharmacology & Pharmacy)

- Delgado-Lobete L, Santos del Riego S, Pértega Díaz S, Montes Montes R. Prevalence of suspected developmental coordination disorder and associated factors in Spanish classrooms. Research in Developemental Disabilities 2019; 86: 31-40

  Factor de impacto JCR 2017: 1.820

- Diosdado-Figueiredo M, Balboa-Barreiro V, Pértega-Diaz S, Seoane-Pillado T, Pita-Fernández S, Chantada-Abal V. Erectile dysfunction in patients with arterial hypertension. Cardiovascular risk and impact on their quality of life. Med Clin (Barc). 2019; 152(6): 209-215. pii: S0025-7753(18)30360-9. doi:10.1016/j.medcli.2018.05.022. PMID: 29996971

  Factor Impacto JCR 2017: 1,168 (Q3, 94/155 Medicine, General & Internal)

- Galeiras R, Mourelo M, Pértega S, López ME, Esmorís I. Procedural sedation and analgesia during enzymatic debridement of burn patients. Ann Burns Fire Disasters. 2018;31(3):223-227. PMID: 30863257

- Calvin-Lamas M, Pita-Fernandez S, Pertega-Diaz S, Rabunal-Alvarez MT, Martín-Herranz I. A complexity scale for clinical trials from the perspective of a pharmacy service. Eur J Hosp Pharm Sci Pract. 2018; 25(5):251-256. doi: 10.1136/ejhpharm-2017-001282. PMID: 31157035

- Esteva M, Ruiz-Díaz M, Sánchez MA, Pértega S, Pita-Fernández S, Macià F, Posso M, González-Luján L, Boscá-Wats MM, Leiva A, Ripoll J; DECCIRE GROUP. Emergency presentation of colorectal patients in Spain. PLoS One. 2018;13(10):e0203556. doi: 10.1371/journal.pone.0203556. eCollection 2018. Erratum in: PLoS One. 2018 Nov 2;13(11):e0207143. PMID: 30273339

  Factor Impacto JCR 2017: 2,766 (Q1, 15/64 Multidisciplinary Sciencies)

- Galeiras-Vázquez R, Esmorís-Arijón I, Mourelo-Fariña M, Pértega Díaz S, López-Suso E. Sedoanalgesia para procedimientos de desbridamiento enzimático en pacientes con quemaduras en cara y cuello. Cir Plast Iberolatinoam 2018; 44(3): 329-334

  Scimago Journal Ranking 2017: 0,17 (Q4 Surgery)

- García-Rodríguez MT, Pértega-Díaz S, López-Calviño B, Piñón-Villar MDC, Otero-Ferreiro A, Suárez-López F, Gómez-Gutiérrez M, Seoane-Pillado MT, Pita-Fernández S. Nomogram and Validity of a Model for Predicting Malnutrition in Patients on Liver Transplant Lists. Dig Dis Sci. 2018;63(7):1952-1961. PMID: 29691779

  Factor Impacto JCR 2017: 2,819 (Q3, 46/80 Gastroenterology & Hepatology)

- Salvador de la Barrera S, Mora Boga R, Ferreiro Velasco ME, Seoane Pillado T, Montoto Marqués A, Rodríguez Sotillo A, Pértega Díaz S. A validity study of the Spanish-World Health Organization Quality of Life short versión instrument in persons with traumatic spinal cord injury. Spinal Cord 2018; 56(10):971-979. doi: 10.1038/s41393-018-0139-2. PMID: 29795170

  Factor Impacto JCR 2017: 1,936 (Q2, 20/65 Rehabilitation)

- Gómez-Méndez R, Monte-Secades R, Ventura-Valcárcel P, Rabuñal-Rey R, Guerrero-Sande H, Chamorro-Fernández AJ, Pértega-Díaz S; Grupo de Alcohol y Alcoholismo SEMI. Incidence rates of admissions associated with alcohol withdrawal syndrome in Spain: Analysis of minimum basic data set 1999-2010. Med Clin (Barc). 2018; 151(3): 103-108. doi: 10.1016/j.medcli.2017.11.021. PMID: 29274671

  Factor Impacto JCR 2017: 1,168 (Q3, 94/155 Medicine, General & Internal)

- Sousa D, Ceniceros A, Galeiras R, Pértega-Díaz S, Gutiérrez-Urbón JM, Rodríguez-Mayo M, López-Suso E, Mourelo-Fariña M, Llinares P. Microbiology in burns patients with blood stream infections: trends over time and during the course of hospitalization. Infect Dis (Lond). 2018 Apr;50(4):289-296. doi: 10.1080/23744235.2017.1397738. PMID: 29105600.

Principales colaboraciones con otros grupos del Instituto

La vinculación de varias de las integrantes del grupo con la Unidad de Apoyo a la Investigación y su actividad académica en la Escuela Universitaria de Enfermería y la Facultad de Enfermería y Podología de la UDC facilitan su colaboración con otros grupos del INIBIC y personal externo al mismo.

Dentro del INIBIC, las principales colaboraciones se dan con los siguientes grupos:

- Reumatología
- Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas
- Virología Clínica
- RNASA-IMEDIR

Contribución al SNS a través de mejoras en la práctica clínica

Desde el grupo se buscará dar una perspectiva fundamentalmente traslacional a la investigación en enfermería y cuidados en salud. En este sentido, tanto la coordinadora de grupo como varias de sus integrantes son enfermeras asistenciales capaces de identificar preguntas de investigación cuya respuesta tenga un impacto directo en el cuidado de los pacientes. Desde el grupo se promoverán asimismo actividades formativas y de divulgación a fin de extender la actividad investigadora dentro del colectivo de enfermería de la institución.